



HAL
open science

Les molécules antivirales en médecine vétérinaire : nature, principes, et usages

Chloé Fournier

► **To cite this version:**

Chloé Fournier. Les molécules antivirales en médecine vétérinaire : nature, principes, et usages. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04787854

HAL Id: dumas-04787854

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04787854v1>

Submitted on 18 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2024 THESE : 2024 – TOU 3 – 4082

LES MOLÉCULES ANTIVIRALES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE : NATURE, PRINCIPES, ET USAGES

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

FOURNIER Chloé, Véronique, Marie

Directeur de thèse : M. Stéphane BERTAGNOLI

JURY

PRESIDENT :

M. Christophe PASQUIER

Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Stéphane BERTAGNOLI

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Romain VOLMER

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie-Thérapeutique*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la reproduction*
Mme BIBBAL Delphine, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et toxicologie*
Mme LALLEMAND Elodie, *Chirurgie des équidés*
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et mathématiques*
Mme PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
Mme BRET Lydie, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme BOUHSIRA Emilie, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. CARTIAUX Benjamin, *Anatomie, imagerie médicale*
M. COMBARROS Daniel, *Dermatologie vétérinaire*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
Mme DANIELS Hélène, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme DAVID Laure, *Hygiène et industrie des aliments*
M. DIDIMO IMAZAKI Pedro, *Hygiène et industrie des aliments*
Mme DÔUET Jean-Yves, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
M. FERCHIOU Ahmed, *Economie et gestion des entreprises vétérinaires agricoles*
Mme FUSADE-BOYER, *Microbiologie et infectiologie thérapeutiques et résistances*
Mme GRANAT Fariny, *Biologie médicale animale*
Mme JOURDAN Géraldine, *Anesthésie, analgésie comparée*
Mme JOUSSERAND Nicolas, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*
Mme LE GRAVERAND Quentin, *Alimentation animale*
Mme LE LOC'H Guillaume, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
Mme MILA Hanna, *Elevage des carnivores domestiques*
M. OTAVIANO DO REGO Renato, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme PIERRON Alix, *Pharmacie-Toxicologie*
Mme VERGNE Timothée, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. AUMANN Marcel, *Urgences, soins intensifs*
M. AUVRAY Frédéric, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. CASSARD Hervé, *Pathologie des ruminants*
M. CROVILLE Guillaume, *Virologie et génomique cliniques*
Mme DIDIER Caroline, *Anesthésie, analgésie*
M. DELPONT Mattias, *Clinique Aviaire*
Mme DUPOUY GUIRAUTE Véronique, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme GAILLARD Elodie, *Urgences, soins intensifs*
Mme GEFRE Anne, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme GRISEZ Christelle, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme JEUNESSE Elisabeth, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme LAYSSOL-LAMOUR Catherine, *Imagerie Médicale*
Mme POUJADE Agnès, *Anatomie pathologique vétérinaire*
Mme PRESSANTI Charline, *Dermatologie vétérinaire*
M. RAMON PORTUGAL Felipe, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. REYNOLDS Brice, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme ROUCH BUCK Pétra, *Médecine préventive*
Mme SAADA Chloé, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

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 de participer à 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, et qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Mes très sincères remerciements pour ses conseils précieux, son soutien et sa disponibilité pendant la rédaction de mon manuscrit.

À Monsieur le Docteur Romain VOLMER

Maître 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

Table des illustrations.....	4
Liste des abréviations.....	5
Introduction.....	7
I. Les molécules antivirales utilisées en médecine humaine.....	9
1. Inhibiteurs des ADN polymérase virales.....	10
1.1- Analogues de la desoxyuridine.....	10
1.2- Analogues de la guanosine acyclique.....	12
1.3- Analogue du pyrophosphate.....	14
1.4- Analogue de la cytosine.....	14
1.5- Autres analogues nucléosidiques.....	15
2. Inhibiteurs de la transcriptase-inverse.....	15
2.1- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase-inverse (NRTIs et NtRTIs).....	15
2.2- Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTIs).....	17
3. Inhibiteurs de l'intégrase.....	18
4. Inhibiteurs de la protéase.....	18
5. Inhibiteurs du relargage de la cellule hôte.....	19
6. Inhibiteur de l'endonucléase cap-dépendante.....	20
7. Inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN dépendante.....	20
8. Inhibiteurs de la fusion membranaire.....	22
8.1- Amantadine et rimantadine.....	22
8.2- Enfuvirtide.....	22
8.3- <i>n</i> -Docosanol.....	23
8.4- Anticorps monoclonaux.....	23
8.5- Polysaccharides d' <i>Inonotus obliquus</i>	23
9. Oligonucléotides anti-sens.....	24

9.1- Les morpholinos	24
9.2- Le fomivirsen.....	25
10. Inhibiteurs de l'hélicase-primase.....	25
11. Immunomodulateurs	25
11.1- Ciclosporine	25
11.2- Imiquimod.....	26
11.3- Complexes liposomes-agonistes de TLR.....	26
12. Interférons.....	27
13. Autres molécules.....	29
13-1. L-lysine	29
13.2- Nitazoxanide	30
13.3- ARN interférents.....	30
Conclusion sur les molécules antivirales utilisées en médecine humaine	31
II. Usage des molécules antivirales en médecine vétérinaire.....	32
1. Maladies virales du chat	32
1.1- Herpèsvirose féline	32
1.2- Calicivirose féline.....	49
1.3- Infection par le virus de l'immunodéficience féline.....	59
1.4- Leucose féline.....	69
1.5- Péritonite infectieuse féline	80
1.6- Conclusion sur les antiviraux utilisables en médecine féline	96
2. Maladies virales du chien	96
2.1- Parvovirose canine.....	96
2.2- Maladie de Carré.....	104
2.3- Conclusion sur les antiviraux utilisables en médecine canine.....	109
3. Maladies virales du cheval	109
3.1- Herpèsviroses équine	109

3.2- Sarcoïdose équine	120
3.3- Conclusion sur les antiviraux utilisables en médecine équine	127
4. Conclusion sur l'utilisation des antiviraux en médecine vétérinaire	127
III. Limites et difficultés d'utilisation des molécules antivirales en médecine vétérinaire	129
Conclusion.....	135
Bibliographie.....	136

Table des illustrations

Figure 1 : Principaux modes d'action des molécules antivirales (Quentin-Froignant 2021)	9
Figure 2 : Mécanisme d'action de plusieurs inhibiteurs de l'ADN polymérase de l'herpes simplex virus 1 (HSV-1, HuAHV1) (Morfin, Thouvenot 2003).....	10
Figure 3: Mécanisme d'action de l'AZT (zidovudine) (De Clercq 2004).....	16
Figure 4 : Comparaison des structures chimiques de PMO et de l'ADN (Nan et Zhang 2018)	24
Figure 5 : Schéma de la réponse d'une cellule non infectée à la présence d'interféron (Dalskov, Gad, Hartmann 2023).....	28
Figure 6: Mécanisme d'action de l'ARN interférent (Fattal 2020).....	31
Figure 7 : Schéma d'un herpesvirus (Varicellovirus) (ViralZone 2024).....	33
Figure 8: Schéma de virion de Vesivirus (ViralZone 2024).....	49
Figure 9 : Cycle de réplication du Calicivirus (Rohayem et al 2010).....	50
Figure 10 : Schéma de virion de Lentivirus (ViralZone 2024)	59
Figure 11: Organisation du génome du FIV. (Kenyon, Lever 2011).....	60
Figure 12 : Cycle de réplication du FIV (Kenyon, Lever 2011)	60
Figure 13 : Schéma de virion de Gammaretrovirus (ViralZone 2024)	70
Figure 14 : Cycle de réplication du FeLV (Hofmann-Lehmann, Hartmann 2021)	71
Figure 15 : Schéma d'un virion d'Alphacoronavirus (ViralZone 2024)	80
Figure 16 : Schéma du génome de FCoV type I (Tasker et al. 2023)	81
Figure 17: Schéma d'un virion de Protoparvovirus (ViralZone 2024).....	97
Figure 18 : Schéma de virion de Morbillivirus (ViralZone 2024)	105
Figure 19 : Schéma d'un virion de la famille des Herpesviridae (ViralZone 2024).....	110
Figure 20: Schéma d'un virion de Papillomaviridae (ViralZone 2024)	121
Figure 21: Organisation du génome des BPV-1 et BPV-2 (Nasir, Campo 2008).....	122
Figure 22 : Etapes du développement de molécules antivirales en médecine humaine (Réda, Kaufmann, Delahaye-Duriez, 2020)	130

Liste des abréviations

ADN = acide désoxyribonucléique

ANMV = agence nationale du médicament vétérinaire

ANSES = agence nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM = agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOM = anticorps d'origine maternelle

ARN = acide ribonucléique

ARNi = ARN interférent

ARNsi = petit ARN interférent

ARNm = acide ribonucléique messenger

AMM = autorisation de mise sur le marché

BID = deux fois par jour

BPV = papillomavirus bovin

cACT = thérapie anticoronavirale combinée

cART = thérapie antirétrovirale combinée

CD4⁺ = lymphocytes T auxiliaires

CD8⁺ = lymphocytes T cytotoxiques

CDV = virus de la maladie de Carré

CPV = parvovirus canin

CSMV = comité de suivi des médicaments vétérinaires

EHM = myéloencéphalopathie due à l'herpèsvirus équin

EHV = herpèsvirus équin

EMPF = fibrose pulmonaire multinodulaire équine

EqAHV = *Alphaherpesvirus* équin

EqGHV = *Gammaherpesvirus* équin

FDA = Food and Drugs Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

FeLV = virus leucémogène félin

FeAHV = *Alphaherpesvirus* félin

FIV = virus de l'immunodéficience féline

HSV = herpès simplex virus

HCMV = cytomégalovirus humain

HPV = papillomavirus humain

IC₅₀ = concentration inhibitrice médiane
IFN = interféron
IMPDH = inosine monophosphate déshydrogénase
LCR = longue région de contrôle
MALT = tissus lymphoïdes associés aux muqueuses
NRTIs = inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase-inverse
NtRTIs = inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase-inverse
NNRTIs = inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase-inverse
ORF = cadre de lecture ouvert (« open reading frame »)
PIF = péritonite infectieuse féline
RCP = résumé des caractéristiques du produit
rfeIFN- ω/γ = interféron- ω/γ recombinant félin
rhuIFN- α = interféron- α recombinant humain
SARS-CoV2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
SID = une fois par jour
SIDA = syndrome d'immunodéficience acquise
TID = trois fois par jour
TLR = récepteur Toll-like
VHB = virus de l'Hépatite B
VIH – virus de l'immunodéficience humaine
VZV = Varicella-Zoster Virus
WNV = virus du West Nile

Introduction

Depuis la pandémie de SARS-CoV-2 et les nombreuses autres épidémies virales auxquelles l'humanité est confrontée, la recherche antivirale a connu un véritable essor en médecine humaine. Toutefois, la recherche antivirale en médecine vétérinaire demeure peu développée. À ce jour, une seule molécule antivirale est autorisée pour une application vétérinaire : l'interféron oméga recombinant félin, indiqué pour le traitement des infections par le virus de l'immunodéficience féline, le virus leucémogène félin et le parvovirus canin.

Depuis toujours, les virus évoluent conjointement avec les organismes qu'ils infectent. En tant que parasites intracellulaires obligatoires, ils n'ont pas de métabolisme propre et doivent utiliser la machinerie cellulaire de leur hôte pour se reproduire. Ils sont constitués d'un génome, un acide nucléique pouvant être un acide ribonucléique (ARN) ou désoxyribonucléique (ADN). Le génome viral est contenu dans une structure protéique appelée capsid, et certains virus possèdent en plus une structure lipidoprotéique externe appelée enveloppe (Modrow et al. 2013). Les virus sont définis selon une classification précise qui se base sur leurs propriétés génomiques et biologiques. Le cycle de réplication viral suit plusieurs étapes, de la liaison d'une protéine virale à un récepteur cellulaire, à la propagation des nouveaux virions dans l'organisme hôte. La transcription et la réplication du génome viral sont réalisées au sein de la cellule hôte par des enzymes virales et/ou cellulaires, et sont spécifiques à chaque groupe de virus. Lorsqu'un virus pénètre dans les cellules d'un organisme, une réponse immunitaire se met en place afin de lutter contre l'infection, initiant une phase de symptômes aigus. Si la réponse immunitaire n'est pas assez efficace, le virus est capable de continuer à se multiplier au sein de l'hôte, et peut entraîner des maladies plus graves qui mènent parfois à la mort de l'hôte dans le cas de pathogènes virulents (Quentin-Froignant 2021).

Actuellement, la majorité des infections virales en médecine vétérinaire sont traitées de manière symptomatique, ce qui conduit fréquemment à des échecs thérapeutiques ou à des récurrences chez l'animal. Les rares molécules antivirales utilisées en médecine vétérinaire proviennent souvent de la médecine humaine, certains virus humains et animaux partageant des homologies biologiques. Le principal enjeu du développement de ces molécules réside dans leur efficacité, évaluée d'abord *in vitro* à travers la concentration inhibitrice médiane (IC₅₀), puis *in vivo* en évaluant plusieurs facteurs, principalement cliniques et virologiques, chez l'animal traité. Une molécule peut être très efficace chez l'Homme et pour autant ne montrer aucun résultat chez le chat ou le chien, en raison des différences métaboliques entre les espèces. De même, une

molécule peut montrer une efficacité prometteuse lors de tests *in vitro*, mais se révéler inefficace *in vivo*, en raison des transformations métaboliques qu'elle subit dans l'organisme receveur.

Un enjeu majeur dans le développement de molécules antivirales réside dans la sécurité du traitement, en raison de la relation étroite entre le virus et l'hôte. Le mécanisme d'action de la molécule doit être suffisamment spécifique au virus pour ne pas interférer avec les fonctions biologiques de l'hôte (Müller, Kräusslich 2009). De la même façon que pour l'efficacité, une molécule peut être parfaitement tolérée par une espèce, et provoquer des effets indésirables non négligeables chez une autre.

De nombreux vaccins existent pour prévenir les maladies virales des différentes espèces domestiques. Cependant, la plupart de ces vaccins sont limités soit par leur mode de protection, nombre d'entre eux empêchant le développement de signes cliniques sévères mais n'empêchant pas l'infection ; soit par la variabilité des souches virales, qui rend difficile l'obtention d'une efficacité vaccinale importante. L'apparition d'épidémies malgré la vaccination souligne la nécessité de développer des traitements antiviraux efficaces et adaptés à une utilisation clinique (Enosi Tuipulotu et al. 2019).

Les recherches sur les molécules antivirales en médecine vétérinaire se concentrent principalement sur les virus affectant les chiens, les chats et les chevaux. En effet, ces derniers jouent un rôle de plus en plus important au sein des foyers, et les propriétaires ont des attentes croissantes concernant la santé de leurs animaux de compagnie. En revanche, l'utilisation d'antiviraux chez les animaux de rente est peu envisagée en raison de l'implication économique que cela représenterait pour les éleveurs.

Ce manuscrit a pour objectif de recenser les molécules antivirales disponibles en France et utilisables en clinique vétérinaire, et d'envisager les perspectives futures. Nous examinerons d'abord les molécules antivirales employées en médecine humaine, en détaillant leur nature, leurs cibles et leur mécanisme d'action. Par la suite, nous nous pencherons sur les virus affectant les animaux dont la recherche de traitement antiviral a suscité un intérêt scientifique. Enfin, nous aborderons les défis auxquels est confrontée la recherche en matière de développement d'antiviraux en médecine vétérinaire.

I. Les molécules antivirales utilisées en médecine humaine

La lutte contre les infections virales en médecine humaine repose sur le développement de molécules ciblant des étapes spécifiques du cycle de réplication virale. Afin de préserver les fonctions biologiques de l'hôte, les antiviraux développés et utilisés présentent une action virostatique, limitant la multiplication et la production du virus sans pour autant l'éradiquer, en ciblant des processus viraux spécifiques. L'utilisation de molécules virucides, en revanche, engendrerait des effets délétères sur les cellules infectées (Quentin-Froignant 2021).

Chaque étape du cycle viral représente une cible potentielle pour les antiviraux (cf. Figure 1) : de l'attachement et la pénétration du virus (*attachement and entry*) dans la cellule hôte, à la décapsidation (*uncoating*), l'expression des gènes viraux (*viral gene expression*), la réplication du génome (*viral replication*), l'assemblage, la maturation (*assembly and maturation*) et la libération des nouveaux virions (*viral egress*).

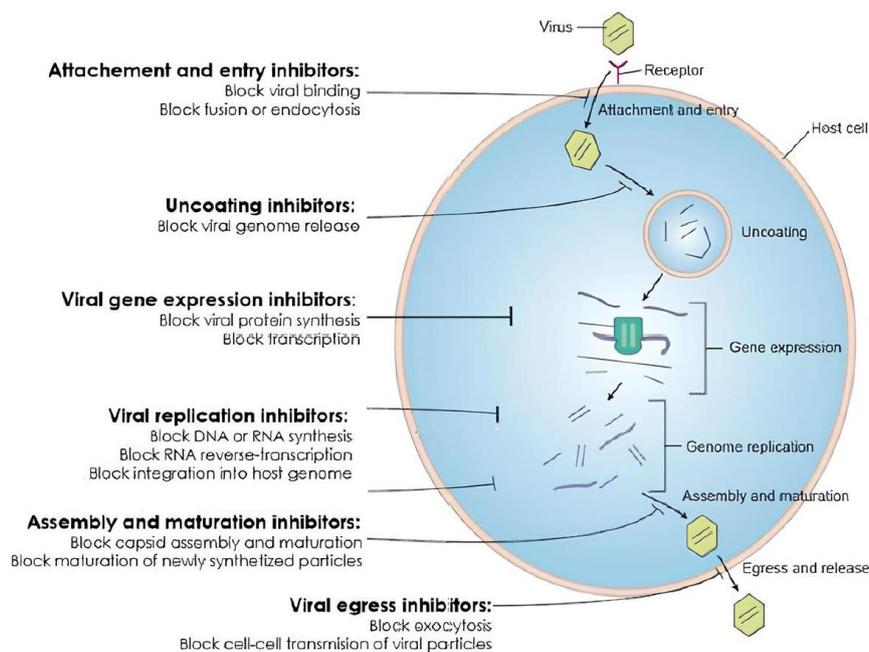


Figure 1 : Principaux modes d'action des molécules antivirales (Quentin-Froignant 2021).

La majorité des molécules actuellement disponibles en médecine humaine agissent sur la synthèse des acides nucléiques, bloquant ainsi la réplication du génome viral. En effet, cette dernière nécessite l'intervention d'enzymes viraux dont l'activité peut être inhibée de manière spécifique par différentes molécules. C'est notamment le cas des analogues nucléosidiques et nucléotidiques qui interfèrent avec l'ADN ou l'ARN polymérase virale, entraînant l'arrêt de la réplication virale.

En plus des inhibiteurs de la réplication génomique, d'autres stratégies thérapeutiques émergent, se concentrant notamment sur l'inhibition de l'entrée du virus dans la cellule ou de sa maturation, en ciblant des enzymes spécifiques comme les protéases ou les intégrases. Par ailleurs, les combinaisons thérapeutiques, notamment dans le cadre de traitements antirétroviraux, ainsi que la diversification des mécanismes d'actions antiviraux, se sont imposées comme des solutions efficaces pour limiter l'apparition de résistances (Thomasy, Maggs 2016; De Clercq, Li 2016; Tompa et al. 2021).

1. Inhibiteurs des ADN polymérase virales

Les inhibiteurs des ADN polymérase virales sont des analogues nucléosidiques et nucléotidiques qui ciblent principalement les Herpèsvirus. Ils sont plus ou moins spécifiques selon les enzymes nécessaires à leur activation.

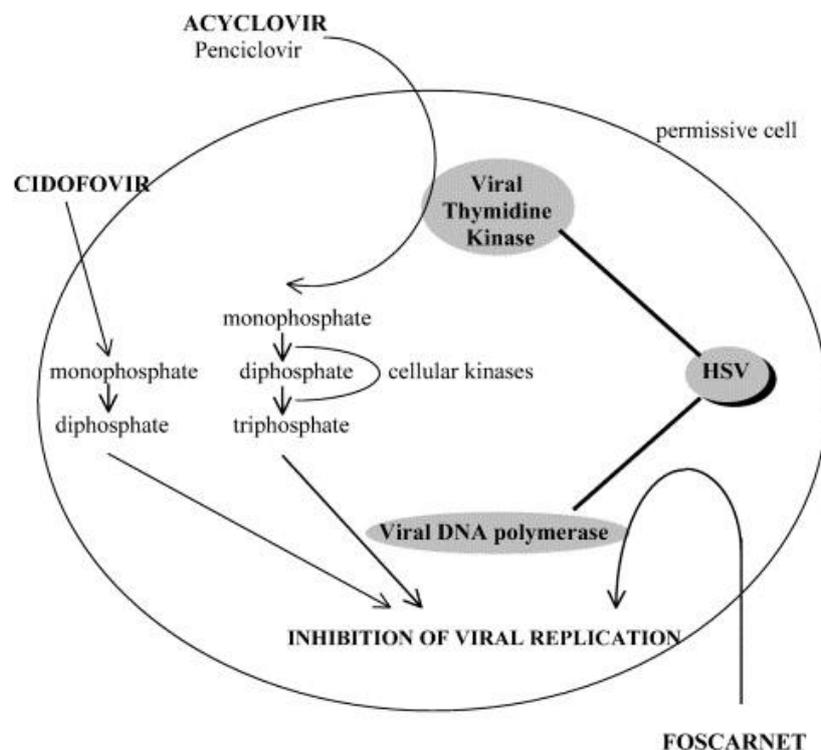


Figure 2 : Mécanisme d'action de plusieurs inhibiteurs de l'ADN polymérase de l'herpes simplex virus 1 (HSV-1, HuAHV1) (Morfin, Thouvenot 2003). Les mécanismes d'action de l'aciclovir, du penciclovir, du cidofovir et du foscarnet sont détaillés dans les parties suivantes.

1.1- Analogues de la desoxyuridine

Il existe 3 molécules antivirales analogues nucléosidiques de la desoxyuridine : l'idoxuridine, la trifluridine et la brivudine (De Clercq, Li 2016).

Historiquement, l'idoxuridine a d'abord été décrite comme un agent antitumoral. Elle est ensuite devenue le premier antiviral à être utilisé contre l'infection oculaire aux herpes simplex virus 1 et 2 (HSV-1 et 2, dénommés officiellement HuAHV1 et HuAHV2) en médecine humaine. Plus tard l'efficacité de la trifluridine a également été démontrée contre les infections à HSV. L'idoxuridine et la trifluridine inhibent la synthèse d'ADN viral en étant incorporées dans le génome viral après phosphorylation, mais ne sont pas des agents antiviraux spécifiques elles peuvent également être incorporées à l'ADN cellulaire. Leur utilisation est donc réservée à une application topique car leur toxicité ne permet pas de les utiliser par voie systémique (De Clercq, Li 2016; Pedrazini, da Silva, Groppo 2022; Taberner et al. 2021).

La trifluridine ne dépend pas de la thymidine kinase virale pour être phosphorylée, ce qui la rend assez peu spécifique (Thomasy, Maggs 2016; Galle 2004). Elle semble être très efficace en utilisation topique pour traiter les kératites à HSV-1, cela étant expliqué par son pouvoir de pénétration de l'épithélium cornéen supérieur à celui de l'idoxuridine et de la vidarabine (Thomasy, Maggs 2016).

Les deux molécules ont été utilisées comme traitement topique, sous forme de collyre ou de pommade, contre les kératites épithéliales causées par HSV (De Clercq, Li 2016), cependant l'idoxuridine (Iduviran®) ne possède plus d'autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 2005. La trifluridine est disponible en France sous forme de collyre ophtalmique à 1 % (Virophtha®). (ANSM 2024)

La brivudine a une activité hautement spécifique contre les herpesvirus HSV-1 et le varicella-zoster-virus (VZV, officiellement dénommé HuAHV3). Elle possède deux mécanismes d'action : soit elle agit en inhibiteur compétitif au niveau de l'ADN polymérase virale, soit elle est incorporée dans l'ADN viral et réduit donc son intégrité et son fonctionnement. Elle est utilisée comme traitement systémique du zona, et est également utilisée sous forme de collyre pour le traitement des kératites épithéliales à HSV-1 (De Clercq, Li 2016).

Il a été démontré qu'un traitement contre l'infection à HSV à base de brivudine pendant 14 jours était au moins aussi efficace qu'un traitement à base d'aciclovir ou de ganciclovir, qui sont des analogues de la guanosine acyclique dont l'efficacité est connue. (Wilhelmus 2010)

La brivudine ne possède pas d'AMM en France. (ANSM 2024)

1.2- Analogues de la guanosine acyclique

Il existe six analogues nucléosidiques de la guanosine acyclique étudiées à ce jour. Ces molécules sont spécifiques des herpèsvirus. Les analogues nucléosidiques acycliques sont des antiviraux qui agissent en entrant en compétition avec les nucléosides triphosphates naturels et en étant incorporés dans la chaîne d'ADN virale qui s'allonge au fur et à mesure qu'elle se réplique, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne. Ils ont besoin d'être phosphorylés 3 fois dans l'organisme pour être activés avant d'être incorporés à l'ADN viral. La première phosphorylation est catalysée par la thymidine kinase virale, ce qui rend ces molécules assez spécifiques et donc permettent une administration systémique chez l'Homme (De Clercq 2004; Thomasy, Maggs 2016). Les deuxième et troisième étapes de la phosphorylation sont réalisées par des kinases cellulaires (James, Prichard 2014).

Historiquement, l'aciclovir était utilisé pour améliorer l'efficacité de la vidarabine, puis son activité antivirale spécifique envers les herpèsvirus HSV-1 et HSV-2 a été mise en évidence. Le penciclovir et le ganciclovir ont ensuite été décrits et sont utilisés pour traiter respectivement les infections par le VZV et par le cytomégalo virus humain (HCMV, officiellement dénommé HuBHV5) (De Clercq, Li 2016).

L'aciclovir a une toxicité faible envers la cellule hôte en raison de la nécessité d'une thymidine kinase virale pour la première phosphorylation. (Sadowski et al. 2021) Il est utilisable par voie orale et est très efficace pour réduire les symptômes et la propagation de l'infection à herpèsvirus chez l'Homme, cependant il n'agit que sur les cycles productifs de l'infection et n'empêche donc pas la latence virale (action virostatique). Des résistances ont rarement été observées, elles sont souvent causées par une mutation au sein du gène de la thymidine kinase virale. Les cas de résistance ont été relevés chez des patients immunodéficients qui ont subi une prophylaxie antivirale longue (Morfin, Thouvenot 2003; Kłysik et al. 2020).

Le penciclovir est une molécule antivirale puissante et spécifique des herpèsvirus, elle présente une affinité pour la thymidine kinase de l'HSV cent fois supérieure à l'aciclovir. Cependant son absorption par voie orale est faible, et sa biodisponibilité a été évaluée entre 1,5 et 5 %. En intraveineux, le penciclovir est rapidement éliminé en sa forme initiale par les reins. Il est donc principalement utilisé en traitement topique sous forme de crème à 1 % (Denavir®) (Tompa et al. 2021), cependant cette spécialité ne possède pas d'AMM en France.

Le ganciclovir est le traitement de choix contre les infections à HCMV, avec une activité cent fois supérieure à celle de l'aciclovir. L'efficacité et l'innocuité du traitement topique de la

kératite épithéliale herpétique par le ganciclovir sont comparables à celles de l'aciclovir. Il a également été utilisé par voie systémique, intra-vitréenne ou par implant pour le traitement de l'uvéite antérieure causée par le HCMV, mais son efficacité n'a pas été suffisamment étudiée. Son absorption orale n'est que de 5-10 %. Par ailleurs, il présente une toxicité considérablement supérieure à l'aciclovir, avec notamment des signes neurologiques sévères, une neutropénie et le développement d'infections bactériennes opportunistes (Kłysik et al. 2020; Burns et al. 2002; Ernst, Franey 1998).

Un gel ophtalmique à 0,15 % de ganciclovir (Virgan®) est disponible en médecine humaine pour le traitement des kératites herpétiques aiguës, (Chou, Hong 2014; ANSM 2024) et un implant intravitréen de ganciclovir à libération prolongée a été développé pour le traitement des rétinites au HCMV (Anand et al. 1993).

Afin d'augmenter leur biodisponibilité orale, des prodrogues de ces trois molécules ont été développés, le valaciclovir, le famciclovir et le valganciclovir (De Clercq, Li 2016). Cependant, pour permettre la libération de leur principe actif, les prodrogues nécessitent une action biologique, principalement chimique ou enzymatique, ce qui diminue leur activité antivirale (Quentin-Froignant 2021).

Le valaciclovir peut être administré par voie orale avec une absorption gastro-intestinale et une métabolisation en aciclovir rapides. Sa biodisponibilité par voie orale est de 54 %, ce qui est quatre fois supérieur à celle de l'aciclovir, ce qui permet d'atteindre une concentration sanguine équivalente à la concentration atteinte par voie intraveineuse (Kłysik et al. 2020; Sadowski et al. 2021). Il est indiqué dans le traitement des infections herpétiques génitales, orales, et en traitement préventif contre HCMV chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ou ayant reçu une greffe. Les effets secondaires observés sont les mêmes que ceux de l'aciclovir (Kłysik et al. 2020).

Le famciclovir est indiqué pour le traitement des infections au VZV et est efficace contre les herpès génitaux, surtout chez les patients immunodéficients. Il présente une bonne absorption orale, sa biodisponibilité peut atteindre 77 %. Il présente des effets secondaires qui concernent le système nerveux, notamment des maux de tête, des vertiges, des nausées et de la diarrhée (Kłysik et al. 2020).

Le valaciclovir et le famciclovir font partie des antiviraux les plus couramment utilisés en raison de leur haute biodisponibilité orale et de leur métabolisation rapide en leurs formes actives.

Cependant, une fois convertis, leur demi-vie *in vivo* n'est pas supérieure à celle des composés originaux (Sadowski et al. 2021).

Le valganciclovir a une biodisponibilité par voie orale dix fois supérieure à celle du ganciclovir, elle peut atteindre 60 %. Il remplace l'administration intraveineuse de ganciclovir lors du traitement ou de la prévention de HCMV (notamment chez les patients greffés) (Kłysik et al. 2020). Les patients traités avec du valganciclovir semblent montrer un meilleur rétablissement que ceux traités au ganciclovir (Tomba et al. 2021).

1.3- Analogue du pyrophosphate

Le foscarnet est un analogue du pyrophosphate, il se fixe à la place du pyrophosphate pendant le processus de polymérisation de l'ADN. (De Clercq 2004) Contrairement à de nombreuses autres molécules ciblant l'activité de l'ADN polymérase virale, le foscarnet ne provoque pas la terminaison de la chaîne (Sadowski et al. 2021). Contrairement aux autres agents antiviraux, le foscarnet n'a pas besoin d'être métabolisé pour atteindre sa cible. Il a un spectre large, il cible l'ADN polymérase de nombreux herpes virus. Il est exclusivement utilisé pour traiter les infections à HSV et HCMV qui sont devenues résistantes aux analogues de nucléosides classiques comme l'aciclovir. Bien qu'il présente une affinité très supérieure à l'ADN polymérase virale par rapport aux ADN polymérases humaines, le foscarnet est hautement toxique sur le long terme, il entraîne des effets secondaires comme de la nausée, de la diarrhée, des vomissements, des maux de tête, une insuffisance rénale et une hypocalcémie (Kłysik et al. 2020; Sadowski et al. 2021). Il est le seul agent antiviral autorisé pour traiter les infections au HSV résistantes à l'aciclovir (Pachota et al. 2023).

Le foscarnet est autorisé en médecine humaine sous forme de perfusion (Foscavir®, Foscarnet Tillomed®, Foscarnet Kabi®) (ANSM 2024).

1.4- Analogue de la cytosine

Le cidofovir est un analogue nucléotidique de la cytosine, il est connu en médecine humaine pour son efficacité contre les rétinites causées par le HCMV. Il possède un large spectre d'activité contre plusieurs virus à ADN et ARN. Le cidofovir, comparativement à certains analogues nucléosidiques, n'est pas phosphorylé par la thymidine-kinase virale, ce qui le rend intéressant pour une utilisation contre des virus modifiés pour la thymidine-kinase. Cependant il nécessite d'être phosphorylé par les enzymes de la cellule hôte (Galle 2004; Sadowski et al. 2021). Le cidofovir présente une affinité relativement élevée pour les ADN polymérases virales comparée aux ADN polymérases humaines. Il est donc utilisé par voie systémique sous forme

injectable (intraveineuse ou intravitréenne) pour le traitement des infections herpétiques chez l'humain, principalement le HCMV. Le temps de demi-vie des métabolites du cidofovir étant relativement long, il peut être appliqué à des fréquences moins élevées (deux fois par jour) que d'autres molécules qui nécessitent des applications plus rapprochées comme la trifluridine (Thomasy, Maggs 2016).

L'un des principaux inconvénients de l'utilisation du cidofovir est sa toxicité élevée, principalement rénale. Le brincidofovir, une prodrogue du cidofovir, fait actuellement l'objet d'essais cliniques. Elle permettrait d'obtenir une plus grande inhibition de la réplication virale à une dose plus faible, et présenterait une biodisponibilité supérieure et une toxicité inférieure à l'utilisation de cidofovir (Sadowski et al. 2021; Meier et al. 2002).

Le cidofovir est autorisé en médecine humaine sous forme de solution à diluer pour perfusion (Cidofovir Tillomed 75 mg/mL®) (ANSM 2024).

1.5- Autres analogues nucléosidiques

La vidarabine est un inhibiteur de polymérase non spécifique. Historiquement, la vidarabine ayant un haut pouvoir antiviral contre HSV et VZV, elle était le premier analogue nucléosidique autorisé en clinique et utilisée par voie systémique et locale (Kłysik et al. 2020; Seifert 2014). Cependant son utilisation a ensuite été restreinte à des applications locales étant donné son efficacité moindre comparé à d'autres agents anti-herpétiques plus récents, et la toxicité qu'elle peut présenter envers les cellules hôtes (Seifert 2014). Son utilisation sous forme de pommade ophtalmique à 3 % semblait mieux tolérée que de nombreux autres antiviraux (Thomasy, Maggs 2016), néanmoins son utilisation clinique est limitée en raison de son potentiel mutagène et oncogène (Sadowski et al. 2021). La vidarabine ne possède plus d'AMM aujourd'hui en France (Tompa et al. 2021; ANSM 2024).

L'entecavir et la telbivudine sont des analogues nucléosidiques exclusivement utilisés pour le traitement des infections au virus de l'Hépatite B (HBV) (Kłysik et al. 2020; Almeida et al. 2021). Seul l'entecavir possède toujours une AMM aujourd'hui en France (ANSM 2024).

2. Inhibiteurs de la transcriptase-inverse

2.1- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase-inverse (NRTIs et NtRTIs)

Les NRTIs et NtRTIs sont des molécules utilisées dans le traitement des patients atteints par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et le VHB (Virus de l'Hépatite B). Ils agissent comme terminateur de chaîne dans la réaction de rétrotranscription, après phosphorylation

intracellulaire, élimination du groupe diphosphate et incorporation de la molécule à l'extrémité 3' de l'ADN viral (De Clercq 2004).

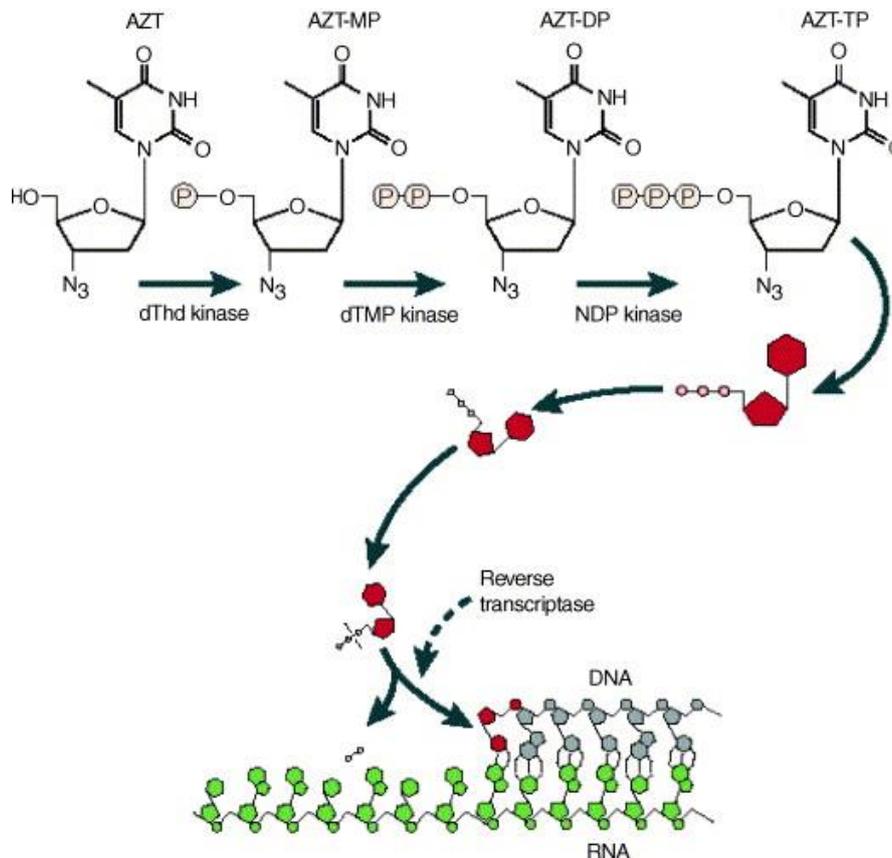


Figure 3: Mécanisme d'action de l'AZT (zidovudine) (De Clercq 2004) MP = monophosphate ; DP = diphosphate ; TP = triphosphate ; dThd kinase = deoxythymidine kinase ; dTMP kinase = thymidylate kinase ; NDP kinase = nucléoside-diphosphate kinase ; reverse transcriptase = transcriptase inverse ; DNA = ADN ; RNA = ARN.

La zidovudine (AZT, Retrovir®) fut le premier médicament autorisé pour le traitement des patients atteints du VIH. Puis d'autres NRTIs ont été autorisés pour le traitement de l'infection au VIH et VHB : la didanosine, la zalcitabine, la stavudine, la lamivudine, l'abacavir et l'emtricitabine (Klysik et al. 2020). La lamivudine a été longtemps utilisée pour traiter les formes chroniques de VHB notamment pour son innocuité et son faible coût, cependant aujourd'hui son efficacité a diminué par rapport à d'autres agents thérapeutiques en raison du développement de résistances à ce médicament (Almeida et al. 2021).

Des dérivés de ces molécules ont été synthétisés dans le but d'améliorer leur efficacité et leurs propriétés pharmacocinétiques. La stampidine est un dérivé de la stavudine qui présente une activité anti-VIH puissante, notamment contre les souches du VIH-1 présentant une résistance aux NRTIs et NNRTIs (Uckun 2006). La fozivudine tidoxil est un conjugué lipidique thioéther

de l'AZT qui fait également partie de la classe des NRTIs et qui a également été développé pour le traitement du VIH (Fogle et al. 2011).

L'adéfovir (PMEA) est également un NRTI qui cible les virus du VIH, VHB et d'autres rétrovirus, ainsi que certains Herpèsvirus (HSV, HCMV). Sa prodrogue, l'adéfovir dipivoxil est utilisée spécifiquement pour le traitement des formes chroniques du VHB, et notamment les formes résistantes à la lamivudine (De Clercq 2004). Il n'est pas communément utilisé en raison de sa néphrotoxicité (Sadowski et al. 2021).

Le ténofovir disoproxil est le seul NtRTI utilisé, c'est une prodrogue orale du ténofovir (PMPA), il est actif contre le VIH-1/2 et d'autres rétrovirus, ainsi que le VHB (De Clercq 2004).

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse ne sont pas utilisés en monothérapie pour le traitement du VIH ou du VHB mais en combinaison avec d'autres antiviraux pour cibler plusieurs étapes du cycle viral. Les effets secondaires les plus fréquents sont des neuropathies périphériques réversibles, des nausées, maux de tête, démangeaisons, anémie, leucopénie, pancréatite, maladie de la goutte et hypersensibilité (Kłysik et al. 2020).

La zalcitabine a été retirée du commerce pour sa neurotoxicité (Kłysik et al. 2020). La didanosine, la stavudine et l'adéfovir dipivoxil ne possèdent plus d'AMM aujourd'hui (ANSM 2024).

2.2- Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTIs)

Les NNRTIs sont des antiviraux utilisés pour le traitement du VIH. Ils agissent comme inhibiteurs non compétitifs de la transcriptase inverse du VIH-1 (De Clercq 2004). Les NNRTIs autorisés sont la nevirapine, la delavirdine, l'efavirenz, l'etravirine et la rilpivirine. Ils sont utilisés comme agents de première ligne et peuvent être combinés avec d'autres agents anti-VIH comme l'emtricitabine, le ténofovir disoproxil et la rilpivirine (Eviplera®). Les effets secondaires les plus courants sont des démangeaisons, une toxicité du système nerveux central ou hépatique. La delavirdine n'est pas autorisée en France car elle présente une toxicité élevée, une puissance relativement faible et des interactions aux autres médicaments complexes. Des essais cliniques sont en cours pour de nouvelles molécules comme la diarylpyrimidine (Kłysik et al. 2020). La doravirine a été autorisée récemment, elle semble associée à une incidence faible d'effets secondaires par rapport à d'autre NNRTIs, ainsi qu'à une barrière génétique élevée à la résistance (Stockdale, Khoo 2022).

3. Inhibiteurs de l'intégrase

En 2007, le raltégravir (Isentress®) fut le premier inhibiteur de l'intégrase à être autorisé comme inhibiteur du VIH (Tompa et al. 2021). Les inhibiteurs de l'intégrase sont des médicaments puissants et bien tolérés qui exercent leur mécanisme d'action en empêchant l'intégration de l'ADN viral dans le génome humain par l'inhibition de l'activité catalytique de l'enzyme intégrase (Brooks et al. 2019).

Le raltégravir et l'elvitégravir sont des inhibiteurs de l'intégrase de première génération. Leur utilisation est limitée par une barrière génétique assez faible, ce qui permet le développement de résistances et donc diminue leur efficacité. De plus, l'elvitégravir nécessite d'être administré avec un agent amplificateur comme le cobicistat, ce dernier ayant une action inhibitrice de la filtration glomérulaire (Brooks et al. 2019).

Les inhibiteurs de l'intégrase de seconde génération sont désormais les plus utilisés dans le traitement du VIH. Le dolutégravir présente une barrière génétique plus élevée, il est utilisé en combinaison avec d'autres molécules antivirales comme la lamivudine (NRTI) et la rilpivirine (NNRTI). Le bictégravir est également utilisé en association avec d'autres molécules antirétrovirales (Brooks et al. 2019).

Le cabotégravir est le dernier inhibiteur de l'intégrase à avoir été autorisé en France (ANSM 2024).

L'utilisation des inhibiteurs de l'intégrase en combinaison avec des N(t)RTIs dans le traitement des infections aux rétrovirus serait plus efficace et mieux tolérée que les schémas antirétroviraux initiaux, tels que les NNRTIs et les inhibiteurs de la protéase (Brooks et al. 2019).

4. Inhibiteurs de la protéase

Le saquinavir fut le premier inhibiteur de la protéase autorisé pour le traitement des patients infectés par le VIH, il bloque le site actif de la protéase du VIH ce qui empêche la multiplication du virus (Tompa et al. 2021). Il n'est plus commercialisé en France aujourd'hui. D'autres inhibiteurs de la protéase du VIH sont commercialisés aujourd'hui comme le ritonavir, utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antiviraux anti-VIH comme le lopinavir, ou encore le tipranavir, le fosamprénavir et le darunavir (ANSM 2024).

Le nelfinavir est un autre inhibiteur de la protéase utilisé pour le traitement des patients infectés par le VIH, qui s'est également révélé efficace contre le HSV. Le nelfinavir inhiberait

l'enveloppement secondaire de la capsid virale et donc le virus n'atteindrait pas sa maturité. Cependant son efficacité contre le HSV n'a pas été suffisamment étudiée pour l'utiliser (Sadowski et al. 2021).

Le nirmatrelvir et le GC376 sont des inhibiteurs de la protéase *3C-like* des coronavirus. Ils ont été développés récemment pour le traitement des patients infectés par le SARS-CoV-2 (Hashemian et al. 2023; Hung et al. 2020). Le nirmatrelvir est utilisé en association avec le ritonavir sous le nom de Paxlovid® car ce dernier inhibe le cytochrome P450 3A4 qui est l'enzyme responsable du métabolisme du nirmatrelvir. L'association des deux molécules permet donc d'augmenter l'efficacité du nirmatrelvir (Hashemian et al. 2023). Le GC376 est un adduit de bisulfite dont l'efficacité contre plusieurs picornavirus et coronavirus a déjà été démontrée, et notamment contre le Coronavirus Félin. Il est en essai pré-clinique à ce jour (Hung et al. 2020; Nazir et al. 2024).

Les premiers inhibiteurs de la protéase du VHC utilisés (télaprévir et bocéprévir) ont montré des bénéfices significatifs, mais n'entraînaient que des taux de résolution sous-optimaux et une mauvaise tolérance de la part des patients. D'autres associations de molécules, incluant des inhibiteurs de la protéase comme le glécaprévir et le voxilaprévir, appelées les antiviraux à action directe (DAAs) ont montré une bien meilleure efficacité pour le traitement du VHC (Almeida et al. 2021 ; Tompa et al. 2021).

5. Inhibiteurs du relargage de la cellule hôte

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont les médicaments les plus prescrits aujourd'hui pour traiter la grippe humaine. Ils inhibent le relargage des particules virales par la cellule hôte en se fixant à la neuraminidase virale, ce qui bloque le cycle viral (Świerczyńska, Mirowska-Guzel, Pindelska 2022).

Les inhibiteurs de la neuraminidase autorisés aujourd'hui sont le zanamivir, l'oseltamivir, le peramivir et le laninamivir. Ils sont tous efficaces contre la plupart de souches d'influenza A et B, et sont associés à une faible toxicité ainsi qu'une probabilité de développer des résistances très inférieure à l'amantadine (également utilisée pour le traitement de la grippe humaine cf. partie 8.1.). Ils sont utilisés en traitement curatif mais également prophylactique (Świerczyńska, Mirowska-Guzel, Pindelska 2022).

Conformément à l'article premier de la réglementation d'exécution européenne 2022/1255 désignant des antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme,

l'utilisation de zanamivir, d'oseltamivir, de peramivir et de laninamivir chez les animaux est interdite (*Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) 2022*).

6. Inhibiteur de l'endonucléase cap-dépendante

Le baloxavir marboxil est un antiviral ciblant la fonction endonucléase de l'ARN polymérase virale. Il a récemment été développé et autorisé en Europe. Il possède une activité antivirale contre l'influenza A et B, et est efficace notamment contre les souches résistantes à l'oseltamivir. Il est indiqué pour le traitement de grippe aiguë et non compliquée, et également en traitement prophylactique, sous le nom de Xofluza® (Świerczyńska, Mirowska-Guzel, Pindelska 2022; O'Hanlon, Shaw 2019).

Conformément à l'article premier de la réglementation d'exécution européenne 2022/1255 désignant des antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, l'utilisation de baloxavir marboxil chez les animaux est interdite (*Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) 2022*).

7. Inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN dépendante

L'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) est une cible antivirale intéressante pour plusieurs raisons : l'absence d'homologue dans la cellule hôte et la nature hautement conservée du site actif confère aux analogues nucléosidiques une activité antivirale spécifique, à large spectre et une barrière de résistance élevée (Enosi Tuipulotu et al. 2019).

La ribavirine est un analogue nucléosidique. Elle possède une activité antivirale *in vitro* et *in vivo* contre de nombreux virus à ARN. La ribavirine est incorporée en tant que nucléoside mutagène par l'ARN polymérase virale. Elle possède également une activité immunomodulatrice et inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), ce qui pourrait participer également à l'activité antivirale de la ribavirine (Crotty, Cameron, Andino 2002; Paeshuyse, Dallmeier, Neyts 2011). La ribavirine est utilisée dans le traitement des infections chroniques au VHC en association avec l'interféron- α , ainsi que les infections par le

virus respiratoire syncytial (RSV) et le virus de la fièvre de Lassa (Paeshuyse, Dallmeier, Neyts 2011).

La plupart des antiviraux qui ont une action de terminateur de chaîne ne sont pas efficaces contre les coronavirus car ces derniers possèdent une activité de relecture par une exonucléase qui élimine les nucléotides mal incorporés. Certaines molécules comme le remdésivir, le molnupiravir et le favipiravir échappent à cette relecture de par leur mécanisme d'action différent (Kabinger et al. 2021).

Le remdésivir et le molnupiravir sont des prodrogues de molécules inhibitrices de la RdRp des coronavirus (Kabinger et al. 2021). Le favipiravir est également inhibiteur de la RdRp et est utilisé dans le traitement de la grippe (Tompa et al. 2021).

La forme active du molnupiravir (NHC) est un analogue de la cytidine et possède une activité antivirale à large spectre. Le mécanisme d'action du NHC et du favipiravir sont similaires. Ils sont utilisés comme substrat par la RdRp et entraînent la mutation de l'ARN viral sans empêcher la progression de la RdRp, et semblent ensuite échapper à la relecture par l'exonucléase. Le GS-441524, forme active du remdésivir, est un analogue de l'adénine et agit en bloquant la RdRp après l'ajout de trois nucléotides dans l'ARN viral (Kabinger et al. 2021).

Le NHC a initialement été développé pour traiter certaines infections à virus à ARN comme la grippe, et plus récemment pour traiter les symptômes causés par le SARS-CoV-2. Les ARN polymérases de l'hôte sont capables d'utiliser le NHC comme substrat et des effets mutagènes ont été décrits dans des cellules de mammifères. Il est donc nécessaire d'étudier ces effets secondaires *in vivo* avant d'envisager son utilisation (Kabinger et al. 2021). Lors de la pandémie de SARS-CoV-2, le molnupiravir a été autorisé en urgence par la Food and Drugs Administration (FDA) aux Etats-Unis pour traiter les symptômes causés par le virus (Barua et al. 2023).

Conformément à l'article premier de la réglementation d'exécution européenne 2022/1255 désignant des antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, l'utilisation de ribavirine, de molnupiravir et de favipiravir chez les animaux est interdite (*Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) 2022*).

La 2'-C-méthylcytidine (2CMC) et le NITD008 sont des analogues nucléosidiques initialement conçus pour le traitement de flavivirus humains comme le VHC et la Dengue respectivement, et s'avèrent être des antiviraux prometteurs contre les calicivirus humains et animaux avec une activité d'inhibiteur puissant de la RdRp des norovirus humain et murin *in vitro et in vivo*. Les deux molécules ont été utilisées dans des études précliniques mais n'ont à ce jour pas été autorisées suite à l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux liés à la dose utilisée ou à la durée du traitement. Malgré leur toxicité *in vivo*, la 2CMC et le NITD008 ont continué à être explorés pour leur efficacité antivirale contre d'autres virus dans l'espoir qu'ils puissent être utilisés comme précurseurs pour le développement de dérivés non toxiques (Fumian et al. 2018; Enosi Tuipulotu et al. 2019).

8. Inhibiteurs de la fusion membranaire

8.1- Amantadine et rimantadine

L'amantadine a été le premier antiviral utilisé pour le traitement de la grippe humaine. (Świerczyńska, Mirowska-Guzel, Pindelska 2022). L'amantadine et la rimantadine inhibent la multiplication du virus influenza en bloquant la protéine virale M2 (pompe à proton) qui permet la libération de la particule virale dans le cytoplasme de la cellule hôte par fusion pH-dépendante de la membrane de l'endosome, formé après liaison au récepteur spécifique, et de l'enveloppe virale (Kausar et al. 2021). L'amantadine est très efficace contre l'influenza A, cependant son utilisation n'est plus recommandée aujourd'hui étant donné l'apparition de nombreuses souches résistantes. Elle est principalement utilisée aujourd'hui chez des patients atteints de maladies neurodégénératives (Świerczyńska, Mirowska-Guzel, Pindelska 2022).

Conformément à l'article premier de la réglementation d'exécution européenne 2022/1255 désignant des antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, l'utilisation d'amantadine et de rimantadine chez les animaux est interdite (*Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)* 2022).

8.2- Enfuvirtide

L'enfuvirtide est un antiviral inhibiteur de la fusion membranaire, il cible uniquement le VIH-1 (peptide analogue de la GP41, bloquant la fusion) et est utilisé en combinaison avec d'autres

antiviraux anti-VIH (De Clercq 2004). Il est autorisé sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (Fuzeon®) en médecine humaine (ANSM 2024).

8.3- *n*-Docosanol

Le *n*-docosanol inhibe un large spectre de virus enveloppés. Son mécanisme d'action est encore débattu, mais il semblerait qu'il inhibe l'entrée des virus dans la cellule hôte en interférant avec les phospholipides de la surface cellulaire dont les virus ont besoin pour entrer (alcool gras qui inhiberait en particulier la reconnaissance HSV-récepteur cellulaire). Le *n*-docosanol semble efficace contre les souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (Sadowski et al. 2021). Il existe sous forme de crème topique à 10 % (Erazaban®) et s'est montré efficace pour réduire la durée des symptômes des infections à HSV-1 et HSV-2. Sa vente est autorisée sans ordonnance pour le traitement des boutons de fièvre (Kłysik et al. 2020; ANSM 2024).

8.4- Anticorps monoclonaux

De nombreux anticorps monoclonaux sont commercialisés pour le traitement de maladies humaines, dont quelques-uns pour des infections virales, comme le palivizumab pour le virus respiratoire syncytial et l'ansuvimab pour le virus Ebola. De nombreux anticorps monoclonaux dirigés contre les coronavirus sont également en cours de développement (Li et al. 2023). Le mécanisme d'action majoritaire de ces anticorps monoclonaux est leur fixation à une protéine de fusion membranaire du virus, ce qui bloque l'entrée du virus dans la cellule hôte et donc empêche sa multiplication (Li et al. 2023; Hammitt et al. 2022; Garegnani et al. 2021).

8.5- Polysaccharides d'*Inonotus obliquus*

Inonotus obliquus (IO), également connu sous le nom de Chaga, est un champignon basidiomycète parasite du bouleau (*Betula spp.*), appartenant à la famille des *Hymenochaetaceae*. (Tian et al. 2017)

Actuellement il existe peu d'études sur le mécanisme d'action antivirale de IO. Certaines études ont montré une potentielle activité antivirale de l'extrait aqueux de IO contre HSV-1 par inhibition de la fusion des membranes virales et cellulaires, et une activité virucide contre le VHC. (Lu et al. 2021; Tian et al. 2017)

9. Oligonucléotides anti-sens

9.1- Les morpholinos

Les morpholinos, également appelés morpholino oligomères de phosphorodiamidate (PMO), sont des analogues synthétiques d'ADN simple brin (Figure 4). Les morpholinos anti-sens sont utilisés pour bloquer des séquences complémentaires d'ARN, empêchant entre autres la traduction de l'ARNm, indépendamment de la ribonucléase H. Par ailleurs, les PMO sont résistants aux enzymes présentes dans les fluides biologiques et sont donc particulièrement adaptés à une utilisation *in vivo*. Ce sont des molécules stables, efficaces, spécifiques et qui ne présentent pas d'effets biologiques indésirables. Pour être actifs, les PMO doivent être délivrés dans le compartiment cellulaire, et plusieurs générations de PMO ont été développées pour améliorer leur délivrance intracellulaire. (Moulton 2017; Nan, Zhang 2018)

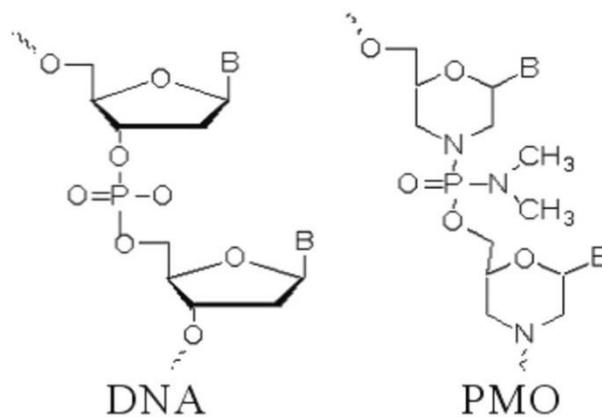


Figure 4 : Comparaison des structures chimiques de PMO et de l'ADN. Le PMO contient un squelette d'anneaux de morpholine reliés par des liaisons phosphorodiamidate. (Nan et Zhang 2018). DNA = ADN.

Initialement, les morpholinos ont été conçus pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne. Les thérapies anti-sens fondées sur les PMO sont continuellement évaluées aujourd'hui pour le traitement de maladies incurables comme certaines infections virales, les infections bactériennes résistantes et les cancers (Moulton 2017 ; Nan, Zhang 2018).

Dans la plupart des études, les PMO sont administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire, mais il a été démontré qu'une administration intranasale pouvait inhiber la réplication de certains virus ayant un tropisme respiratoire comme le virus de l'influenza et le virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin (Nan, Zhang 2018). La demi-vie des PMO dans les systèmes biologiques est assez longue, d'environ 36 heures, ce qui permet de limiter la fréquence d'application à une dose quotidienne (Smith et al. 2008).

9.2- Le fomivirsen

Le fomivirsen, connu sous le nom commercial de Vitravene®, est un oligonucléotide phosphorothioate anti-sens autorisé pour le traitement de la rétinite induite par le HCMV chez les patients atteints du SIDA. Il est administré par injection intravitréenne. Il se fixe à l'ADN du virus pour inhiber l'expression des protéines essentielles. Cependant le Vitravene® a été retiré du marché pour des raisons commerciales (Tompa et al. 2021).

10. Inhibiteurs de l'hélicase-primase

L'amenamévir et le pritelivir sont deux inhibiteurs des enzymes hélicase et primase récemment développés et prometteurs. Leur mécanisme d'action n'a pas été complètement élucidé mais ils semblent efficaces contre le HSV. (Sadowski et al. 2021)

11. Immunomodulateurs

11.1- Ciclosporine

L'utilisation initiale de la ciclosporine en médecine humaine concerne la prise en charge de patients receveurs de greffes. Aujourd'hui, les utilisations de la ciclosporine continuent de s'étendre au traitement de maladies inflammatoires et à médiation immune (Viviano 2022).

La ciclosporine joue un rôle immunosuppresseur en se liant à la cyclophiline cytoplasmique, ce qui réduit la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette diminution des cytokines atténue la réponse immunitaire, en modifiant notamment la prolifération des lymphocytes T et B et le fonctionnement des granulocytes, macrophages, cellules natural killer (NK), éosinophiles et mastocytes (Viviano 2022).

Il a été démontré que la ciclosporine A était efficace pour inhiber la réplication d'un spectre large de coronavirus, et d'autres virus humains (de Wilde et al. 2011; Glowacka et al. 2020). En effet, certains coronavirus (notamment le SARS-CoV-2) requièrent la cyclophiline A (CypA) intracellulaire pour leur réplication lorsqu'ils infectent la cellule hôte. La CypA masque les intermédiaires de réplication virale, empêchant ainsi le génome viral d'être détecté par les capteurs cellulaires de l'immunité innée (Mamatis et al. 2022).

En médecine vétérinaire, la ciclosporine est considérée comme un traitement de première intention pour les fistules péri-anales, la kératoconjunctivite sèche et certaines dermatites atopiques (Viviano 2022). Elle est commercialisée sous forme de solution buvable ou capsule molle pour chiens et/ou chats (Cyclavance®, Atopica®, Modulis® et Sporimune®) et est

indiquée dans le traitement des manifestations chroniques de la dermatite atopique chez le chien et le traitement symptomatique des dermatites allergiques chroniques chez le chat (ANSES 2024a).

L'administration par voie orale de ciclosporine chez le chat et le chien est associée à des effets indésirables moindres. L'effet indésirable le plus fréquent est l'apparition de troubles intestinaux légers. D'autres effets secondaires plus graves qui nécessiteraient l'arrêt du traitement peuvent survenir comme l'hyperplasie gingivale, les infections opportunistes, l'hépatotoxicité, le choc anaphylactique, les complications thromboemboliques et les troubles lymphoprolifératifs (Viviano 2022).

11.2- Imiquimod

L'imiquimod, un analogue nucléosidique de la famille des imidazoquinolines, est un immunomodulateur qui stimule la synthèse d'interféron-alpha, de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et d'autres médiateurs en agissant en tant que ligand des récepteurs Toll-like 7 et 8. Cela promeut l'activation des cellules présentatrices d'antigènes impliquées dans l'immunité antivirale. En outre, il agit sur la voie des caspases favorisant l'apoptose cellulaire, ce qui lui confère des propriétés antitumorales. Il est commercialisé sous forme de crème à 5 % (Aldara®) et est indiqué pour le traitement topique des verrues génitales externes causées par le Papillomavirus humain (HPV). Les effets secondaires les plus courants sont des réactions cutanées comme l'érythème, les brûlures et les démangeaisons (Tompa et al. 2021; De Clercq, Li 2016; Pressanti, Cadiergues 2013).

11.3- Complexes liposomes-agonistes de TLR

Les récepteurs Toll-like (TLR) sont des récepteurs qui activent les défenses immunitaires cellulaires contre différents agents pathogènes. Les virus expriment des structures moléculaires spécifiques qui activent les TLR, ce qui génère une protection non spécifique contre les infections virales. Plusieurs approches pour développer des agents immunothérapeutiques activant les voies des TLR ont été développées pour générer une immunité protectrice, notamment par l'utilisation d'agonistes des TLR complexés à des liposomes cationiques, ce qui améliore considérablement l'activité de l'agoniste des TLR. Dans un certain nombre d'études sur des animaux inoculés expérimentalement, l'administration parentérale ou par inhalation de complexes liposomes-agoniste de TLR (LTC) a généré une protection complète ou presque complète contre des agents pathogènes bactériens et viraux hautement virulents comme le virus responsable de la fièvre de la vallée du Rift, le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest et les

bactéries responsables de la tularémie, de la morve et de la mélioïdose. De plus, il a été démontré que l'administration de LTC à des chats atteints de rhinite chronique atténuait certains signes cliniques (Contreras et al. 2019).

12. Interférons

Les interférons (IFN) composent une famille multigénique de cytokines inductibles possédant une activité antivirale. Les IFN sont regroupés en trois types : les IFN de type I, identifiés à l'origine sur la base de leur activité antivirale, comprennent l'IFN- $\alpha/\beta/\omega/\epsilon/\kappa$, ils sont induits par l'infection virale dans les cellules infectées. L'IFN de type II, également connu sous le nom d'IFN immunitaire (IFN- γ), est induit par des stimuli mitogènes ou antigéniques et est produit par les cellules inflammatoires (Samuel 2001 ; Dalskov, Gad, Hartmann 2023 ; Lazear, Schoggins, Diamond 2019). Enfin, l'IFN de type III, également appelé IFN- λ , a été découvert 50 ans après les deux premiers types. Il est produit par les cellules épithéliales et renforce la réponse immunitaire et antivirale de la muqueuse respiratoire (Lazear, Schoggins, Diamond 2019; Yong-Guang Liu et al. 2024).

La réponse IFN représente une défense précoce de l'hôte, qui se produit avant le début de la réponse immunitaire. Le rôle principal des IFN est d'avertir les cellules non infectées de l'approche d'un virus et de leur permettre ainsi d'établir un état de défense avant d'être infectées. La figure 5 ci-dessous illustre les fonctions primaires d'une réponse IFN (Samuel 2001 ; Dalskov, Gad, Hartmann 2023).

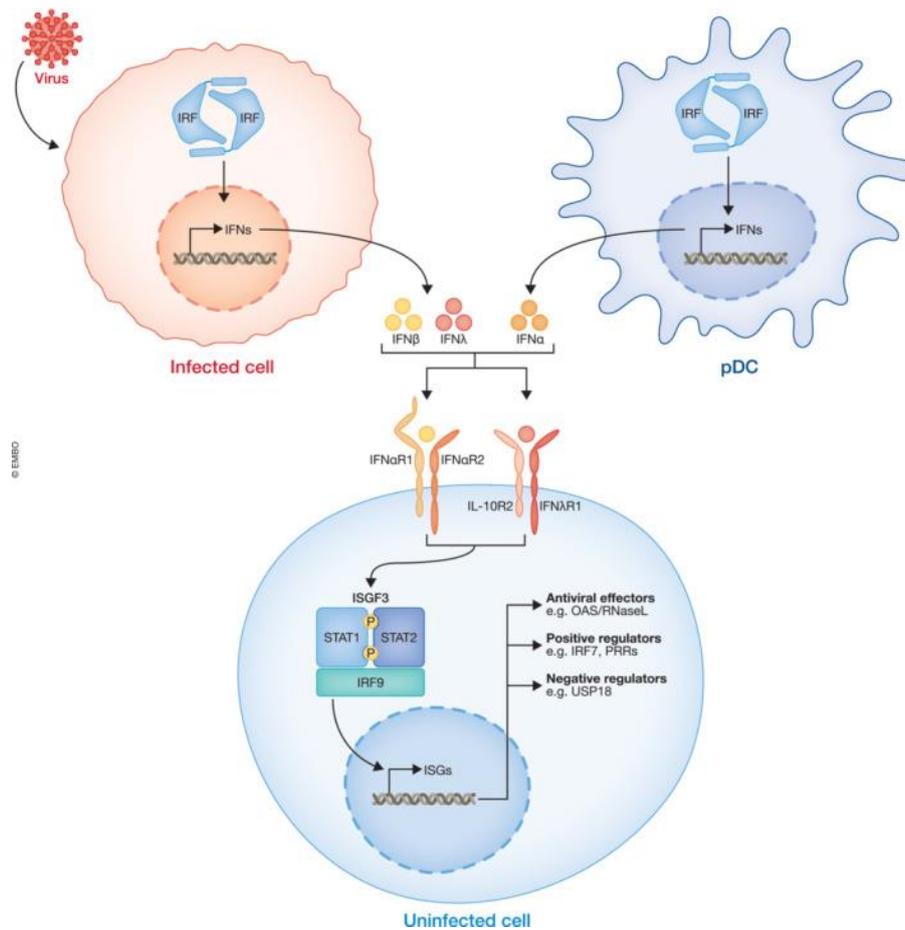


Figure 5 : Schéma de la réponse d'une cellule non infectée à la présence d'interféron. IRF = facteur de régulation de l'interféron, pDC = cellule dendritique plasmocytoïde, IFN α R1 = récepteur 1 de l'IFN α , STAT = transducteur du signal et activateur de la transcription, ISG = gène stimulé par l'IFN, OAS = 2',5'-oligoadenylate synthétase, PRR = récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires, USP18 = Peptidase spécifique de l'ubiquitine (Dalskov, Gad, Hartmann 2023)

La reconnaissance d'une infection virale dans les cellules infectées conduit à la production d'IFN- β et d'IFN- λ , tandis que cette reconnaissance par les pDC déclenche la production massive d'IFN- α . Ces IFN se lient à leurs récepteurs spécifiques, ce qui induit l'expression des ISG dans les cellules non infectées, la synthèse des effecteurs et régulateurs antiviraux dans la cellule, et ainsi l'établissement d'un état antiviral au sein de la cellule.

Bien que les IFN de type I et de type III soient génétiquement distincts et utilisent des récepteurs différents, ils sont induits par des voies de détection des pathogènes similaires et activent des programmes d'expression génique antiviraux, antiprolifératifs et immunomodulateurs apparentés (Lazear, Schoggins, Diamond 2019).

Pour les virus qui sont sensibles à l'action antivirale des IFN, l'étape du cycle viral inhibée est majoritairement la synthèse des polypeptides viraux. Les IFN possèdent un large éventail d'activités biologiques en plus de l'activité antivirale, notamment la régulation de la croissance,

la différenciation et l'apoptose cellulaire, ainsi que la modulation de la réponse immunitaire (Samuel 2001).

Les virus animaux sont des inducteurs d'IFN, ils sont sensibles aux actions antivirales des IFN et certains virus animaux ont une action antagoniste de la réponse antivirale des IFN (Samuel 2001).

A ce jour, un IFN- α pégylé est autorisé en France sous forme de solution injectable par voie sous-cutanée pour le traitement des infections chroniques par le VHB et le VHC. Des formes injectables d'interférons β et γ recombinants sont également autorisées et indiquées pour le traitement de maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque et l'ostéopétrose progressive sévère (ANSM 2024).

Chez le chat, l'interféron- α recombinant humain (rhuIFN- α) a commencé à être utilisé après l'obtention de résultats prometteurs dans le traitement d'infections virales chez l'Homme, et en raison de l'absence d'une molécule similaire d'origine féline. Lorsque l'interféron- ω recombinant félin (rfeIFN- ω) est devenu disponible, il a largement supplanté l'application du rhuIFN- α en médecine vétérinaire. Cependant, le rhuIFN- α présente certains avantages par rapport au rfeIFN- ω , en particulier son administration orale qui facilite la continuité du traitement car elle peut être effectuée par le propriétaire, et son utilisation à faible dose qui réduit considérablement le coût du traitement de maladies chroniques (Gomez-Lucia et al. 2020).

13. Autres molécules

13-1. L-lysine

La L-lysine est un acide aminé essentiel qui participe à la synthèse de nombreuses protéines comme des enzymes, des hormones et des anticorps. Elle est utilisée en compléments alimentaires en médecine humaine car elle posséderait des propriétés antivirales, notamment contre HSV-1 et certains coronavirus, par compétition avec la L-arginine, cette dernière étant nécessaire pour la réplication virale. La L-lysine réduirait la fréquence et la sévérité des récurrences d'infections au HSV-1 (Pedrazini, da Silva, Groppo 2022).

En médecine vétérinaire, un complément alimentaire contenant de la L-lysine est commercialisé sous forme de boulette à faire avaler sous le nom de Lysine TVM®, et est indiqué lors de périodes critiques ou de situations de stress (SIMV 2024).

13.2- Nitazoxanide

Le nitazoxanide (NTZ) est un composé nitrothiazole benzamide approuvé par la FDA aux États-Unis pour le traitement des infections à protozoaires en médecine humaine (Hussar 2004). Son activité antivirale a été découverte fortuitement lors du traitement de la cryptosporidiose chez des patients atteints par le VIH (Rossignol 2006). Depuis, le NTZ s'est révélé posséder une activité antivirale contre un large spectre de virus à ADN et à ARN. Le NTZ et son métabolite circulant actif le tizoxanide inhibent l'activité mitochondriale, ce qui engendre une diminution de l'ATP cellulaire et inhibe ainsi la réplication virale. Le NTZ cible également certaines protéines virales, notamment les protéines de fusion du virus syncytial respiratoire, du virus Sendai et des virus du genre *Morbillivirus*, et bloque la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Stachulski et al. 2021; Stelitano et al. 2023).

Conformément à l'article premier de la réglementation d'exécution européenne 2022/1255 désignant des antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, l'utilisation de nitazoxanide et de tizoxanide chez les animaux est interdite (*Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) 2022*).

13.3- ARN interférents

L'utilisation d'ARN interférents (ARNi ou ARNsi) pour réduire au silence l'ARN génomique viral a été abondamment étudiée *in vitro* et *in vivo* et s'avère être très efficace contre les virus à ARN (Rohayem et al. 2010; Fattal 2020). Les ARNi sont constitués d'ARN double brin, ils se lient à un complexe protéique cytoplasmique appelé RISC (*RNA-induced silencing complex*), et provoquent l'inhibition de la synthèse protéique qui résulte du gène ciblé (Fattal 2020). Le mécanisme d'action des ARNi est détaillé dans la figure 6.

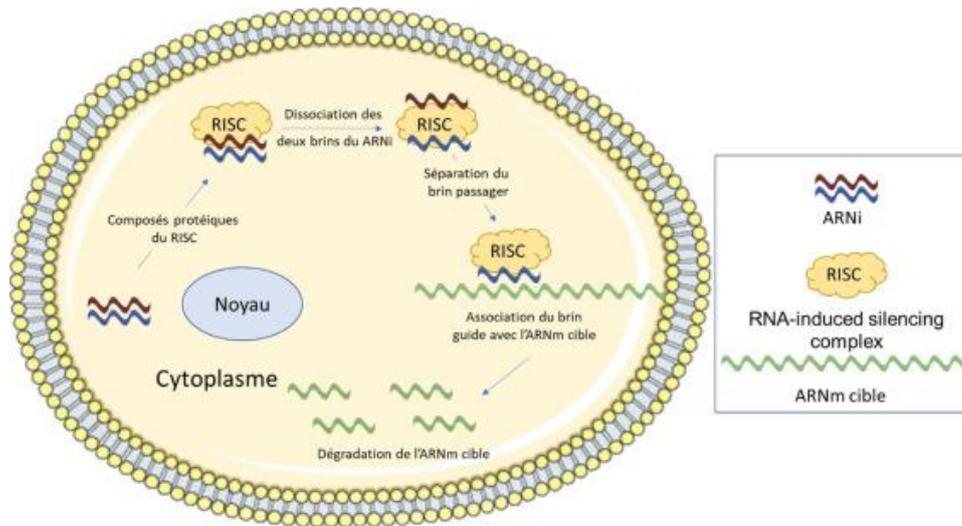


Figure 6: Mécanisme d'action de l'ARN interférent (Fattal 2020)

Cette méthode reste compliquée à mettre en place étant donné la difficulté de conception de l'ARNsi, et la faible stabilité et pénétration intracellulaire de la molécule. Des effets hors cibles ont également été constatés lors de réactions croisées avec l'ARNm de la cellule hôte. La transformation chimique des ARNi permettrait d'améliorer leur utilisation clinique mais à ce jour, ces formes conjuguées ne sont pas commercialisées (Rohayem et al. 2010; Fattal 2020).

Conclusion sur les molécules antivirales utilisées en médecine humaine

Depuis les premières études sur l'activité antivirale dans les années 1950, de nombreuses molécules ont démontré une efficacité et sont aujourd'hui largement utilisées en médecine humaine. Actuellement, la recherche s'oriente vers des composés aux mécanismes d'action diversifiés, afin de limiter l'apparition de résistances et de contourner celles déjà établies, un phénomène observé pour certaines molécules antivirales et qui constitue un enjeu majeur pour la santé mondiale, à l'instar de ce qui se produit avec les agents antibactériens. La réglementation européenne limite fortement l'utilisation de nombreux médicaments antimicrobiens (bactériens, viraux et parasitaires) afin de préserver leur efficacité pour la médecine humaine en luttant contre l'apparition de ces résistances.

II. Usage des molécules antivirales en médecine vétérinaire

La majorité des molécules antivirales étudiées en médecine vétérinaire sont des composés dont l'efficacité contre des virus humains a déjà été établie. Bien que de nombreuses infections virales animales présentent des similitudes avec celles observées chez l'Homme, notamment dans leurs mécanismes d'infection, l'efficacité de ces molécules peut être compromise par les différences biologiques spécifiques à chaque espèce animale.

Dans cette partie, nous recenserons les molécules antivirales étudiées en médecine vétérinaire, en se focalisant sur les virus affectant les chats, les chiens et les chevaux, trois espèces pour lesquelles la recherche antivirale a suscité un intérêt scientifique particulier. Nous aborderons également les défis et les opportunités liés à l'utilisation de ces traitements, tout en tenant compte des spécificités cliniques et économiques propres à la médecine vétérinaire.

1. Maladies virales du chat

La recherche de molécules antivirales ciblant les virus félins est la plus développée en médecine vétérinaire, étant donné la similarité de certains virus humains et félins, autant dans leur structure et dans leur génétique que dans leur comportement clinique (Galle 2004; Elder et al. 2010). Nous nous pencherons sur les virus félins qui ont fait l'objet de nombreuses recherches, et délaisserons certains autres virus qui mériteraient pourtant qu'on s'y intéresse, tels que le virus de la panleucopénie féline (FPV) dont l'infection est presque toujours fatale, surtout chez les chatons (Truyen et al. 2009).

1.1- Herpèsvirose féline

L'herpèsvirus félin de type 1 (FeAHV-1) est le virus le plus prévalent chez le chat. Il est la cause de la rhinotrachéite féline virale, qui est responsable de la moitié des maladies de l'appareil respiratoire haut chez le chat, et qui peut engendrer des lésions oculaires menant parfois à la cécité (Synowiec et al. 2023).

1.1.a- Caractéristiques du virus

Le FeAHV-1 est un virus appartenant à la famille des *Orthoherpesviridae*, à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* et au genre *Varicellovirus* (Davison et al. 2009). Leur morphologie est illustrée par la figure 7 ci-dessous.

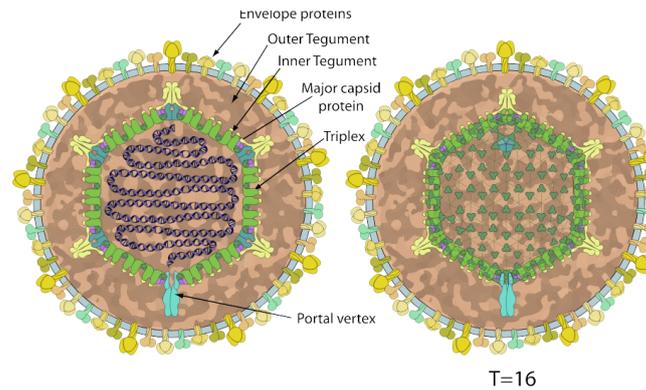


Figure 7 : Schéma d'un herpesvirus (*Varicellovirus*). La capside est composée d'unités de 16 protéines (T=16) (ViralZone 2024). Major capsid protein, triplex et portal vertex = protéines de la capside ; Inner tegument et Outer tegument = tégument ; Envelope proteins = protéines de l'enveloppe.

Le FeAHV-1 est un virus enveloppé à ADN linéaire double brin, il mesure entre 120 et 180 nm. Son génome mesure environ 135 kb et est contenu dans une capside icosaédrique entourée d'une matrice protéique appelée tégument, elle-même recouverte d'une enveloppe lipidique contenant les glycoprotéines qui forment les spicules (Davison et al. 2009; Maes 2012). Il est relativement instable dans le milieu extérieur et est hautement sensible aux désinfectants courants. Il peut persister jusqu'à 18 heures dans un milieu humide, et moins longtemps dans un environnement sec (Gaskell et al. 2007).

Le FeAHV-1 infecte principalement les chats, mais des infections chez d'autres félins comme le chat forestier (*Felis silvestris silvestris*), le guépard (*Acinonyx jubatus*) ou le tigre de Chine méridionale (*Panthera tigris amoyensis*) ont déjà été rapportées (Wu et al. 2022 ; Marino et al. 2021 ; Sun et al. 2014).

Les *Alphaherpesvirus* sont des virus caractérisés par un cycle de réplication court, une propagation rapide entre les cellules hôtes, une tendance à induire une lyse cellulaire, et une persistance dans les ganglions sensitifs de leurs hôtes (Gould 2011).

Il existe peu de variation génomique entre les différentes souches du FeAHV-1, cependant les études expérimentales ont montré une grande variation de virulences entre différents isolats provenant de mêmes souches, ce qui peut expliquer la diversité de sévérités entre les différentes présentations cliniques (Gould 2011).

1.1.b- La maladie

Dans la plupart des cas la rhinotrachéite féline est causée par le FeAHV-1 en association ou non avec le Calicivirus félin, et peut également être causée par d'autres agents infectieux comme *Bordetella bronchispetica* et *Chlamydomphila felis* (Monne Rodriguez et al. 2017).

Le FeAHV-1 est excrété dans les sécrétions nasales et oculaires des chats infectés, et est transmis par contact direct avec un chat infecté, sa prévalence augmente donc dans des lieux avec une forte densité de chats. Les chats présentant une forme clinique aiguë semblent être les plus forts excréteurs, mais les porteurs latents peuvent également transmettre le virus à des individus sensibles (Gaskell et al. 2007 ; Monne Rodriguez et al. 2017).

Suite à l'infection, la réplication du virus pendant la phase aiguë a lieu principalement dans les muqueuses nasales, du nasopharynx et des amygdales, mais également de façon conséquente dans les cellules de l'épithélium cornéen (Gaskell et al. 2007 ; Gould 2011). La phase de virémie est plutôt rare, probablement car la réplication virale s'effectue uniquement dans des zones de basse température corporelle comme le tractus respiratoire. Elle a tout de même été observée chez des animaux débilisés ou des chatons nouveau-nés. L'infection de l'épithélium respiratoire peut mener à des zones de nécrose et d'exsudation, qui sont des lésions réversibles. Cependant il a été mis en évidence que les zones de croissance osseuse sont des zones de prédilection pour le FeAHV-1, ce dernier peut donc entraîner des lésions irréversibles d'ostéolyse dans les cornets nasaux (Gaskell et al. 2007).

Les signes cliniques se développent 2 à 6 jours après l'infection (Gould 2011). La présentation et la sévérité des signes cliniques varient en fonction de la souche virale ainsi que de l'âge et du statut immunitaire de l'animal, ce qui explique la sensibilité plus élevée des chatons. Les signes cliniques les plus fréquents sont de la toux et du jetage nasal séreux, qui peuvent être accompagnés d'hypersalivation, abattement, inappétence et fièvre. Les signes oculaires associés à la phase aiguë sont une conjonctivite et une kératite souvent accompagnées de jetage oculonasal important. Le jetage peut devenir mucopurulent et dans des cas sévères, une dyspnée peut également être observée. Les signes cliniques se résolvent la plupart du temps en 10 à 20 jours, mais les animaux gravement affectés peuvent développer une infection bactérienne secondaire qui engendre une rhinite suppurative chronique et une conjonctivite. L'infection au FeAHV-1 peut aussi causer une bronchopneumonie fibrinonécrotique qui peut s'avérer fatale chez des animaux jeunes et/ou débilisés (Gaskell et al. 2007 ; Monne Rodriguez et al. 2017).

Les herpèsvirus ont la capacité de persister dans l'organisme sous forme latente après avoir infecté ce dernier. Les virus en latence sont principalement présentes dans le ganglion trigéminal (Gaskell et al. 2007). Les chats qui se remettent de la phase clinique d'infection par le FeAHV-1 vont rester infectés à vie, et l'infection peut être réactivée par des épisodes de stress ou d'immunosuppression (administration de corticoïdes, co-infection par un autre agent, changement d'environnement, parturition, lactation) et peut donner lieu à une nouvelle phase clinique (Gould 2011 ; Monne Rodriguez et al. 2017 ; Synowiec et al. 2023).

En dehors d'un traitement antiviral, il est recommandé de traiter les symptômes de chats atteints de la rhinotrachéite féline. Il est nécessaire de faciliter la prise alimentaire chez les chats dysorexiques. Les écoulements oculaires et nasaux doivent être nettoyés avec du sérum physiologique, un mucolytique peut être utilisé en cas d'écoulements muqueux, et une nébulisation de sérum physiologique permet de dégager les voies respiratoires et de lutter contre leur déshydratation. Un antipyrétique peut être utilisé si le chat présente de la fièvre. En cas de suspicion de surinfection bactérienne, l'utilisation d'un antibiotique à large spectre et qui diffuse bien dans les voies respiratoires est recommandée (Thiry et al. 2009).

Il existe un vaccin largement utilisé chez le chat pour lutter contre l'infection par le FeAHV-1, cependant il permet de diminuer la sévérité de signes cliniques mais il n'empêche pas l'infection, et a une action limitée sur l'excrétion du virus et la réactivation chez les infectés latents (Synowiec et al. 2023 ; Gould 2011).

1.1.c- Les antiviraux

Historiquement, l'utilisation des agents antiviraux en médecine vétérinaire se limitait au traitement des infections par le FeAHV-1, cela étant probablement dû au fait que le HSV-1 et le FeAHV-1 sont deux virus analogues, autant génétiquement que dans leur comportement clinique. Les molécules utilisées en médecine humaine pour le traitement des affections oculaires causées par HSV-1 ont été utilisées empiriquement chez le chat pour le traitement des affections oculaires causées par le FeAHV-1 (Galle 2004).

Toutes les étapes de la réplication virale pourraient être ciblées par les molécules antivirales. Cependant jusqu'à maintenant, les molécules antivirales les plus efficaces ciblent les protéines virales responsables de la synthèse d'ADN, et leur innocuité dépend de leur spécificité envers le virus. De ce fait même si on connaît l'efficacité et l'innocuité de certains antiviraux chez l'Homme, on ne peut pas prédire leur comportement chez le chat contre un autre virus, même

pour des virus génétiquement proches comme le FeAHV-1 et le HSV-1 (Thomasy, Maggs 2016).

En 2016, il n'existait pas d'antiviral autorisé par la FDA contre l'Herpèsvirus félin (Thomasy, Maggs 2016).

Lorsque l'on utilise une molécule développée pour le traitement des infections à l'Herpèsvirus chez l'Homme pour traiter une infection par le FeAHV-1 chez le chat, on émet l'hypothèse que cette molécule est efficace contre le FeAHV-1 et qu'elle est inoffensive chez le chat. C'est pourquoi il est nécessaire de conduire des essais *in vitro* pour tester l'efficacité de ces molécules contre le virus cible, puis de réaliser des études pharmacocinétiques et d'innocuité chez des chats indemnes, chez des chats inoculés expérimentalement, puis des essais cliniques contrôlés chez des animaux de propriétaires (Thomasy, Maggs 2016).

1.1.c- (1) Les molécules testées *in vitro*

i. Trifluridine

La trifluridine possède une activité antivirale *in vitro* contre le FeAHV-1 variable selon les études ($IC_{50} = [0,67 ; 19,24 ; 1350,44] \mu M$) (Nasisse et al. 1989 ; Williams et al. 2004 ; 2005). Il existe une solution ophtalmique à 1 % (Viroptic®) qui semble provoquer une irritation marquée de la cornée chez le chat (Thomasy, Maggs 2016). Aucune étude n'a montré l'efficacité *in vivo* de la trifluridine chez le chat.

Pour autant, une étude de 2018 portant sur les recommandations par des vétérinaires praticiens généralistes et spécialistes en ophtalmologie au Royaume-Uni pour le traitement de la kératite causée par le FeAHV-1 chez le chat a montré que la recommandation en application topique la plus fréquente par les spécialistes est l'utilisation de trifluridine (White et al. 2018). Cela peut-être expliqué par le fait que cette molécule a un fort pouvoir pénétrant à travers l'épithélium cornéen (démonstré chez l'Homme uniquement) (Galle 2004). Toutefois, elle semble mal tolérée et c'est une molécule onéreuse, et une formulation à 1 % nécessiterait une application toutes les 2 heures selon Galle (2004), ou 4 à 6 fois par jours pendant 21 jours selon Gould (2011).

La trifluridine est disponible en France en médecine humaine sous forme de collyre ophtalmique à 1 % (Virophta®) (ANSM 2024).

ii. Vidarabine

La vidarabine possède une activité antivirale *in vitro* contre le FeAHV-1 moins importante que l'idoxuridine et la trifluridine, mais bien supérieure à celle de l'aciclovir (Nasisse et al. 1989). Aucune étude n'a montré l'efficacité *in vivo* de la vidarabine chez le chat.

La vidarabine existait sous forme de pommade (Vira A®) et gel ophtalmique (Vira MP 10 %®) ainsi qu'une forme pour perfusion (Vira A® et Vira MP 1g®) en médecine humaine, mais ces spécialités ne possèdent plus d'AMM depuis 2007 (Tomba et al. 2021; ANSM 2024).

iii. Brivudine, HPMPA et PMEDAP

L'activité antivirale *in vitro* de la brivudine (bromovinyldeoxyuridine), du HPMPA ((S)-9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) adenine) et du PMEDAP (9-(2-phosphonylmethoxyethyl)-2, 6-diaminopurine) contre le FeAHV-1 a été démontrée avec des efficacités variables ($IC_{50}(\text{brivudine}) = [5,54 ; 30,1] \mu\text{M}$ (Williams et al. 2004 ; Nasisse et al. 1989), $IC_{50}(\text{HPMPA}) = 0,23 \mu\text{M}$ (Williams et al. 2004) et $IC_{50}(\text{PMEDAP}) = 14,3 \mu\text{M}$ (van der Meulen et al. 2006)), toutefois ni leur efficacité ni leur innocuité n'ont été étudiées *in vivo* chez le chat à ce jour.

iv. Adéfovir (PMEA)

L'efficacité antivirale de l'adéfovir contre le FeAHV-1 *in vitro* a été démontrée ($IC_{50} = 73,2 \mu\text{M}$) (van der Meulen et al. 2006), mais son efficacité *in vivo* contre le FeAHV-1 n'a jamais été étudiée. Il a été étudié pour le traitement d'autres maladies virales chez le chat et semble présenter une toxicité importante (Hartmann, Wooding, Bergmann 2015)

v. Lactoferrine

La lactoferrine est une glycoprotéine ayant des propriétés antibactériennes, antifongiques, antiprotozoaires et antivirales. La lactoferrine possède une activité antivirale *in vitro* contre le FeAHV-1 importante, qui semblerait être due à une inhibition de l'adsorption ou de la pénétration du virus dans la cellule hôte (Beaumont, Maggs, Clarke 2003). Aucune étude clinique n'a été menée.

vi. Sinéfungine

La sinéfungine est un antibiotique nucléosidique analogue de la méthionine, qui inhibe principalement la cap-méthyltransférase de nombreux organismes, ce qui lui confère des

propriétés antibactériennes, antifongiques, antiprotozoaires et antivirales (notamment contre le virus de la vaccine et le virus d'Epstein-Barr) (Kuroda et al. 2019; Zheng et al. 2006).

L'efficacité antivirale de la sinéfungine contre le FeAHV-1 *in vitro* semble intéressante ($IC_{50} = 25 \mu M$), de plus elle semble présenter une cytotoxicité proche de celle de l'aciclovir (Kuroda et al. 2019). Aucune étude n'a été menée *in vivo* sur l'utilisation de la sinéfungine chez le chat.

vii. Molécules de synthèse

Dans le but de trouver des alternatives à des molécules qui ont les mêmes modes d'actions et contre lesquels des résistances ont été observées (comme l'aciclovir et d'autres analogues nucléosidiques), des recherches sont effectuées sur des molécules de synthèses avec des cibles d'action diverses.

Le PSSNa (poly(styrène sulfonate) de sodium) est un polymère de synthèse qui a montré une efficacité *in vitro* contre le FeAHV-1 et le FCV à des doses non-toxiques, avec des modes d'action différents. Il semblerait que le PSSNa bloque l'entrée du FeAHV-1 dans la cellule, alors qu'il agit sur des stades plus avancés de la réplication du FCV. Le PSSNa a déjà été utilisé en médecine humaine pour d'autres indications (Mistry et al. 2016), et son utilisation topique a été testée chez des souris et ne semble pas présenter de toxicité même à des doses élevées (Synowiec et al. 2019). Des études cliniques chez le chat sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette molécule.

La saikosaponine B2, la punicaline et la punicalagine sont des molécules qui ont montré une efficacité antivirale *in vitro* contre de nombreux virus humains et également contre le FeAHV-1. De plus elles sont capables d'inhiber certains facteurs inflammatoires *in vitro*. La saikosaponine B2 est notamment utilisée pour le traitement de maladies pulmonaires et n'a pas montré d'effets indésirables lorsqu'elle est utilisée par voie injectable. Des essais cliniques sont nécessaires pour évaluer leur efficacité et innocuité *in vivo* chez le chat (Bin Liu et al. 2024).

viii. Leflunomide

Le leflunomide est un agent immunosuppresseur possédant une activité antivirale contre certains Herpèsvirus humains. Son efficacité antivirale *in vitro* contre le FeAHV-1 a été démontrée, cependant son utilisation à concentration élevée semble engendrer une cytotoxicité (Williams et al. 2007). Aucune étude clinique n'a été menée.

1.1.c- (2) Les molécules testées *in vivo*

i. Idoxuridine

L'idoxuridine possède une activité antivirale *in vitro* contre le FeAHV-1 très efficace comparativement à la plupart des autres molécules étudiées ($IC_{50} = [4,3 ; 6,8] \mu M$) (Nasisse et al. 1989 ; Maggs, Clarke 2004). Cependant cette molécule n'étant pas spécifique, son utilisation systémique n'est pas envisageable et une toxicité cornéenne a été observée chez l'Homme (Thomasy, Maggs 2016). Une seule étude portant sur un échantillon très faible et sans groupe contrôle a montré l'amélioration et/ou la résolution de signes cliniques suite à un traitement topique à l'idoxuridine 0,5% toutes les 4-6 heures sur des chats atteints de maladie oculaire imputée à FeAHV-1 (Stiles 1995). Malgré son efficacité importante *in vitro*, aucune autre étude n'a été menée pour évaluer l'efficacité *in vivo* de l'idoxuridine contre le FeAHV-1 chez le chat.

Une étude de 2018 portant sur les recommandations par des vétérinaires praticiens généralistes et spécialistes en ophtalmologie au Royaume-Uni pour le traitement de la kératite causée par le FeAHV-1 chez le chat a montré qu'aucun des spécialistes ne recommandait l'idoxuridine (White et al. 2018).

ii. Aciclovir et valaciclovir

In vitro, l'aciclovir est un inhibiteur puissant du HSV-1, avec un IC_{50} inférieur à $1 \mu M$ (Weiss 1989). Cependant la thymidine-kinase virale du FeAHV-1 semble métaboliser l'aciclovir de manière beaucoup moins efficace que celle du HSV-1, ce qui rend l'aciclovir assez peu efficace contre le FeAHV-1 chez le chat (Thomasy, Maggs 2016; Maggs, Clarke 2004). Lorsqu'il est administré par voie systémique chez le chat, l'aciclovir engendre une toxicité sur la moelle osseuse et des reins. De plus, l'administration orale d'aciclovir chez le chat n'engendre qu'une concentration maximale largement inférieure à l' IC_{50} de l'aciclovir pour le FeAHV-1 (Owens et al. 1996). Son utilisation systémique n'est donc pas recommandée. Une étude a montré qu'un traitement topique avec une pommade ophtalmique à 0,5 % d'aciclovir appliquée 5 fois par jour chez des chats atteints de kérato-conjonctivite imputée au FeAHV-1 a engendré la résolution des signes cliniques en 10 jours. Il semblerait donc que même si l'aciclovir semble relativement peu efficace, une application topique fréquente pourrait avoir un effet bénéfique sur les kératites et conjonctivites causées par FeAHV-1 (Williams et al. 2005).

Une étude de 2018 portant sur les recommandations par des vétérinaires praticiens généralistes et spécialistes en ophtalmologie au Royaume-Uni pour le traitement de la kératite causée par le

FeAHV-1 chez le chat a montré que la recommandation la plus fréquente par les vétérinaires généralistes était l'utilisation topique d'aciclovir (White et al. 2018).

En France, l'aciclovir est autorisé sous forme de pommade ophtalmique (Aciclovir Agepha 30mg/g®) en médecine humaine depuis 2019 (ANSM 2024). Il est utilisé aujourd'hui en clinique malgré le manque d'études sur son efficacité et son innocuité chez le chat.

Une synergie entre l'aciclovir et un interféron alpha recombinant humain a été démontrée *in vitro* (Weiss 1989), mais aucune étude n'a été conduite *in vivo*.

Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, a une meilleure absorption gastro-intestinale que l'aciclovir, autant chez l'Homme que chez le chat. Une concentration plasmatique en aciclovir supérieure à l'IC₅₀ pour le FeAHV-1 peut être obtenue avec une administration orale chez le chat, cependant le valaciclovir a présenté une toxicité hépatique et rénale qui peuvent s'avérer fatale, ainsi qu'une aplasie médullaire chez des chats infectés expérimentalement, ceci s'expliquant probablement par la concentration plasmatique élevée en aciclovir obtenue. Le valaciclovir par voie systémique ne peut donc pas être utilisé chez le chat (Nasissé et al. 1997; Thomasy, Maggs 2016). Aucune étude n'a été réalisée sur une application topique de valaciclovir.

iii. Ganciclovir

Le ganciclovir présente une bonne efficacité antivirale contre le FeAHV-1 *in vitro* (IC₅₀ = [5,2 ; 11,4 ; 12,5] µM) (Maggs, Clarke 2004 ; Lewin et al. 2021 ; van der Meulen et al. 2006). Une étude randomisée et contrôlée par placebo a montré que l'utilisation topique trois fois par jour (TID) pendant 7 jours d'une pommade ophtalmique à 0,15 % de ganciclovir chez des chats sains ne provoquait pas de toxicité locale ni systémique (Lewin et al. 2021). La même posologie pendant 14 jours a été administrée chez des chats expérimentalement infectés par le FeAHV-1, et de la même façon aucun effet secondaire n'a été observé. Les signes cliniques, l'excrétion virale et l'infiltration leucocytaire cornéenne ont été réduits de manière significative par rapport au groupe placebo (Eric C. Ledbetter et al. 2022). Une dernière étude récente, en aveugle et contrôlée par placebo, a montré que l'application topique de pommade ophtalmique à 0,15 % de ganciclovir BID pendant 7 jours chez des chats infectés spontanément par le FeAHV-1 avait amélioré les signes cliniques et diminué l'excrétion virale mais de manière non significative en comparaison avec le groupe placebo (Mironovich et al. 2023). Il serait très intéressant de poursuivre les études sur le ganciclovir étant donné son efficacité et son innocuité potentielles.

Le ganciclovir est disponible en pharmacie humaine sous le nom de Virgan® sous forme de gel ophtalmique (ANSM 2024), et est utilisé aujourd'hui par certains vétérinaires.

iv. Penciclovir et famciclovir

Le penciclovir est très efficace contre le FeAHV-1 *in vitro* ($IC_{50} = [6,3 ; 1,2 ; 13,9] \mu M$) (Williams et al. 2004 ; Hussein, Field 2008 ; Maggs, Clarke 2004). L'utilisation d'implants sous-conjonctivaux imprégnés de penciclovir a montré une bonne tolérance chez des chats expérimentalement éprouvés par le FeAHV-1. D'autres études sont nécessaires pour prouver leur efficacité antivirale (Covert et al. 2019). Il n'existe pas de formulation de penciclovir disponible en médecine humaine à ce jour (ANSM 2024).

L'utilisation de penciclovir *in vivo* a été principalement étudiée par l'administration de sa prodrogue le famciclovir. Ce dernier présente une biodisponibilité élevée (Thomasy, Maggs 2016). Chez l'Homme, il est métabolisé en BRL42359 dans le sang, le foie et l'intestin grêle, puis en penciclovir par l'aldéhyde oxydase du foie. Le famciclovir et le BRL42359 n'ont aucune activité antivirale contre le FeAHV-1 ni d'effet cytotoxique *in vitro* (Groth et al. 2014), et s'ajoute à cela le fait que l'activité de l'aldéhyde oxydase du foie chez le chat correspond à 2 % de celle observée chez l'Homme, elle est considérablement moins efficace que chez de nombreuses espèces. Contrairement aux autres espèces, le métabolisme du famciclovir chez le chat devient saturé avec l'augmentation des doses et donc rend sa pharmacocinétique complexe et non linéaire. Il est donc difficile d'établir des recommandations de dose pour l'utilisation du famciclovir (Sebbag et al. 2016).

Il a été démontré que l'administration de famciclovir à 90 mg/kg BID ou TID par voie orale chez des chats sains, expérimentalement infectés ou spontanément infectés permet d'atteindre une concentration suffisante en penciclovir dans les larmes de chats (Sebbag et al. 2016) et est efficace pour réduire significativement les signes cliniques de maladies herpétiques (Thomasy et al. 2011; 2016; Eric C. Ledbetter et al. 2022).

Il est déconseillé d'utiliser des doses inférieures à 90 mg/kg car la concentration adéquate en penciclovir dans les larmes n'est pas atteinte à ces doses et cela pourrait engendrer des résistances au médicament (Sebbag et al. 2016). De plus, la résolution des signes cliniques dus au FeAHV-1 semble significativement plus rapide et efficace à 90 mg/kg qu'à 40-50 mg/kg (Thomasy et al. 2016 ; Reinhard et al. 2020). Sur une étude portant sur 59 chats, 17 % ont eu des effets secondaires attribuables à l'administration de famciclovir (diarrhée, anorexie, polydipsie, amaigrissement). Aucun chaton (< 12 jours) n'a montré d'effet secondaire, même

lors d'administration de doses largement supérieures aux doses recommandées. Il est recommandé de diminuer la dose pour le traitement de chats présentant une maladie rénale (Thomasy et al. 2016).

Le famciclovir présente une efficacité et une innocuité qui fait de lui un très bon candidat pour le traitement des infections au FeAHV-1 chez le chat. Son utilisation chez les chatons et jeunes chats en début de phase clinique permettrait de prévenir considérablement les séquelles à long terme de l'infection au FeAHV-1 (kératites et conjonctivites chroniques) (Malik et al. 2009). Plusieurs études ont montré que l'utilisation prophylactique de famciclovir chez des chats de refuge n'améliorait pas les signes cliniques causés par le FeAHV-1 (Cooper et al. 2019 ; Litster et al. 2015), et semblerait même augmenter l'excrétion du FeAHV-1, ce qui serait expliqué par le stress engendré par l'administration du traitement (Cooper et al. 2019).

Deux études ont évalué la possibilité d'utiliser une solution extemporanée de famciclovir pour traiter les infections au FeAHV-1, notamment afin de diminuer le stress induit par l'administration de médicaments par voie orale chez le chat. Cependant ces études ont montré que l'utilisation de solutions extemporanées présente un manque de précision et de consistance et donc recommandent d'utiliser le famciclovir sous forme de comprimés (Oravir®) plutôt qu'une solution extemporanée (O'Leary et al. 2021 ; Mironovich et al. 2023).

Le famciclovir est disponible en médecine humaine sous forme de comprimé pelliculé de 125 et 500 mg (Oravir®). Le traitement avec 90 mg/kg TID reviendrait à environ 6 à 18€ par jour selon le poids du chat.

v. Cidofovir

Le cidofovir présente une activité antivirale *in vitro* contre le FeAHV-1 assez intéressante ($IC_{50} = [7,93 ; 11 ; 21,5] \mu M$) (Hussein, Field 2008 ; Maggs, Clarke 2004 ; van der Meulen et al. 2006). Il présente une forte spécificité contre l'ADN polymérase virale (Maggs, Clarke 2004). Sa durée d'action assez longue (les métabolites du cidofovir ayant un temps de demi-vie de 65 heures et 87 heures) permet de diminuer la fréquence d'administration de la molécule, ce qui présente un avantage considérable pour une potentielle utilisation chez le chat (Sandmeyer, Keller, Bienzle 2005a). Une étude a montré qu'une solution ophtalmique à 0,5 % de cidofovir appliquée deux fois par jour chez des chats expérimentalement infectés avec le FeAHV-1 avait réduit l'excrétion virale et les signes cliniques (Fontenelle et al. 2008). Cependant, une sténose nasolacrurale a été rapportée suite à l'utilisation prolongée de cidofovir en topique chez l'humain, il n'est donc pas disponible sous forme ophtalmique en pharmacie humaine

(Fontenelle et al. 2008; Thomasy, Maggs 2016). Plusieurs études sur des chats atteints d'affections oculaires causées par le FeAHV-1 et traités avec une solution ophtalmique de cidofovir à 0,5 % deux fois par jour (BID) pendant une semaine ont montré une absence d'effets secondaires (Zirofsky et al. 2018 ; Mironovich et al. 2023). Cette même posologie a permis de réduire significativement l'excrétion virale, et d'augmenter la prise de poids chez les chatons infectés. Les signes cliniques ont été fortement réduits mais de manière non significative comparativement au groupe placebo de cette étude (Mironovich et al. 2023).

Le cidofovir n'est pas disponible sous forme ophtalmique, il est disponible en pharmacie humaine sous forme de solution à diluer pour perfusion (Cidofovir Tillomed 75 mg/mL®) (ANSM 2024).

Il existerait une synergie antivirale entre le cidofovir et la lactoferrine contre le HCMV (Maggs, Clarke 2004).

vi. Foscarnet

Le foscarnet présente une efficacité antivirale *in vitro* contre le FeAHV-1 largement inférieure aux autres molécules antivirales testées ($IC_{50} = [232,9 ; 140,6] \mu M$) (Maggs, Clarke 2004 ; van der Meulen et al. 2006). Il présente également une biodisponibilité de 8 % chez le chat, ce qui est assez faible (Straw et al. 1992). Son utilisation chez le chat n'est donc pas recommandée (Thomasy, Maggs 2016).

vii. Interférons

Malgré la fonction antivirale connue des interférons dans l'immunité de l'hôte, il semblerait que les études *in vitro* et *in vivo* chez le chat ne soient pas très concluantes à ce jour, notamment car la plupart des études ne sont pas représentatives (échantillonnage trop petit, absence de groupe témoin).

L'IFN- ω félin est commercialisé en médecine vétérinaire (Virbagen® Omega) et indiqué pour le traitement de chats infectés par le virus leucémogène félin (FeLV) et/ou le FIV.

Plusieurs études *in vitro* ont montré que l'utilisation d'IFN- α recombinant humain (rhuIFN- α) et d'IFN- ω recombinant félin (rfeIFN- ω) réduisait la quantité et l'effet cytopathique du FeAHV-1, et l'effet antiviral de rfeIFN- ω semble plus important que pour le rhuIFN- α à des concentrations élevées (Sandmeyer, Keller, Bienzle 2005 ; Siebeck et al. 2006).

Quelques études ont été menées sur des chats spontanément infectés, les deux seules études comportant un groupe contrôle ne montrent pas de différence significative entre les animaux traités et le groupe placebo. Ces résultats ne vont pas en faveur de la possibilité d'un traitement des maladies herpétiques par les interférons (Ballin et al. 2014; Slack et al. 2013; Thomasy, Maggs 2016).

Une étude clinique prospective, randomisée, contrôlée par placebo et en double-aveugle a montré que l'utilisation pendant 6 mois d'IFN-gamma et d'interleukine-12 d'origine humaine à dose faible chez des chats infectés par le FeAHV-1 avait significativement amélioré les signes cliniques et diminué l'excrétion virale 6 mois après le traitement. Les chats impliqués dans l'étude présentaient des formes cliniques aiguës et chroniques (Fiorito et al. 2016). Ce protocole semble donc présenter de bons résultats, néanmoins il faut prendre en compte qu'un traitement de 6 mois est long et coûteux, et donc peut représenter un investissement difficilement accepté par la majorité des propriétaires de chat.

Trop peu d'études ont donné des résultats significatifs pour envisager d'utiliser les interférons comme traitement des chats infectés par le FeAHV à ce jour.

viii. L-lysine

La lysine est un acide aminé essentiel chez le chat. Son activité antivirale a été explorée car elle posséderait une activité antagoniste avec l'arginine, qui est un acide aminé essentiel pour la réplication virale, donc l'hypothèse qu'une diminution de la quantité d'arginine engendrerait une diminution de la réplication virale a été émise (Bol, Bunnik 2015).

Cependant, une étude rétrospective regroupant toutes les études menées sur l'activité antivirale de la lysine contre le FeAHV-1 jusque 2015 a montré que le mécanisme antagoniste entre la lysine et l'arginine reste non élucidé et diffère selon l'espèce, et il n'existe aucune preuve que cet antagonisme existe chez le chat. De plus, aucune étude n'a prouvé que la réplication virale du FeAHV-1 était réduite par une diminution de l'arginine plasmatique ou tissulaire. Aucune étude, *in vitro* ou *in vivo*, n'a démontré l'efficacité antivirale d'une supplémentation en lysine chez le chat (Bol, Bunnik 2015).

Par ailleurs, une alimentation privée d'arginine a montré une perte de poids rapide, une anorexie, et la mort suite à une intoxication à l'ammonium chez le chat, l'arginine étant un composé essentiel du cycle de l'urée chez le chat (Bol, Bunnik 2015).

ix. Immunomodulateurs

L'utilisation d'immuno-activateurs de la réponse immunitaire innée non spécifique pour générer une suppression de la réplication virale dans les tissus oculaires est très prometteuse pour la gestion des infections oculaires causées par le FeAHV-1 chez le chat. L'utilisation de nanoparticules de complexes liposomes-agoniste de TLR (LTC) sous forme de collyre ophtalmique semble être un traitement efficace en association avec un traitement antiviral, qui permet une amélioration clinique rapide, un arrêt de la réplication virale dans les tissus oculaires, ainsi qu'une immunité cellulaire durable qui prévient les épisodes de réactivation virale (Lappin et al. 2023).

Les kératoconjunctivites causées par le FeAHV-1 chez le chat peuvent être compliquées par la présence d'autres agents infectieux comme des bactéries (*Mycoplasma felis* et *Chlamydia felis*) ou par un Calicivirus. La réponse non spécifique induite par les LTC peut donc s'avérer bénéfique pour gérer ces infections compliquées (Lappin et al. 2023).

Une administration unique de LTC par voie intranasale 24 heures avant l'inoculation du FeAHV-1 chez des chatons a montré des effets cliniques positifs ainsi qu'une diminution de l'excrétion du FeAHV-1. L'utilisation de LTC nécessite d'être étudiée lors d'essais cliniques et notamment dans des refuges, où elle s'avèrerait être la plus utile (Contreras et al. 2019).

Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) ont des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices importantes, et possèdent des effets thérapeutiques sur certaines maladies virales humaines. Un traitement aux MSCs aurait amélioré les signes cliniques chez des chats atteints de gingivostomatites chroniques félines (Arzi et al. 2016 ; 2017 ; 2020), il est donc intéressant de se pencher sur leur potentielle action antivirale contre le FCV et le FeAHV-1 qui peuvent être à l'origine de ces gingivostomatites. Il semblerait que le sécrétome des MSC possède une activité d'inhibition de la réplication du FeAHV-1 et du FCV de façon dose-dépendante (Teshima et al. 2022).

x. Probiotiques

Les probiotiques *Enterococcus faecium* SF68 ont montré une potentielle propriété immunostimulante chez le chat (Veir et al. 2007). Leur efficacité antivirale a donc été étudiée dans une étude portant sur des chats expérimentalement infectés avec le FeAHV-1. Cette étude n'a pas

montré d'effet antiviral significatif de ce probiotique. Aucune autre étude n'a été réalisée à ce jour (Thomasy, Maggs 2016).

xi. Polysaccharides issus d'algues marines

Les lambda-carraghénanes sont des polysaccharides soufrés issus d'algues marines qui possèdent une activité antivirale contre le HSV-1 chez l'Homme (Frediansyah 2021). Il semblerait qu'ils possèdent une activité antivirale *in vitro* contre le FeAHV-1 lorsqu'ils sont administrés avant l'adsorption de FeAHV-1. Une étude a montré qu'ils ne permettaient pas de diminuer les signes cliniques chez des chats expérimentalement infectés et traités avec une solution ophtalmique de lambda-carraghénanes (Stiles et al. 2008).

xiii. Anticorps spécifiques (FeAHV ET FCV)

Une étude expérimentale contrôlée par placebo a montré que l'administration d'anticorps anti-FeAHV-1 et anti-FCV par voie intraveineuse à des chats infectés par les deux virus a entraîné une amélioration significative des signes cliniques par rapport aux chats du groupe placebo (Umehashi et al. 2002). Dans une étude de terrain contrôlée par placebo et en double aveugle, 22 chats infectés par le FeAHV-1 et/ou le FCV présentant des symptômes aigus depuis moins de 7 jours ont été traités pendant 3 jours consécutifs, SID par voie sous-cutanée et TID localement (dans les yeux, le nez et la cavité buccale) avec des immunoglobulines spécifiques du FeAHV-1 et du FCV (Feliserin®) en plus d'une thérapie symptomatique (antibiotiques et mucolytiques par voie orale, inhalations de sérum physiologique et de camomille). Le score clinique des chats traités a été significativement amélioré dès le troisième jour, tandis que les chats du groupe contrôle n'ont montré une amélioration significative qu'à partir du septième jour. Au septième jour, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes (Friedl et al. 2014). Les immunoglobulines semblent donc entraîner une amélioration plus rapide des signes cliniques. Leur utilisation pourrait donc être intéressante en clinique pour le traitement de chats atteints de symptômes respiratoires aigus causés par le FeAHV-1 et/ou le FCV. Cependant il n'existe pas à ce jour de formulation contenant des immunoglobulines spécifiques au FeAHV-1 et au FCV autorisée en France.

xiv. Raltégravir

Le raltégravir est un inhibiteur de l'intégrase du VIH commercialisé en humaine sous le nom de Isenstress® pour le traitement des patients infectés par le VIH. Cette molécule et son

innocuité ont déjà été étudiées chez le chat notamment pour le traitement du FeLV (Boesch et al. 2015 ; Santos et al. 2022 ; Cattori, Weibel, Lutz 2011). Une étude a montré que le raltégravir ciblait la protéine ICP8 du FeAHV-1, protéine nécessaire à la réplication virale dans au moins quatre étapes de cette réplication chez les *Alphaherpesvirus* (Pennington et al. 2018). Cette molécule a été testée à raison de 27 mg/kg (en moyenne) par voie orale BID pendant 14 jours chez des chats expérimentalement infectés par le FeAHV-1, et a induit une diminution de la sévérité et de la durée des signes cliniques en comparaison avec le groupe placebo. L'excrétion virale était la même et les signes cliniques restaient relativement sévères. Le raltégravir semble donc posséder une activité antivirale contre le FeAHV-1. Cependant, d'autres études cliniques doivent être menées afin de déterminer une posologie qui permettrait de traiter plus efficacement les signes cliniques causés par l'infection (Spertus et al. 2019). Une étude *ex vivo* a également montré son efficacité contre le FeAHV-1 à des intervalles d'application de 24 heures ce qui pourrait faciliter l'observance du traitement (Pennington et al. 2016).

xv. Pheromone anti-stress

Une des causes de réactivation du FeAHV-1 chez le chat porteur latent est le stress, qui peut notamment être causé par la prise de médicaments comme on a pu le voir dans certaines études précédentes. Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a évalué l'utilisation de phéromones chez le chat (Feliway®) pour réduire ce stress et de ce fait réduire la probabilité de réactivation du virus. L'étude conclut que l'usage de phéromones diminue le stress des chats et donc les signes cliniques associés à la réactivation du virus (principalement les éternuements). Toutefois le stress est un facteur difficile à évaluer étant donné la variabilité individuelle d'expression du stress et les nombreux facteurs qui peuvent l'induire (Contreras et al. 2018). La réduction du stress induit par la prise de médicaments chez le chat est une piste qui serait intéressante à développer dans le contexte de virus latents comme le FeAHV-1.

1.1.c- (3) Association de molécules

L'association de composés antiviraux ayant des effets additifs ou synergiques est une stratégie largement employée en médecine humaine permettant d'améliorer l'efficacité des médicaments, de réduire la toxicité des antiviraux et de limiter le développement de résistances virales (Fumian et al. 2018).

Un protocole combinant du famciclovir à 50-100 mg/kg BID par voie orale pendant 10 jours, de l'aciclovir pommade à 3 % TID pendant 5 jours en application topique, une supplémentation

en lysine à 200-400 mg/kg une fois par jour (SID) par voie orale pendant 10 jours et une antibiothérapie à base d'amoxicilline (7 mg/kg) et acide clavulanique (1,75 mg/kg) par voie sous-cutanée SID pendant 10 jours, a montré une très bonne efficacité pour diminuer les signes cliniques et l'excrétion virale chez 28 chats présentant une conjonctivite et des signes respiratoires causés par le FeAHV-1 (Ozkanlar et al. 2023). Etant donné les résultats évoqués précédemment sur l'efficacité de la lysine, il serait intéressant d'étudier l'impact de chaque molécule utilisée dans ce protocole afin de connaître leur intérêt propre. L'interprétation des résultats de cette étude est limitée par l'absence de groupe contrôle.

1.1.d- Conclusion sur les molécules antivirales utilisables lors d'infections par le FeAHV-1

A ce jour, aucune molécule antivirale anti-FeAHV-1 n'est autorisée en médecine vétérinaire en France. Toutefois, certaines molécules autorisées en médecine humaine peuvent être utilisées en clinique.

- L'aciclovir sous forme de pommade ophtalmique (Aciclovir Agepha®) est utilisable en application topique et recommandé par les généralistes, son efficacité nécessite des applications très fréquentes (au moins 5 par jour).
- Le ganciclovir sous forme de gel ophtalmique (Virgan®) est utilisable en application topique à raison de deux à trois fois par jour pendant 1 à 2 semaines selon l'évolution des signes cliniques.
- Le famciclovir sous forme de comprimés (Oravir®) est utilisable par voie orale à raison de 90 mg/kg deux à trois fois par jour. Des effets indésirables peuvent être observés : diarrhée, anorexie, amaigrissement et polydipsie.
- La L-lysine (Lysine TVM®) et le rfeIFN- ω (Virbage Omega®), malgré leur disponibilité en médecine vétérinaire, n'ont aucun intérêt dans le traitement des infections au FeAHV-1.

Il est possible d'envisager également l'association de molécules comme l'aciclovir et le famciclovir. La thérapie antivirale peut être associée à une thérapie symptomatique, par exemple avec l'utilisation de mucolytique en inhalation ou d'antibiotiques s'il y a une suspicion de surinfection bactérienne. L'utilisation du Feliway® peut également être envisagée en parallèle du traitement antiviral afin de réduire le stress engendré par la prise de médicament.

1.2- Calicivirose féline

1.2.a- Caractéristiques du virus

Les calicivirus sont des virus non enveloppés à ARN simple brin positif. Leur génome d'environ 7,5 kb contient trois cadres de lecture ouverts (ORF) qui se chevauchent et qui codent pour des protéines non structurales (ORF1), pour la protéine de capsid majeure VP1 (ORF2) et pour la protéine de capsid mineure VP2 (ORF3). Une protéine liée au génome viral (VPg) est liée de manière covalente à l'extrémité 5' de l'ARN génomique, qui est polyadénylé en 3'. Chez tous les *Caliciviridae*, un ARN sous-génomique est également transcrit lors de l'infection. La protéine VPg initie la traduction des ARN génomiques et sous-génomiques (Royall, Locker 2016).

Le Calicivirus félin (FCV) fait partie de la famille des *Caliciviridae*, et du genre *Vesivirus*. Il est fréquemment étudié en tant que substitut du Norovirus humain, une des causes principales de gastro-entérite virale chez l'Homme, car ce dernier est difficilement cultivable (Yamashita et al. 2021).

Ce sont des virus de très petite taille, d'environ 27 à 32 nm, possédant une capsid nue à symétrie icosaédrique qui leur confère une résistance importante aux changements environnementaux (température, solvants organiques) (Figure 8). Ces propriétés physico-chimiques contribuent à leur haute contagiosité (Rohayem et al. 2010). Par ailleurs, leur génome à ARN leur permet d'évoluer rapidement et il existe donc de nombreuses souches de FCV, ce qui rend difficile l'élaboration d'un vaccin qui offre une bonne protection croisée entre les différentes souches (Radford et al. 2009).

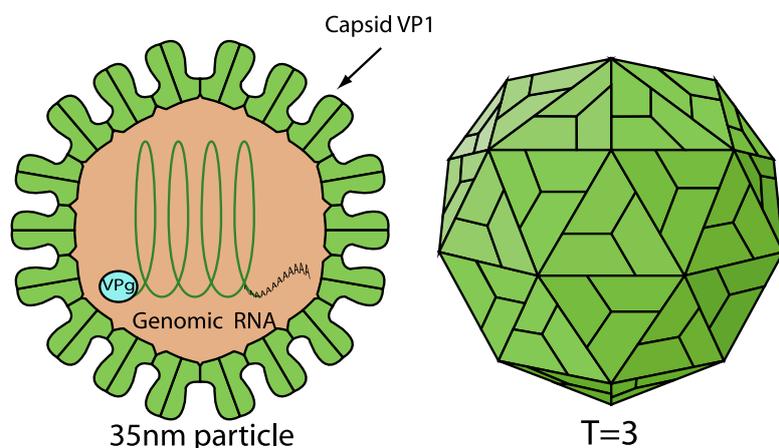


Figure 8: Schéma de virion de Vesivirus. La capsid fait environ 38-40 nm de diamètre, elle est composée de 180 protéines VP1 assemblées par 3 ($T=3$) (ViralZone 2024).

Le cycle de réplication des calicivirus est un cycle lytique. Ce cycle est illustré par la figure 9 ci-dessous.

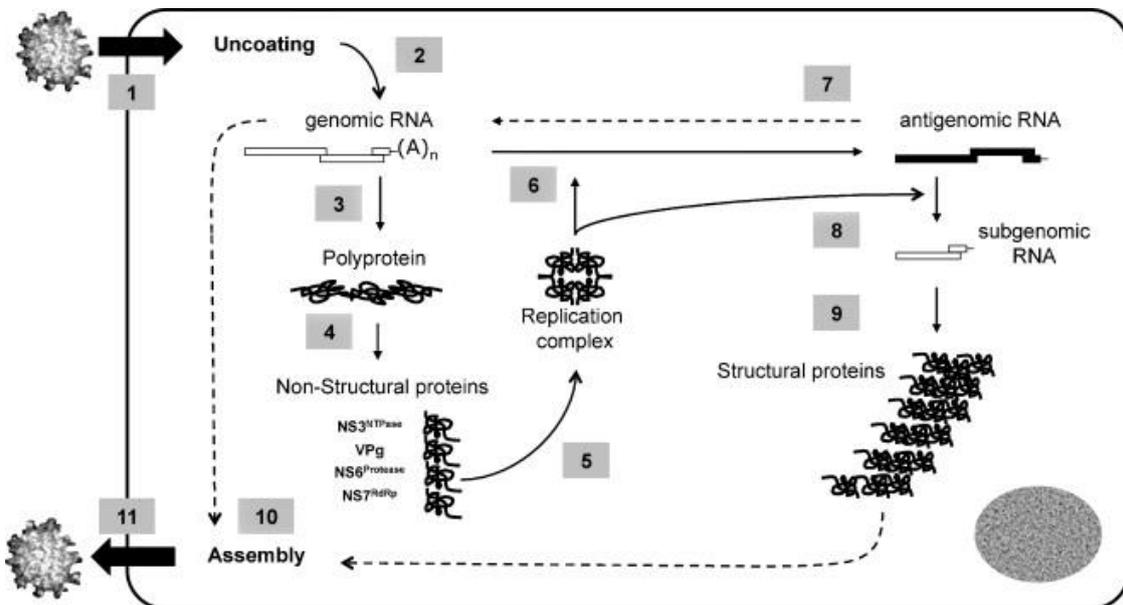


Figure 9 : Cycle de réplication du Calicivirus (Rohayem et al 2010). Uncoating = décapsidation ; genomic RNA = ARN génomique ; polyprotein = polyprotéine ; non-structural proteins = protéines non-structurelles ; replication complex = complexe de réplication ; antigenomic RNA = ARN antigénomique ; subgenomic RNA = ARN sous-génomique ; structural proteins = protéines structurelles ; assembly = assemblage.

Après la fixation au récepteur cellulaire, le virion est internalisé dans la cellule, libérant l'ARN de sa capsid. À l'intérieur de la cellule hôte, la protéine VPg est détachée du génome viral, permettant ainsi sa traduction. Chez les *Vesivirus*, l'ORF1 est traduit et produit des protéines non structurales qui forment un complexe de réplication. Ce complexe synthétise un ARN antigénomique à partir de l'ARN génomique. L'ARN anti-génomique sert de matrice pour la synthèse d'ARN génomique et d'ARN sous-génomique. L'ARN sous-génomique est traduit en protéines structurales VP1 et VP2. Enfin, les virions sont assemblés et libérés de la cellule (Rohayem et al. 2010; Royall, Locker 2016).

1.2.b- La maladie

Le FCV est un virus très contagieux et très prévalent mondialement, surtout dans les environnements avec une grande densité de chats comme les refuges, dans lesquels jusqu'à 40% de chats sont diagnostiqués porteurs du virus. Dans la population générale, environ 10% de chats sont porteurs du FCV (Radford et al. 2009 ; Afonso et al. 2017 ; Fumian et al. 2018 ; Bordicchia et al. 2021).

Les chats s'infectent par voie nasale, orale et conjonctivale. La réplication virale a lieu principalement dans l'oropharynx. Une phase de virémie transitoire a lieu 3 à 4 jours après l'infection, pendant laquelle le virus est détecté dans d'autres tissus de l'organisme. Le virus induit une nécrose des cellules épithéliales (Radford et al. 2009 ; Fumian et al. 2018).

L'évolution clinique dépend de la virulence de la souche infectieuse et de l'âge du chat. Les symptômes les plus fréquents sont la présence d'ulcères sur la langue, ainsi qu'une maladie respiratoire aiguë modérée caractérisée par des éternuements, du jetage oculonasal séreux et parfois de la fièvre. De l'anorexie et de l'hypersalivation peuvent également être observées, en conséquence des ulcères présents sur la langue. Dans certains cas plus sévères, une pneumonie se manifestant par de la dyspnée, de la toux, de la fièvre et de l'abattement peut être observée, principalement chez les chatons. Les signes cliniques disparaissent généralement en 2 à 3 semaines. Après la phase aiguë, la plupart des chats ne sont plus infectés au bout de 30 jours, mais certains restent porteurs et dans ce cas, le virus se localise dans les amygdales. Il existe d'autres formes moins fréquentes d'expression clinique de l'infection par FCV, qui se caractérisent par une stomatite chronique ou une polyarthrite (Radford et al. 2009 ; Fumian et al. 2018).

Le FCV provoque également des épidémies cliniquement distinctes de maladie systémique virulente (FCV-VSD), en particulier chez les adultes, avec des taux de mortalité pouvant atteindre 79%. Les chats infectés par les souches de FCV-VSD présentent une vascularite systémique et une nécrose épithéliale sévère entraînant un œdème de la tête et des membres, une ulcération multifocale de la peau et des coussinets, un ictère et une pneumonie (Bordicchia et al. 2021).

La recommandation de traitement symptomatique de chats atteints du FCV est sensiblement la même que pour le FeAHV-1, c'est-à-dire faciliter la prise alimentaire chez les chats dysorexiques, nettoyer les écoulements oculaires et nasaux s'il y en a, utiliser un mucolytique si les écoulements sont muqueux, effectuer des nébulisations de sérum physiologique, et si besoin administrer un antipyrétique si l'animal n'est pas déshydraté. En cas de suspicion de surinfection bactérienne, l'utilisation d'un antibiotique à large spectre et qui diffuse bien dans les voies respiratoires comme la doxycycline est également recommandée (Hofmann-Lehmann et al. 2022).

Il existe des vaccins à virus atténués et à virus inactivés contre le FCV qui sont largement utilisés en clinique. Ces vaccins n'empêchent pas l'infection ni l'excrétion virale chez les chats

vaccinés, mais sont capables de réduire et prévenir les signes cliniques. Les vaccins actuellement commercialisés n'empêchent pas non plus l'infection ni le développement de signes cliniques causées par les souches de FCV-VSD (Fumian et al. 2018).

1.2.c- Les antiviraux

Tout comme pour le FeAHV-1, il n'existe à ce jour aucune molécule antivirale contre le FCV autorisée en médecine vétérinaire en France.

1.2.c- (1) Les molécules testées *in vitro*

i. Fexaramine

Récemment, l'entrée du virus dans la cellule est devenue une cible pour le développement de traitements antiviraux contre les virus non-enveloppés, et il existe encore peu de molécules qui ciblent la capsid virale de ces virus (Kim, Chang 2018).

Une étude a démontré que la fexaramine, un agoniste synthétique du récepteur farnésioïde X (FXR), qui joue un rôle important dans les voies métaboliques telles que le métabolisme des lipides et du glucose, présente une activité antivirale importante contre le FCV *in vitro*, et agit comme un inhibiteur de l'entrée du FCV dans la cellule. Plusieurs souches ont été incluses dans cette étude et se sont avérées sensibles à la fexaramine, notamment des souches de FCV-VSD (Kim, Chang 2018).

ii. Inhibiteurs de la protéase

Le NPI52 et le GC376 sont des inhibiteurs de la protéase de synthèse. Ils sont capables d'inhiber la protéine non-structurale 3C-like du FCV et ont montré une bonne efficacité *in vitro* ($IC_{50(NPI52)} = 0,02 \mu M$ et $IC_{50(GC376)} = [18,7 ; 35,2] \mu M$) (Kim et al. 2012 ; 2015; Prior et al. 2013 ; Fumian et al. 2018).

iii. Méfloquine

La méfloquine, un antipaludique de synthèse utilisé en médecine humaine, a démontré une activité antivirale *in vitro* contre le FCV ($IC_{50} = 6,03 \mu M$). Son mécanisme d'action est inconnu mais serait hypothétiquement lié à une perturbation de l'endocytose du virus dans la cellule hôte. Un traitement combiné *in vitro* avec la méfloquine et le rfeIFN- ω a montré une légère amélioration de l' IC_{50} (McDonagh et al. 2015a).

iv. Mizoribine

La mizoribine est un nucléoside imidazolé utilisé dans certaines régions du monde comme immunosuppresseur pour le traitement de maladies auto-immunes et du syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes après transplantation rénale. Son activité antivirale a été récemment mise en lumière, et notamment contre le FCV avec un $IC_{50} = 12,68 \mu M$. La mizoribine inhiberait la réplication virale par inhibition de l'IMPDH. Son efficacité *in vivo* n'a jamais été étudiée (Cui et al. 2020).

v. Chlorure de lithium (LiCl)

Le LiCl est utilisé en médecine humaine comme traitement majeur du trouble bipolaire et d'autres maladies comme la maladie d'Alzheimer ou le diabète. Il possède une activité antivirale connue contre un spectre varié de virus humains, et son activité antivirale contre le FCV a été démontrée *in vitro*, sans que son mécanisme d'action antiviral ne soit complètement élucidé (Wu et al. 2015).

vi. Chlorure de cuivre

Plusieurs études ont démontré l'activité antivirale du cuivre et des composants cuivrés contre plusieurs virus humains comme le virus de la Dengue, l'influenza et le VIH *in vitro*. Son efficacité antivirale *in vitro* contre le FCV a été démontrée avec une $IC_{50} = 5,1 \mu M$ (Li et al. 2020).

vii. 2CMC

L'activité antivirale *in vitro* de la 2CMC contre le FCV a été démontrée avec une $IC_{50} = [2,5 ; 2,6] \mu M$ (Fumian et al. 2018; Bordicchia et al. 2021), notamment sur des souches de FCV-VSD ($IC_{50(FCV-VSD)} = 2,7 \text{ à } 5,3 \mu M$) (Bordicchia et al. 2021). Son efficacité *in vivo* chez le chat n'a jamais été étudiée malgré sa puissante efficacité antivirale.

viii. NITD008

Le NITD008 est un analogue de l'adénosine qui a montré une puissante efficacité antivirale *in vitro* contre le FCV ($IC_{50} = 0,94 \mu M$) (Enosi Tuipulotu et al. 2019), notamment sur des souches de FCV-VSD ($IC_{50(FCV-VSD)} = 0,5 \text{ à } 0,9 \mu M$) (Bordicchia et al. 2021). Des études précliniques ont été effectuées *in vivo* sur des chiens pour le traitement de la Dengue et ont montré une toxicité après deux semaines de traitement. Cette toxicité était absente lors des deux premières semaines du traitement, il serait donc envisageable d'utiliser cette molécule à plus court terme.

La puissance antivirale, la faible toxicité et la large fenêtre thérapeutique d'inhibition obtenue avec le NITD008 contre plusieurs Calicivirus *in vitro* suggèrent que des études supplémentaires sur l'utilisation de ce médicament seul ou en association avec d'autres antiviraux seraient justifiées (Enosi Tuipulotu et al. 2019).

ix. PSSNa

Le PSSNa (poly(styrène sulfonate) de sodium) est un polymère de synthèse qui a montré une efficacité *in vitro* contre FeAHV-1 et FCV à des doses non-toxiques, avec des modes d'action différents. Il semblerait que le PSSNa bloque l'entrée de FeAHV-1 dans la cellule, alors qu'il agit sur des stades plus avancés de la réplication de FCV. Le PSSNa a déjà été utilisé en médecine humaine pour d'autres indications (Mistry et al. 2016), et son utilisation topique a été testée chez des souris et ne semble pas présenter de toxicité même à des doses élevées (Synowiec et al. 2019). Des études cliniques chez le chat sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette molécule.

x. ARN interférents

Les virus à ARN sont des virus génétiquement diversifiés. Pour être utile cliniquement, un traitement antiviral doit donc offrir une protection contre un nombre significatif de souches circulantes (McDonagh et al. 2015b).

Une étude *in vitro* a mis en évidence l'efficacité antivirale de deux ARNsi contre une seule souche de FCV, ce qui ne permet pas de conclure à l'efficacité d'un traitement antiviral fondé sur ces résultats étant donné que la diversité génétique du FCV n'est pas prise en compte (Taharaguchi et al. 2012). Une autre étude *in vitro* a testé l'efficacité de plusieurs ARNsi contre différentes souches de FCV et a montré que la combinaison de plusieurs ARNsi ciblant des séquences génomiques différentes était efficace et puissante pour inhiber plusieurs souches de FCV isolées lors de cette étude. La combinaison de différents ARNsi permettrait de limiter les effets hors cible et le développement de résistances (McDonagh et al. 2015b).

xi. Extraits de plantes

Certains chercheurs se sont penchés sur la recherche de composés naturels issus de plantes médicinales (notamment utilisées en médecine chinoise) ayant des effets antiviraux, étant donné les inconvénients que peuvent présenter les composés synthétiques et les produits biologiques comme le coût élevé de production, la toxicité pour les animaux et la résistance à ces molécules (Cui et al. 2021). De nombreuses molécules ont montré une certaine efficacité *in vitro* contre le

FCV, comme le germacrone (Wu et al. 2016), l'icariine, la formononétine et l'ester phénylique de l'acide caféique (Cui et al. 2021), la handeline (Yan et al. 2024) et d'autres, néanmoins leur efficacité et innocuité *in vivo* chez le chat n'ont pas à ce jour été étudiées.

1.2.c- (2) Les molécules testées *in vivo*

i. Morpholinos

Les morpholinos (PMO) ont montré une bonne efficacité et innocuité *in vitro* et *in vivo* contre une grande diversité de pathogènes viraux, notamment le FCV chez le chat (Smith et al. 2008).

Une étude randomisée et contrôlée par placebo a montré l'efficacité *in vitro* et *in vivo* d'un PMO spécifique synthétisé à partir d'une souche de FCV virulente isolée dans le foie d'un chat mort du FCV, sur des chats naturellement infectés par le FCV. En effet le taux de survie des chats traités avec le PMO était de 76% contre 10% de survie chez les chats non traités. L'utilisation de PMO à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg a permis de réduire la sévérité des signes cliniques sans provoquer d'effets indésirables (Smith et al. 2008).

L'utilisation de PMO dans le traitement des chats infectés par le FCV semble prometteuse, cependant il est nécessaire de mener d'autres études expérimentales et cliniques pour envisager leur utilisation en pratique courante (Smith et al. 2008).

ii. Interférons

Deux études randomisées, en aveugle et contrôlées par placebo ont montré que l'administration topique et/ou sous-cutanée de rhuIFN- α ou de rfeIFN- ω à dose élevée chez des chats présentant des symptômes causés par FeAHV-1 et/ou FCV n'améliorait pas de façon significative les signes cliniques comparée au placebo (Slack et al. 2013 ; Ballin et al. 2014). La charge virale pourrait cependant être réduite plus rapidement avec l'utilisation de rfeIFN- ω à dose élevée (Ballin et al. 2014).

Une étude randomisée et masquée a montré que l'administration d'un rhuIFN- α à dose élevée par voie sous-cutanée pendant 14 jours avait amélioré les signes cliniques chez des chats atteints de maladie des voies respiratoires supérieures ne répondant pas à un traitement symptomatique. Cette amélioration clinique était comparable à celle du groupe témoin ayant reçu une dose intranasale de vaccin vivant atténué contenant FeAHV-1, FCV et le FPV (HESKA Feline UltraNasal FVRCP Vaccine®). Cette étude présente des limites comme l'absence de groupe témoin négatif et l'absence de diagnostic certifiant que les chats étaient infectés par le FeAHV-

1 ou le FCV au début de l'étude, ce qui ne permet pas de formuler de conclusion sur l'efficacité de ce traitement contre ces virus (Fenimore et al. 2016).

Une étude randomisée et contrôlée par un groupe témoin positif recevant un traitement aux glucocorticoïdes, et en double-aveugle, a montré qu'un traitement à base de rfeIFN- ω (Virbagen Omega®, Virbac, France) à 0.1 MU (dose faible) par jour pendant 90 jours par voie oromucosale avait permis d'améliorer les signes cliniques de chats atteints de stomatite chronique ne répondant pas à un traitement symptomatique, mais de manière non significative par rapport au groupe témoin recevant des glucocorticoïdes à dose dégressive pendant 3 semaines (Hennet et al. 2011).

Une dernière étude non randomisée et contrôlée par un groupe témoin positif traité avec des corticostéroïdes a montré qu'un traitement par administration sous-cutanée de rfeIFN- ω (Intercat®, Toray, Japan) à 1.0 MU/kg (dose faible) huit fois pendant une période d'un mois, chez 13 chats présentant une gingivostomatite chronique causée par FCV, avait permis de réduire les signes cliniques de façon significative par rapport au groupe témoin (n = 4). Cette étude montre une potentielle efficacité du rfeIFN- ω à faible dose par voie sous-cutanée, cependant, n'ayant pas été réalisée en double aveugle, elle présente de nombreuses limites à prendre en compte dans l'interprétation des résultats (Matsumoto et al. 2018).

Les résultats de ces études sont assez variables et ne permettent pas de certifier l'efficacité antivirale des interférons chez le chat infecté par le FCV. Cependant les quelques résultats positifs encouragent la conduite d'études sur des échantillons plus importants afin de pouvoir conclure à leur efficacité et envisager leur utilisation clinique, étant donné la disponibilité actuelle du rfeIFN- ω (Virbagen Omega®) en France.

ii. Nitazoxanide

Le nitazoxanide (NTZ) est utilisé pour le traitement de diarrhées causées par des protozoaires chez le chat et le chien. Il a montré une puissante activité antivirale *in vitro* ($IC_{50} = [0,5 ; 0,6 ; 1,53] \mu M$) (Bordicchia et al. 2021 ; Fumian et al. 2018 ; Cui et al. 2020), notamment sur des souches de FCV-VSD ($IC_{50(FCV-VSD)} = 0,4 \text{ à } 0,6 \mu M$) (Bordicchia et al. 2021). Une étude randomisée et contrôlée par placebo a montré que l'utilisation de 5 à 20 mg/kg par voie orale de NTZ en traitement préventif (un jour avant inoculation) ou curatif (3 jours après inoculation) chez des chats expérimentalement inoculés réduisait significativement l'excrétion virale et la mortalité, ainsi que la sévérité des signes cliniques comme la perte de poids et les ulcérations buccales, surtout lors du traitement curatif. Les paramètres hématologiques et biochimiques

étaient également améliorés chez les chats ayant reçu du NTZ (Cui et al. 2020). Une étude précédente avait observé des effets secondaires, vomissements et diarrhées, suite à l'administration de NTZ chez le chat (Gookin et al. 2001). Ces effets n'ont pas été observés aux doses administrées lors de l'étude de Cui et al.

L'utilisation de NTZ semble prometteuse pour le traitement du FCV chez le chat, cependant il est nécessaire de mener d'autres études *in vivo* sur un échantillon de chats plus conséquent avant d'envisager son utilisation clinique.

Le NTZ ne possède pas d'AMM en France à ce jour (ANSM 2024).

iii. Oligonucléotide CpG A

Une étude contrôlée par placebo a montré que l'injection sous-cutanée d'une dose d'oligonucléotide CpG-A (oligonucléotide contenant des motifs cytosine phosphate guanosine non méthylés de classe A) à 0.1 mg/kg suffisait à induire un état antiviral systémique contre le FCV, c'est-à-dire stimuler le système IFN antiviral, pendant 4 jours chez le chat sans effets secondaires significatifs associés et détectable dans le sang et dans les cellules des muqueuses conjonctivales, orales et rectales. Cela pourrait permettre d'envisager la mise en place d'un traitement prophylactique sur des chats entrants en refuge afin de diminuer le risque de transmission et la résistance à l'infection de maladies hautement contagieuses et virulentes comme la calicivirose féline (Robert-Tissot, Meli, et al. 2012 ; Robert-Tissot, Rüegger, et al. 2012). Cette étude ayant été réalisée sur un échantillon très limité, il est nécessaire de conduire d'autres études *in vivo* pour envisager l'utilisation clinique de l'oligonucléotide CpG A.

iv. Fragments d'immunoglobuline équine F(ab')₂

L'immunoglobuline G équine est un produit biologique dérivé du sang privilégié par la recherche de par son obtention facile et peu onéreuse. Les fragments F(ab')₂ ont été utilisés pour prévenir l'infection par plusieurs virus humains comme le virus de la Rage, le virus du West Nile, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient et le virus Ebola. Une étude contrôlée par placebo a montré que l'utilisation de fragments d'immunoglobuline équine F(ab')₂ anti-FCV, à la fois en traitement prophylactique (un jour avant l'infection) et en traitement curatif (trois jours après infection), était efficace pour diminuer les signes cliniques et la charge virale dans la trachée, les poumons et la rate chez des chats expérimentalement infectés par le FCV. Une particularité de ces fragments est qu'ils se lient à plusieurs déterminants antigéniques du FCV, ce qui rend leur utilisation intéressante pour éviter des

formes de résistances. L'utilisation de fragments d'immunoglobuline équine F(ab')₂ anti-FCV semble donc prometteuse. Néanmoins, cette étude ayant été menée sur des échantillons assez limités de chats, il est nécessaire de mener des études *in vivo* sur des échantillons d'animaux qui permettraient d'obtenir des résultats plus significatifs afin d'envisager leur utilisation clinique (Cui et al. 2019).

1.2.c- (3) Association de molécules

Comme vu précédemment, le risque de développement de mutations et donc de résistances est important chez les virus à ARN. La combinaison d'agents antiviraux ayant des cibles virales différentes permet de réduire ce risque de résistance virale. L'étude d'un traitement combiné avec la fexaramine et le NPI52 *in vitro* a montré des effets antiviraux synergiques aux concentrations testées, et cette combinaison aurait considérablement retardé l'émergence de virus résistants à la fexaramine ou au NPI52. Ces résultats justifient amplement la poursuite des recherches sur le traitement combiné d'agents antiviraux ciblant différentes protéines virales afin de surmonter la résistance à un seul agent antiviral et d'améliorer l'activité antivirale pour l'infection par le FCV (Kim, Chang 2018).

La combinaison du NTZ et de la 2CMC semble avoir des effets synergiques *in vitro* contre le FCV. Le NTZ ayant montré une toxicité relative *in vitro*, l'utilisation synergique des deux molécules pourrait être utile pour réduire la concentration efficace du NTZ et limiter ses effets cytotoxiques (Fumian et al. 2018).

Le NTZ et la mizoribine semblent avoir des effets antiviraux synergiques *in vitro* également (Cui et al. 2020).

Aucune étude *in vivo* n'a été menée sur la combinaison de ces molécules et de leur potentiel effet synergique anti-FCV.

1.2.d- Conclusion sur les molécules antivirales utilisables lors d'infections par le FCV

A ce jour, il n'existe aucune molécule antivirale disponible et efficace pour traiter les chats infectés par le FCV. L'utilisation de rfeIFN- ω n'est pas contre-indiquée et peut potentiellement améliorer la qualité de vie des chats atteints de calicivirose en association avec un traitement symptomatique, mais on ne peut pas affirmer qu'il possède une activité antivirale efficace contre le FCV.

1.3- Infection par le virus de l'immunodéficience féline

1.3.a- Caractéristiques du virus

Le virus de l'immunodéficience féline (FIV) est un virus à ARN double brin faisant partie de la famille des *Retroviridae* et du genre *Lentivirus*. Il possède une morphologie similaire à d'autres lentivirus comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Comme tous les rétrovirus, le FIV est un virus de grande taille, il mesure 105 à 125 nm de diamètre, avec une forme sphérique à ellipsoïde. Il est entouré d'une enveloppe lipidique à travers laquelle les glycoprotéines responsables de la reconnaissance des récepteurs spécifiques sur la cellule hôte et du déclenchement du processus d'infection sont ancrées (Hartmann 1998 ; Rodrigues et al. 2011) (Figure 10). Chez les primates, ces récepteurs spécifiques sont connus sous le nom de récepteurs CD4. Chez les chats, ils sont appelés récepteurs CD134, ou récepteurs OX40 (Kenyon, Lever 2011).

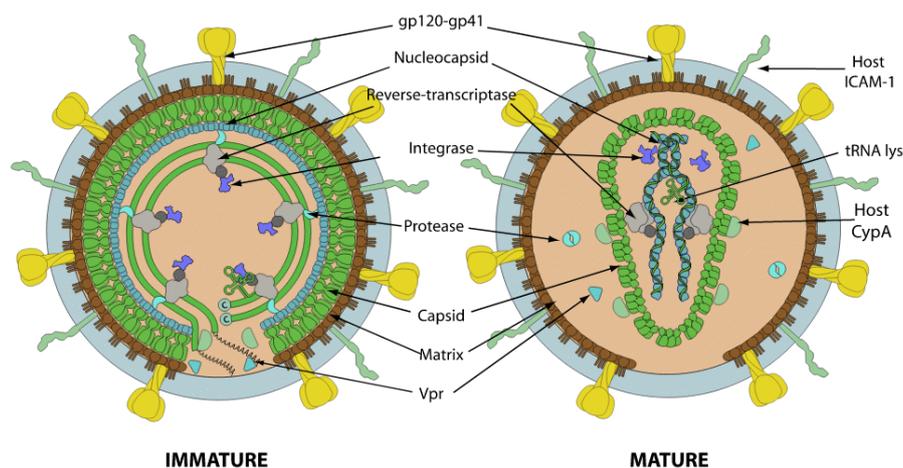


Figure 10 : Schéma de virion de Lentivirus (ViralZone 2024). Nucleocapsid = nucléocapside ; Reverse-transcriptase = transcriptase inverse ; integrase = intégrase ; protease = protéase ; capsid = capside ; matrix = matrice ; Vpr = protéine virale ; gp120-gp41 = sous-unités des glycoprotéines de l'enveloppe, tRNA lys = ARN de transfert ; Host CypA = cyclophiline A de l'hôte ; Host ICAM-1 = glycoprotéine transmembranaire de l'hôte.

Son génome est enfermé dans une capside protéique, il est composé d'environ 9,4 kb, et compte trois grands ORF (*gag*, *pol* et *env*) communs à tous les rétrovirus, deux ORF spécifiques aux lentivirus (*vif* et *rev*) et un ORF spécifique au FIV (*orfA*) (McDonnel, Sparger, Murphy 2013). La séquence *gag* code pour les principales protéines structurales, la séquence *pol* code pour les enzymes responsables de la réplication virale (transcriptase inverse, intégrase et protéase) et la séquence *env* code pour les sous-unités des glycoprotéines de l'enveloppe. L'ARN est encadré

de séquences terminales longues et répétées (LTRs) non codantes (voir Figure 12) (Rodrigues et al. 2011; Kenyon, Lever 2011).

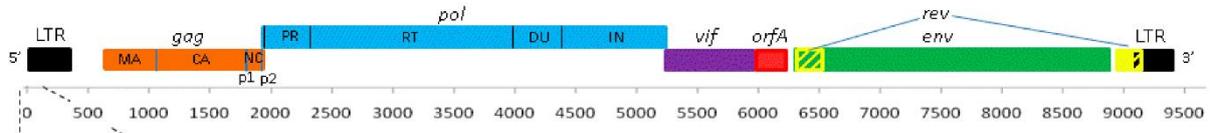


Figure 11: Organisation du génome du FIV. (Kenyon, Lever 2011) Les gènes et les LTR sont représentés à l'échelle. MA : matrice ; CA : capsid ; NC : nucléocapsid ; PR : protéase ; RT : transcriptase inverse ; DU, dUTPase ; IN : intégrase. Echelle sous le génome : position et taille en nucléotides

Il existe plusieurs sous-types de FIV identifiés à partir de régions variables du gène *env*, et classés en fonction de leur répartition géographique. Les sous-types A et B sont les plus répandus dans le monde. Le FIV présente un taux d'évolution élevé et des phénomènes de recombinaison sont également possibles entre souches de sous-types différents mais également au sein du même sous-type (Jamet 2022).

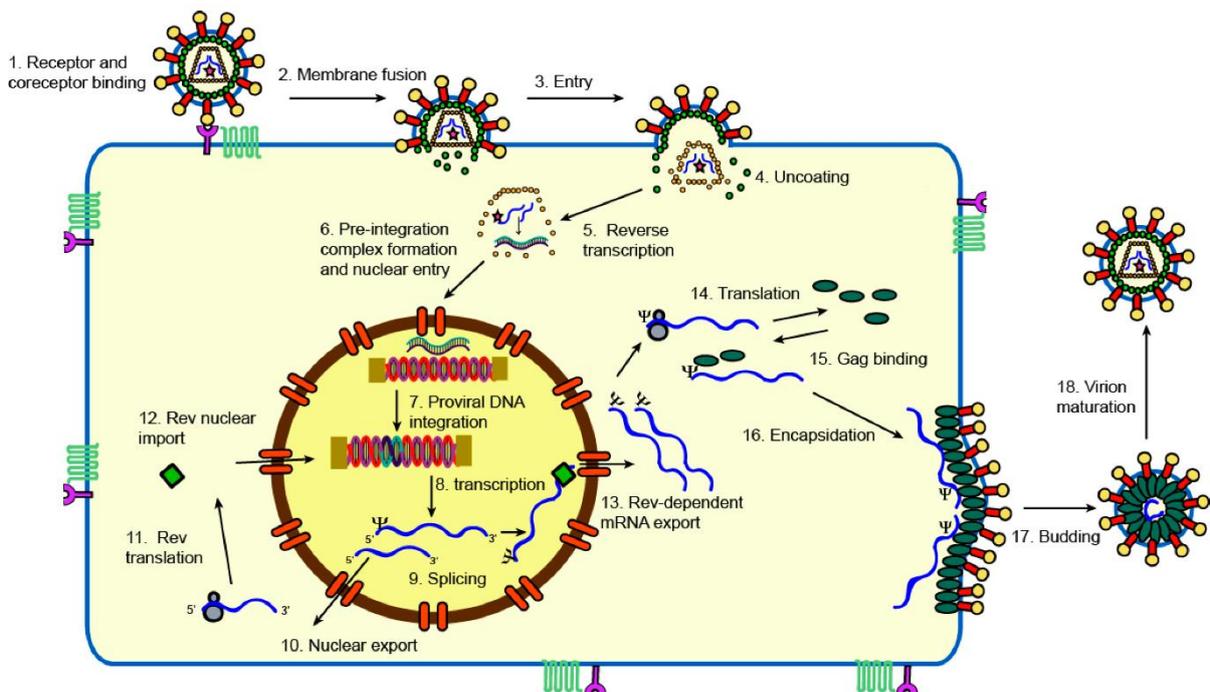


Figure 12 : Cycle de réplication du FIV (Kenyon, Lever 2011). Les étapes du cycle sont détaillées ci-dessous.

Le cycle de réplication du FIV est commun à tous les *Lentivirus* (Figure 11). Le virus se fixe aux récepteurs CD134 grâce à la protéine de surface gp95 (étape 1), et la pénétration dans la cellule est possible grâce à l'interaction avec le corécepteur CXCR4. Ces récepteurs de l'hôte sont exprimés principalement par les lymphocytes activés, mais également d'autres lymphocytes, des cellules de la lignée monocyte/macrophage et des cellules dendritiques. L'ARN viral entre dans la cellule hôte par fusion membranaire (étape 2 et 3), subi une

décapsidation (étape 4), puis est converti en ADN par la transcriptase inverse (étape 5) et intégré au génome de la cellule hôte par l'intégrase virale (étape 6 et 7) (Kenyon, Lever 2011).

A ce stade, le FIV est sous forme de provirus et peut entrer en latence pendant plusieurs années, ce qui constitue la phase asymptomatique de l'infection. Le FIV est sous forme latente dans les lymphocytes T auxiliaires ($CD4^+$) actifs et au repos, contrairement au VIH qui n'est présent sous forme latente que dans les $CD4^+$ au repos (Murphy et al. 2012). Il semblerait que l'ADN viral ne soit pas perceptible pas le système immunitaire, notamment car l'ARN polymérase II s'arrête 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).

Le provirion intégré est ensuite transcrit (étapes 8 et 9). La traduction commence avec le transcrit de la protéine Rev (étapes 10 à 12), qui une fois traduite, permet le transport du reste de l'ARN hors du noyau (étape 13) pour être traduit (étape 14). Le cycle viral se termine par la maturation et la libération des nouvelles particules virales (étapes 15 à 18) (Kenyon, Lever 2011).

1.3.b- La maladie

La transmission du virus se fait principalement par morsure, notamment lors de bagarres entre chats, ce qui explique que les chats mâles entiers, adultes et ayant accès à l'extérieur sont plus à risque d'être infectés par le FIV (Hartmann 2012). La transmission peut également avoir lieu lors de la gestation, la naissance d'une portée ou par le lait maternel d'une mère positive au FIV, mais cela est moins fréquent (Yamamoto et al. 2010; Little et al. 2020). La transmission par voie vénérienne, qui est le mode de transmission le plus courant du VIH, n'a jamais été documentée dans la nature (Jamet 2022; Little et al. 2020).

Au cours des premières semaines de l'infection, les concentrations en lymphocytes T auxiliaires ($CD4^+$) et lymphocytes T cytotoxiques ($CD8^+$) diminuent. La phase initiale est suivie d'une réponse immunitaire caractérisée par la production d'anticorps anti-FIV, la suppression du virus circulant entraînant une diminution de la charge virale et une augmentation des $CD8^+$ à des niveaux supérieurs à ceux de la phase initiale de l'infection. Il en résulte une inversion du rapport $CD4/CD8$ qui peut persister jusqu'à la fin de la vie du chat. Au fil du temps, le nombre de lymphocytes $CD4^+$ et $CD8^+$ continue à diminuer progressivement (Hoffmann-Fezer et al. 1992; Little et al. 2020).

Il existe plusieurs phases cliniques chez les chats infectés par le FIV : une phase initiale aiguë, une phase asymptomatique qui peut perdurer pendant plusieurs années, et une phase terminale qui s'apparente au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) causé par le VIH chez l'Homme. Les signes cliniques causés par le FIV pendant la phase clinique initiale sont souvent transitoires et légers, notamment de la fièvre, de la léthargie, des signes d'entérite, de stomatite, de dermatite, de conjonctivite, de maladie des voies respiratoires et d'hypertrophie généralisée des ganglions lymphatiques. Cette phase aiguë ne dure souvent que quelques jours à quelques semaines pour laisser place à une phase asymptomatique. Au cours de cette phase, un dysfonctionnement progressif du système immunitaire peut se produire. Les chats en phase terminale présentent une immunosuppression sévère qui amplifie le risque d'infections opportunistes, de maladies neurologiques et de tumeurs (Hartmann 2012). Les tumeurs sont environ cinq fois plus fréquentes chez les chats infectés par le FIV que chez les chats sains, le lymphome étant la tumeur la plus fréquente (K. Hartmann 2015).

Le FIV ne cause généralement pas de syndrome clinique sévère, et bien que les conditions inflammatoires chroniques et les infections secondaires soient plus fréquentes chez les chats ayant un faible taux de lymphocytes T CD4⁺, certains chats ayant un taux de CD4⁺ très bas restent en bonne santé. La durée de survie des chats infectés par le FIV est très variable d'un individu à l'autre, mais elle peut être similaire à celle des chats non infectés par le FIV (Little et al. 2020; Hartmann 2012). Par ailleurs, contrairement à l'Homme, un chat moribond en phase terminale peut se rétablir et repasser à un état complètement asymptomatique voire avec une diminution importante de sa charge virale (Hartmann 2012).

1.3.c- Les antiviraux

La stratégie la plus commune pour la prise en charge des chats infectés par le FIV est le traitement symptomatique des infections secondaires. L'utilisation d'antiviraux est envisagée lors d'infections récurrentes malgré la prise en charge, ou chez des chats souffrants de maladies causées directement par le FIV telles que des anomalies neurologiques ou des stomatites. Les traitements antiviraux ne permettent pas d'éliminer complètement le virus chez les chats infectés (Hartmann, Wooding, Bergmann 2015).

1.3.c- (1) Les molécules testées *in vitro*

i. Stavudine

La stavudine possède une activité antivirale *in vitro* contre le FIV. Des résistances à la stavudine causées par une mutation en un seul point dans la région codant pour la RT du gène *pol* ont été observées. Aucune étude *in vivo* n'a été menée (Hartmann, Wooding, Bergmann 2015).

ii. Lamivudine, emtricitabine, abacavir, ténofovir

La lamivudine, l'entricitabine, l'abacavir et le ténofovir ont tous une activité antivirale *in vitro* connue contre le FIV, mais n'ont cependant pas été étudiés seuls *in vivo*. Ils ont fait l'objet d'études portant uniquement sur des associations de molécules. L'abacavir a montré une cytotoxicité supérieure à d'autres molécules testées (Zhang et al. 2004; Schwartz et al. 2014; Bisset et al. 2002; Vahlenkamp et al. 1995).

iii. Inhibiteurs de la protéase

Le tipranavir, le lopinavir et l'atazanavir ont montré une activité antivirale *in vitro* contre le FIV mais n'ont jamais fait l'objet d'études *in vivo* (Norelli et al. 2008).

iv. Ribavirine et foscarnet

La ribavirine et le foscarnet ont montré une activité antivirale *in vitro* contre le FIV mais n'ont jamais été testés *in vivo*, notamment car ces deux molécules se sont déjà montrées hautement toxiques à des doses antivirales lors d'études sur d'autres infections virales (Katrin Hartmann 2015).

v. Raltégravir

Le raltégravir possède une activité antivirale *in vitro* contre le FIV (Togami et al. 2013) mais son efficacité *in vivo* n'a jamais été étudiée.

vi. Alpha-amanitine

L'alpha-amanitine est un inhibiteur de l'ARN-polymérase ADN dépendante connue pour son activité antivirale contre plusieurs virus humains comme les adénovirus, le virus de la grippe et le virus du sarcome de Rous. Elle est produite à partir du champignon vénéneux *Amanita phalloides*. L'alpha-amanitine a montré une activité antivirale à 1,09 μM *in vitro* contre le FIV, cependant elle a également montré une toxicité hépatique chez le chat et le chien. Il serait donc

nécessaire d'étudier sa toxicité et d'établir une dose utilisable avant d'envisager son utilisation comme traitement du FIV (Tanabe et al. 2021).

1.3.c- (2) Les molécules testées *in vivo*

i. Zidovudine et fozivudine tidoxil

La zidovudine présente une efficacité antivirale *in vitro* contre le FIV similaire à celle observée contre le VIH (North, North, Pedersen 1989). Il a été démontré que son utilisation *in vivo* permet de diminuer la charge virale plasmatique, d'améliorer le statut immunitaire et clinique des chats infectés, et d'améliorer leur qualité et espérance de vie. Plusieurs études contrôlées par placebo ont permis de mettre en évidence l'efficacité de la zidovudine administrée à 5 mg/kg BID à améliorer la stomatite et à augmenter le rapport CD4⁺/CD8⁺ chez des chats naturellement infectés, et également à diminuer les signes neurologiques causées par le FIV chez certains chats (Hartmann, Wooding, Bergmann 2015).

Des résistances ont été observées *in vitro* lors de l'utilisation de zidovudine chez les chats infectés par le FIV, principalement lors de traitements de plus de 6 mois (Hartmann, Wooding, Bergmann 2015), cependant les mécanismes d'action et les types de mutations menant à ces résistances sont inconnus (de Oliveira Medeiros et al. 2016).

Des effets secondaires ont été observés lors de l'utilisation de zidovudine chez le chat, principalement une aplasie médullaire menant à une anémie non régénérative, cela étant dû à l'activité inhibitrice de polymérase cellulaires par la zidovudine. L'hématocrite peut chuter de 50% par rapport à sa valeur initiale, et l'arrêt du traitement permet la disparition de l'anémie en quelques jours. D'autres effets secondaires comme de l'anorexie et des vomissements sont rares (Hartmann, Donath, Kraft 1995).

La zidovudine est commercialisée en médecine humaine sous différentes formulations, seule ou en association avec la lamivudine et/ou l'abacavir (ANSM 2024).

La zidovudine pourrait être utilisée en clinique vétérinaire pour le traitement du FIV. Cependant, son utilisation à long terme est coûteuse et semble provoquer des effets secondaires et l'émergence de résistances. Il est nécessaire de conduire des études cliniques contrôlées par placebo et sur des échantillons plus importants de chats afin de conclure sur l'intérêt de sa potentielle utilisation sur le long terme.

La fozivudine tidoxil, un conjugué lipidique de la zidovudine, pourrait être une meilleure option que cette dernière pour le traitement du FIV en raison de sa formulation lipidique, permettant

d'augmenter la posologie tout en minimisant le risque de développement d'une anémie. En effet une étude a montré que l'administration de fozivudine tidoxil à 100 mg/kg/jour pendant 28 jours chez des chats sains n'avait pas entraîné d'effets indésirables (Fogle et al. 2011).

Deux études ont testé son efficacité chez des chats expérimentalement inoculés par le FIV. Une première étude expérimentale contrôlée par placebo a testé un traitement avec de la fozivudine tidoxil à 45 mg/kg BID pendant 6 semaines, chez 6 chats expérimentalement infectés, pendant la phase aiguë de l'infection (à partir du jour précédent l'infection). Deux semaines après l'infection, 17% des chats traités présentaient une virémie plasmatique détectable, contre 100% dans le groupe placebo. Quatre semaines après l'infection, 83% des chats traités présentaient une virémie plasmatique détectable. Celle-ci était inférieure aux virémies des chats du groupe placebo, mais de manière non significative. Le traitement a donc permis de réduire la virémie pendant les deux premières semaines de l'infection, mais n'a pas permis de prévenir la réplication du virus (Fogle et al. 2011). Une seconde étude a évalué la virémie, la numération sanguine et le rapport CD^{4+}/CD^{8+} à un, deux ans et trois ans post-infection chez ces mêmes chats. Aucune différence n'a été observée entre les chats traités et les chats non traités, aux trois moments étudiés. Ces résultats suggèrent que le traitement avec la fozivudine tidoxil au cours de l'infection aiguë par le FIV ne modifie pas de manière significative la charge virale et la fonction immunitaire au cours de la phase chronique et asymptomatique de l'infection (Miller, Fogle 2012).

La fozivudine tidoxil semble avoir une action à court-terme contre le FIV. Cependant, il est nécessaire de mener d'autres études pour évaluer sa pharmacocinétique, un dosage optimal, et potentiellement l'évaluer en association avec d'autres molécules antirétrovirales, comme cela est mis en place en médecine humaine.

ii. Interférons

Le rhuIFN- α possède une activité antivirale contre le FIV *in vitro* (Tanabe, Yamamoto 2001). Une étude portant sur 24 chats naturellement infectés par le FIV a émis l'hypothèse qu'un traitement avec le rhuIFN- α à faible dose par voie orale pouvait prolonger la survie des chats infectés par le FIV, or ces résultats cliniques n'ont pas été corrélés à une diminution de la charge virale chez ces chats (Pedretti et al. 2006). Une autre étude n'a montré aucune amélioration clinique chez des chats naturellement infectés par le FIV en phase asymptomatique tardive. (Gómez et al. 2012) Une étude plus récente a montré qu'un traitement par voie orale avec le

rhIFN- α n'avait pas amélioré les signes cliniques ni diminué la charge virale chez des chats naturellement infectés par le FIV, à des stades d'évolution variables (Gomez-Lucia et al. 2019).

L'utilisation de rhIFN- α ne semble donc pas intéressante pour le traitement des chats infectés par le FIV.

Le rfeIFN- ω possède une activité antivirale contre le FIV *in vitro* (Tanabe, Yamamoto 2001). Une étude contrôlée par placebo portant sur 62 chats naturellement infectés par le FIV traités avec un rfeIFN- ω pendant cinq jours a montré une amélioration clinique et des paramètres hématologiques et biochimiques des chats traités, sans amélioration de leur durée de vie (de Mari et al. 2004).

Plusieurs études non contrôlées par placebo ont montré une amélioration des signes cliniques chez des chats naturellement infectés par le FIV et traités avec le rfeIFN- ω à 1 MU/kg par voie sous-cutanée ou par voie orale. Il n'y avait pas de différence significative entre l'utilisation de la voie orale et de la voie sous-cutanée. Malgré l'amélioration des signes cliniques, la virémie, lorsqu'elle était évaluée, restait inchangée. Néanmoins, la durée de traitement entre les protocoles était variable, et le manque de groupe contrôle ne permet pas de conclure à l'efficacité de ce traitement (Gil et al. 2013; 2014; Leal et al. 2015).

Malgré le manque de données concluantes, il a été proposé que les effets bénéfiques observés lors du traitement par IFN pourraient être dus à l'amélioration du statut immunitaire de l'animal ou à un effet sur les infections secondaires plutôt qu'à un effet antiviral direct, notamment lors de son utilisation orale (de Mari et al. 2004; Hartmann, Wooding, Bergmann 2015; Doménech et al. 2011).

Cependant, une stimulation non spécifique du système immunitaire peut être contre-indiquée car elle pourrait conduire à une augmentation de la réplication virale produite par l'activation des lymphocytes et des macrophages hébergeant des infections latentes et donc accélérer la progression de la maladie (Gómez et al. 2012).

Il est nécessaire de conduire de nouvelles études randomisées, contrôlées par placebo et en double-aveugle qui incluent un échantillon assez conséquent de chats pour émettre une conclusion concernant l'efficacité antivirale de rfeIFN- ω (Hartmann, Wooding, Bergmann 2015). Néanmoins lors d'études portant sur des chats de clientèle naturellement infectés par le FIV et étant à des stades différents d'évolution de la maladie, les auteurs suggèrent que les valeurs au premier jour de l'étude sont potentiellement plus représentatives qu'un placebo, étant

donné que les animaux ont été infectés à des moments inconnus. Par ailleurs, l'utilisation d'un groupe de chats de propriétaires traités par placebo ou non traités serait éthiquement controversé, car les propriétaires demandent une solution pour leurs chats (Gomez-Lucia et al. 2019).

En outre, même si le traitement des chats infectés par le FIV avec un IFN ne semble pas être une option thérapeutique efficace, l'absence d'effets secondaires, son coût relativement bas et sa disponibilité permet son utilisation comme traitement d'appoint pour améliorer la qualité de vie (Gomez-Lucia et al. 2019).

Le rfeIFN- ω sous forme injectable possède une AMM pour le traitement des chats infectés par le FIV et/ou le FeLV à un stade clinique non terminal (ANSES 2024a).

iii. Plerixafor

La plupart des antagonistes de récepteurs sont très sélectifs pour le VIH et s'avèrent donc inutiles en médecine vétérinaire, à l'exception des bicyclames comme le plerixafor, qui agissent comme des antagonistes puissants des récepteurs CXCR4. Ils inhibent donc l'entrée du FIV et du VIH dans la cellule hôte. Le plerixafor est donc actif contre le FIV *in vitro* (Egberink et al. 1999). Une étude en double aveugle et contrôlée par placebo a montré qu'un traitement avec du plerixafor à 0,5 mg/kg BID administré chez des chats naturellement infectés par le FIV avait permis de diminuer la charge virale de façon significative. Le seul effet secondaire observé était une diminution de magnésium n'entraînant pas de signes cliniques (Hartmann et al. 2012). Le plerixafor est donc un traitement prometteur et ces résultats encouragent la poursuite d'études cliniques.

Le plerixafor est disponible en médecine humaine en France sous forme de solution injectable (ANSM 2024).

iv. Didanosine

L'activité antivirale anti-FIV de la didanosine a été démontrée *in vitro* et *in vivo*, cependant une étude a montré que son utilisation contribuait au développement de la maladie neuropathique présente chez les chats atteints du FIV (Hartmann, Wooding, Bergmann 2015; Zhu et al. 2007).

v. Adéfovir

L'adéfovir possède une activité antivirale *in vitro* contre le FIV (Balzarini et al. 1991), cependant plusieurs études ont montré que son utilisation *in vivo* semblait provoquer des effets

secondaires hématologiques, principalement une anémie sévère, sans diminution significative de la charge virale chez des chats naturellement ou expérimentalement infectés par le FIV (Hartmann et al. 2012). L'utilisation d'adéfovir n'est donc pas recommandée aux doses testées pour le traitement de l'infection au FIV (Hartmann, Wooding, Bergmann 2015).

1.3.c- (3) Association de molécules

i. Lamivudine et Zidovudine

L'association de zidovudine et de lamivudine à 25 mg/kg BID chez des chats naturellement infectés par le FIV en phase asymptomatique tardive pendant un an a montré une efficacité supérieure à l'utilisation de zidovudine seule à 5 mg/kg BID pour diminuer la charge virale et rétablir le rapport $CD4^+/CD8^+$ (Gómez et al. 2012).

Une autre étude portant sur des chats infectés expérimentalement et traités avec l'association de zidovudine et lamivudine à 20 mg/kg BID par molécule pendant 8 semaines n'a montré aucune amélioration de la charge virale ni du rapport $CD4^+/CD8^+$. Néanmoins, l'utilisation prophylactique de cette association de molécules semble protéger les chats de l'infection au FIV. Des effets secondaires sévères ont été observés à des doses élevées (100-150 mg/kg) (Arai, Earl, Yamamoto 2002).

Une étude s'est penchée sur l'utilisation de la zidovudine en association avec la lamivudine sur le long terme. Quatre chats ont reçu de la zidovudine pendant 5 à 6 ans, puis une association de zidovudine et de lamivudine pendant 3 ans. Les résultats de cette étude montrent qu'un traitement à long terme avec des antirétroviraux laisse place à un échec thérapeutique, probablement lié à l'apparition de résistances, comme c'est le cas chez l'Homme infecté par le VIH (de Oliveira Medeiros et al. 2016).

ii. cART

En médecine humaine, la synergie de plusieurs molécules antirétrovirales ayant des mécanismes d'action différents, appelée thérapie antirétrovirale combinée (cART), constitue le *gold-standard* à ce jour en matière de thérapie antirétrovirale (Kim et al. 2023).

Une étude randomisée et contrôlée par placebo portant sur 18 chats a montré que la combinaison de ténofovir, emtricitabine et dolutégravir avait permis de diminuer la myélosuppression causée par le FIV chez des chats expérimentalement infectés, et avait diminué la charge virale mais de manière non significative. L'étude mentionne également que ce traitement cause une réponse immunitaire Th2 plus importante que Th1, ce qui est en faveur d'une régulation du

dysfonctionnement immunitaire causé par le FIV. Par ailleurs, le dolutégravir semble être la molécule la plus prometteuse des trois étant donné sa stabilité et son temps de demi-vie supérieur aux deux autres (Kim et al. 2023).

Aucune étude précédente n'avait porté sur l'activité antivirale du dolutégravir contre le FIV.

1.3.d- Conclusion sur les molécules antivirales utilisables lors d'infections par le FIV

Aucune molécule antivirale disponible n'a montré une réelle efficacité contre le FIV. L'utilisation de zidovudine n'est pas recommandée étant donné les effets secondaires sévères qu'elle peut engendrer. De plus, de nombreuses résistances ont été constatées suite à son utilisation sur le long terme. L'utilisation de cART sur le modèle de la médecine humaine est prometteuse mais n'a pas encore été soumise à suffisamment d'études. Le rfeIFN- ω étant disponible (Virbagen Omega®), il peut être utilisé pour améliorer la qualité de vie des chats infectés, cependant son efficacité antivirale n'a pas été démontrée.

1.4- Leucose féline

Le virus responsable de la leucose féline est très répandu à l'échelle mondiale. La latence du virus complique considérablement son éradication chez les chats infectés. Bien que sa prévalence ait diminué ces dernières années, probablement en raison de l'efficacité des tests diagnostiques, d'une meilleure compréhension de la pathogénie et d'une couverture vaccinale accrue, une stagnation récente de cette baisse rend impérative la recherche de nouvelles solutions antivirales contre le virus de la leucose féline (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2021).

1.4.a- Caractéristiques du virus

Le virus leucémogène félin (FeLV) est un virus à ARN simple brin appartenant à la famille des *Retroviridae* oncogènes et au genre *Gammaretrovirus*. C'est un virus enveloppé d'environ 100 nm contenant une capsidie constituée d'une protéine appelée p27 (Figure 13). C'est cette protéine p27 qui est détectée par les tests antigéniques ELISA. Il existe des virus exogènes (c'est-à-dire étrangers et « pathogènes ») et des virus endogènes (hérités et « non pathogènes »). Les virus endogènes sont intégrés dans toutes les lignées cellulaires chez le chat (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020).

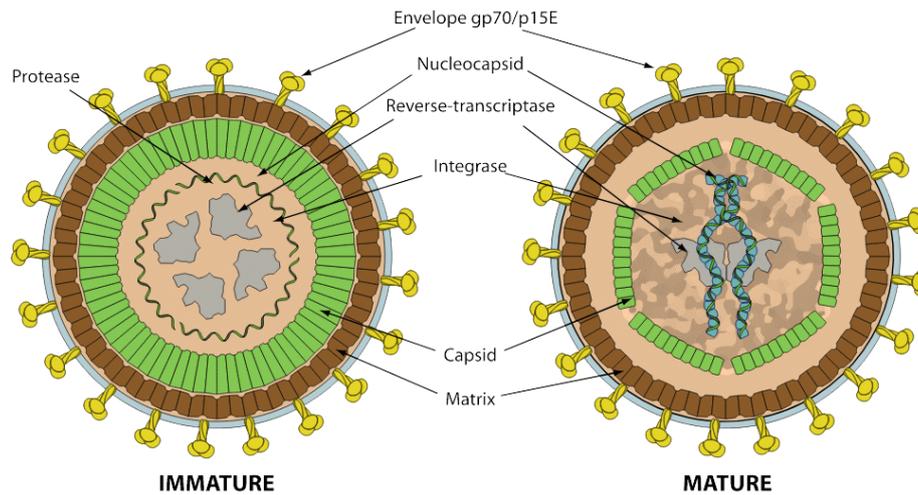


Figure 13 : Schéma de virion de Gammaretrovirus (ViralZone 2024). Protease = protéase ; envelope gp70/p15E = sous-unités de glycoprotéines de l'enveloppe ; nucleocapsid = nucléocapside ; integrase = intégrase ; capsid = capside.

Le génome viral des *Retrovirus* contient trois gènes codant pour les protéines structurales : le gène *gag*, qui comprend le gène codant pour la protéine p27, le gène *pol* codant pour la transcriptase-inverse, la protéase et l'intégrase virale, et le gène *env* codant pour la glycoprotéine gp70 et la protéine transmembranaire p15E qui sont les protéines de l'enveloppe virale (Figure 13) (Coffin 1979). Le génome contient également des séquences LTR non-codantes qui exercent une fonction régulatrice de l'expression des autres gènes viraux. Les régions LTR jouent un rôle essentiel dans le tropisme tissulaire et le potentiel pathogène des virus (Hofmann-Lehmann, Hartmann 2021).

Le FeLV est rapidement inactivé dans l'environnement et est sensible aux désinfectants communs, aux savons, au chauffage et au séchage (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020).

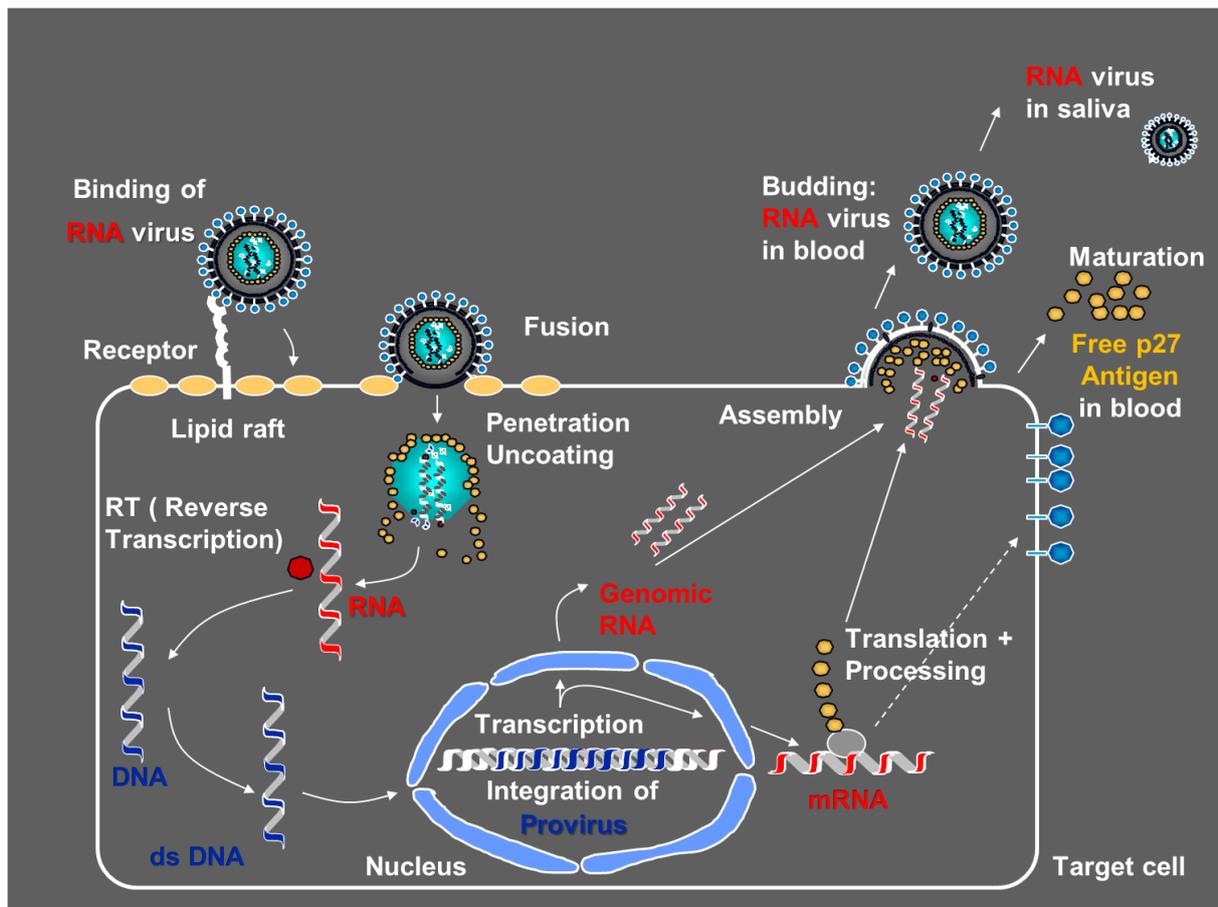


Figure 14 : Cycle de réplication du FeLV (Hofmann-Lehmann, Hartmann 2021). Les étapes du cycle sont détaillées ci-dessous.

La figure 14 illustre le cycle de réplication du FeLV. L'entrée du virus dans la cellule est effectuée par fusion membranaire puis libération du génome ARN dans la cellule hôte. L'ARN est rétrotranscrit en ADN, et cet ADN est intégré dans le génome de la cellule hôte par l'intermédiaire de l'intégrase virale. L'ADN intégré est appelé provirus. Une fois le provirus intégré, la division cellulaire produit des cellules filles qui contiennent également le provirus. Cela permet au virus de persister dans l'hôte à vie. Le reste du cycle s'effectue selon les mécanismes classiques de la réplication virale avec la synthèse des protéines virales, l'assemblage et la maturation des virions et le bourgeonnement de nouvelles particules virales. L'infection d'une cellule par un rétrovirus n'entraîne généralement pas directement la mort cellulaire (Hofmann-Lehmann, Hartmann 2021).

Il existe des sous-groupes de FeLV classés en fonction de tests d'interférence, de la neutralisation du virus et de leur spectre d'hôtes. Ces sous-groupes sont immunologiquement proches mais utilisent des récepteurs cellulaires différents. Les sous-groupes les plus représentés sont le FeLV-A, FeLV-B et FeLV-C. D'autres sous-groupes ont été décrits plus

récemment. Seul le FeLV-A est infectieux et transmis chez les chats dans la nature, sauf dans de rares exceptions (Hofmann-Lehmann, Hartmann 2021).

1.4.b- La maladie

La transmission du FeLV se fait principalement par la salive. Le virus étant rapidement inactivé dans l'environnement, il se transmet par contact étroit entre les chats porteurs et les chats sensibles, que ce soit verticalement des mères infectées à leurs chatons, ou horizontalement entre chats qui vivent ensemble et se bagarrent, ou partagent leurs gamelles et se toilettent mutuellement. Le virus peut également être transmis via les selles et l'urine, mais de façon moins fréquente (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020). Une transmission iatrogène (par des aiguilles ou des instruments contaminés) et par les puces a été observée dans une moindre mesure (Nesina et al. 2015; Vobis et al. 2003). Les chatons sont plus sensibles que les adultes à l'infection progressive par le FeLV (Little et al. 2020).

Le FeLV est capable de se répliquer dans de nombreux tissus chez le chat, notamment la moelle osseuse, les glandes salivaires et l'épithélium respiratoire (Helfer-Hungerbuehler et al. 2015). Si le système immunitaire n'est pas assez efficace pour limiter sa propagation, le FeLV est capable d'infecter les cellules précurseuses de l'hématopoïèse de la moelle osseuse (Rojko et al. 1979).

Il existe quatre évolutions différentes chez les chats infectés par le FeLV : une infection progressive, une infection régressive, une infection abortive, et plus rarement une infection atypique focale. Les études les plus récentes suggèrent que la plupart des chats naturellement infectés présenteront une infection abortive, et une petite proportion de chats seront infectés progressivement (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020).

Les chats atteints d'une infection progressive par le FeLV sont des chats dont l'immunité spécifique au FeLV est insuffisante. Ce sont des chats qui resteront virémiques et infectieux jusqu'à la fin de leur vie, le virus se répliquant de manière persistante dans la moelle osseuse, la rate, les nœuds lymphatiques et les glandes salivaires (Rojko et al. 1979). Ces chats finissent généralement par développer des maladies associées au FeLV qui peuvent s'avérer fatales, comme un dysfonctionnement de la moelle osseuse (causant principalement une anémie), des tumeurs (souvent un lymphome), des maladies auto-immunes, des neuropathies, des troubles de la reproduction ou une iso-érythrolyse néonatale (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020). Leur espérance de vie est généralement réduite (Spada et al. 2018).

Les chats atteints d'une infection régressive présentent une réponse immunitaire efficace capable de contrôler la réplication du virus et la virémie avant que le virus n'infecte les cellules de la moelle osseuse. Le provirus est intégré dans le génome de la cellule hôte et les chats restent porteurs pour toujours, cependant le virus n'est pas répliqué et les chats n'excrètent pas le virus dans leur salive. Le FeLV n'est pas détecté par les tests de routine chez les chats présentant une infection régressive. L'infection régressive est assimilable à une infection « latente », et une phase d'immunosuppression peut être à l'origine d'une réactivation du virus, les chats deviennent alors excréteurs et peuvent développer une maladie associée au FeLV. Le risque de réactivation du virus diminue avec le temps. L'infection régressive ne diminue pas l'espérance de vie des chats infectés, sauf si le virus est réactivé, dans ce cas l'espérance de vie se rapproche de celle d'un chat atteint d'une infection progressive (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020). L'infection régressive peut être à l'origine de lymphomes ou de myélosuppression, sans même subir de réactivation du virus (Stützer et al. 2010; 2011).

Les chats atteints d'une infection abortive sont des chats qui ne présenteront jamais de phase de virémie. Le seul signe d'exposition au virus est la présence d'anticorps spécifiques au FeLV (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020). Ces chats ont la même espérance de vie que des chats non exposés, (Lutz et al. 2009) et ils développent une immunité antivirale très efficace pendant plusieurs années, voir toute leur vie (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020). Cette forme est peu diagnostiquée mais semble être fréquente sur le terrain, elle serait probablement due à une exposition au virus à faible dose (Major et al. 2010).

La dernière évolution possible de l'infection au FeLV est l'infection atypique focale. C'est une forme rarement observée dans des conditions d'infection naturelle. Le virus persiste et se réplique dans certains tissus, et la présence d'antigène p27 dans le sang est intermittente ou de bas-grade (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020).

Le facteur influençant le plus l'évolution clinique de la maladie est l'âge du chat au moment de l'infection. La cinétique du virus n'est jamais stable et l'évolution de l'infection est déterminée par la compétition entre le système immunitaire et le virus, surtout pendant la phase initiale de l'infection, mais également durant toute la vie de certains chats. Chez ces derniers, l'évolution de la maladie dépendra de plusieurs facteurs comme une immunosuppression, des co-infections ou des changements d'environnement (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2020).

La vaccination et l'identification des chats positifs au FeLV constituent le pilier de la prévention de la transmission du FeLV aujourd'hui. Il existe plusieurs vaccins largement utilisés en

clinique en France à ce jour, aucun ne protège contre l'infection. Il est recommandé de vacciner tous les chats négatifs au FeLV et susceptibles d'être exposés (c'est-à-dire les chats en contact avec d'autres chats), la vaccination de chats positifs n'apportant aucun bénéfice. Les fabricants recommandent de vacciner les chats contre le FeLV tous les ans, cependant selon les recommandations européennes, il est suffisant de vacciner les chats tous les ans jusqu'à leurs 3-4 ans, puis uniquement tous les 2-3 ans (Lutz et al. 2009; Hofmann-Lehmann, Hartmann 2021).

1.4.c- Les antiviraux

La prévalence du FeLV chez le chat a diminué depuis plusieurs décennies, cela étant probablement le résultat de l'utilisation généralisée de la vaccination ainsi que le développement de méthodes diagnostiques pratiques. Toutefois des études récentes montrent que cette diminution stagne aujourd'hui dans certaines régions du monde (Hofmann-Lehmann et al. 2018), c'est pourquoi la recherche de traitements antiviraux contre le FeLV est nécessaire.

1.4.c- (1) Les molécules testées *in vitro*

i. Décitabine, gemcitabine et ténofovir

La décitabine et la gemcitabine sont des analogues de la cytidine utilisés en médecine humaine pour le traitement de syndromes myélodysplasiques et du cancer du pancréas, respectivement, et ayant montré une activité antivirale contre le VIH-1. Elles possèdent une activité antivirale *in vitro* contre le FeLV avec des IC_{50} de 437 nM et 25 nM respectivement. Le ténofovir a également montré une activité contre le FeLV *in vitro* avec un $IC_{50} = 2 \mu M$ (Greggs et al. 2012).

ii. Didanosine et zalcitabine

La didanosine et la zalcitabine ont également montré une activité antivirale *in vitro* contre le FeLV (Mukherji, Au, Mathes 1994; Tavares et al. 1989). La zalcitabine a été testée lors d'études expérimentales *in vivo* mais a montré une efficacité variable et une forte toxicité aux doses antivirales (Polas et al. 1990; Hoover et al. 1989; Zeidner et al. 1989).

iii. Azacitidine

L'azacitidine (5-aza-C) est un analogue de synthèse de la cytidine et un antirétroviral mutagène du VIH-1. Il a montré une activité antivirale *in vitro* contre le FeLV avec un $IC_{50} = 13 \mu M$ (Roth et al. 2021).

iv. Ribavirine et foscarnet

Tout comme pour le FIV, la ribavirine et le foscarnet ont montré une activité antivirale *in vitro* contre le FeLV mais n'ont jamais été testés *in vivo*, notamment car ces deux molécules se sont déjà montrées hautement toxiques à des doses antivirales lors d'études sur d'autres infections virales (Katrin Hartmann 2015).

1.4.c- (2) Les molécules testées *in vivo*

i. Zidovudine

La zidovudine possède une activité antivirale anti-FeLV efficace *in vitro* avec un $IC_{50} = 4,6$ nM (Mathes et al. 1992). Son activité antivirale *in vivo* a été étudiée dans plusieurs études portant sur des chats expérimentalement infectés par le FeLV et semble protéger les chats contre l'infection à FeLV (Tavares et al. 1987; Hoover, Zeidner, Mullins 1990) mais de manière non complète, y compris lorsque le traitement est initié avant l'inoculation du virus (Mathes et al. 1992). Cependant, les études portant sur des chats naturellement infectés n'ont montré aucun effet de la zidovudine administrée par voie orale à 20 mg/kg TID ou 5 mg/kg BID sur la qualité de vie et le statut viral des chats infectés par le FeLV (Zeidner, Myles, et al. 1990; Stuetzer et al. 2013). Par ailleurs, elle présente une toxicité sur la moelle osseuse qui engendre une anémie non régénérative (Mathes et al. 1992).

ii. Interférons

Les interférons présentent une activité antivirale *in vitro* contre le FeLV, et le rhuIFN- α est 10 fois plus efficace que le rfeIFN- ω pour inhiber la réplication du FeLV *in vitro* (Jameson, Essex 1983; Collado et al. 2007).

Chez des chats expérimentalement infectés, un traitement oral avec le rhuIFN- α à faible dose a permis de prolonger le temps de survie des chats et a retardé l'apparition de signes cliniques associés au FeLV, comparativement au groupe placebo (Cummins et al. 1988).

Tout comme pour le FIV, la plupart des études portant sur des chats naturellement infectés par le FeLV ne possèdent pas de groupe placebo mais comparent l'évolution de la maladie aux valeurs de J0, les chercheurs ayant conduit ces recherches suggérant que les valeurs à J0 sont plus représentatives qu'un groupe placebo étant donné qu'on ne connaît pas le stade d'infection des animaux. Par ailleurs, un groupe de chats non traité serait éthiquement controversé compte tenu de l'attente d'un traitement de la part des propriétaires (Gomez-Lucia et al. 2019; 2020; Gil et al. 2013; Leal et al. 2014; Doménech et al. 2011).

Une étude portant sur des chats naturellement infectés par le FeLV en phase présymptomatique a montré que le rhuIFN- α réduisait la charge antigénique virale mais que la synthèse d'anticorps neutralisants limitait cet effet dans le temps lorsqu'il est utilisé par voie parentérale (Zeidner, Myles, et al. 1990). Une étude non contrôlée par placebo portant sur 69 chats infectés par le FeLV et présentant des signes cliniques a montré qu'un traitement par voie orale avec le rhuIFN- α à faible dose (30 UI/kg) SID pendant 7 jours une semaine sur deux avait permis d'augmenter le temps de survie des chats par rapport à des valeurs historiques (Weiss, Cummins, Richards 1991). Une autre étude contrôlée par placebo a montré que ce même traitement n'avait pas engendré de différence significative du statut viral et clinique par rapport au groupe placebo (McCaw et al. 2001). Une étude en double aveugle et contrôlée par placebo a montré qu'un traitement avec le rhuIFN- α à dose élevée SID pendant 6 semaines par voie sous-cutanée chez des chats naturellement infectés n'avait pas amélioré les paramètres cliniques, hématologiques, biochimiques, immunologiques et virologiques de manière significative (Stuetzer et al. 2013). Une étude récente a montré que l'utilisation de rhuIFN- α à faible dose administré par voie orale une semaine sur deux pendant 4 mois chez des chats naturellement infectés par le FeLV (à des stades d'évolution et des statuts cliniques différents) avait permis l'amélioration des signes cliniques et des valeurs de certains paramètres biologiques évalués, y compris après l'arrêt du traitement. Les chats initialement asymptomatiques n'ont pas développé de signes cliniques pendant le traitement. L'hémogramme, qui permet d'évaluer au mieux la situation clinique et l'évolution de l'infection, a été également amélioré par ce traitement. Cependant, un « effet rebond » a été observé, les paramètres hématologiques étant pires au dixième mois qu'au quatrième mois, c'est-à-dire à la fin du traitement. Les paramètres viraux ont suivi le même « effet rebond », avec une amélioration pendant le traitement et se sont aggravés après l'arrêt du traitement. La limite principale de cette étude est l'absence de recherche de potentielles autres infections, qui auraient pu être responsables de l'état clinique et paraclinique des chats étudiés, étant donné la probabilité de survenue d'infections secondaires chez les chats atteints par le FeLV (Gomez-Lucia et al. 2019; 2020).

L'efficacité du rhuIFN- α à faible dose et par voie orale pour le traitement de l'infection par le FeLV n'a pas été totalement démontrée, mais pourrait s'avérer intéressante lors d'une application sur le long terme.

Le rfeIFN- ω a un bon index thérapeutique et n'induit pas la production d'anticorps neutralisants étant donné que c'est un homologue de molécule féline. Une première étude multicentrique,

randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo et portant sur 81 chats naturellement infectés par le FeLV ou co-infectés par FeLV/FIV et suivis pendant un an a montré qu'un traitement avec le rfeIFN- ω à 1 MU/kg par jour pendant 3 séries de 5 jours par voie sous-cutanée avait amélioré les signes cliniques et augmenté le temps de survie des chats traités par rapport au groupe placebo (de Mari et al. 2004). Cependant aucun paramètre viral n'avait été évalué. Une seconde étude portant sur 11 chats a effectué le même protocole sur des chats naturellement infectés par le FeLV, et a montré également une amélioration des signes cliniques, mais aucun effet sur les paramètres viraux étudiés (charge provirale et virémie), suggérant que le rfeIFN- ω n'aurait pas d'effet antiviral sur le FeLV mais probablement un effet immunomodulateur (Doménech et al. 2011). Une autre étude portant sur 16 chats a montré que ce même protocole permettait également de réduire les signes cliniques de chats naturellement infectés par le FeLV, mais également de réduire l'excrétion virale de virus concomitants au FeLV, comme le FeAHV-1, le FCV, le FCoV et le parvovirus félin (FPV) (Gil et al. 2013).

L'usage du rfeIFN- ω (Virbagen Omega®) peut donc être envisagé pour traiter les chats infectés par le FeLV afin d'améliorer leur qualité de vie, mais aucune étude n'a démontré son activité antivirale *in vivo*.

iii. Raltégravir

L'activité antivirale du raltégravir contre le FeLV *in vitro* a été démontrée avec une IC₅₀ entre 1,3 nM et 7,6 nM selon les lignées cellulaires (Cattori, Weibel, Lutz 2011).

Une étude non contrôlée par placebo et portant sur 8 chats expérimentalement infectés et présentant une infection progressive a montré une bonne tolérance du raltégravir administré par voie sous cutanée pendant 9 semaines à 40 mg puis 80 mg, et une légère diminution de la charge plasmatique d'ARN viral. Cependant, un « effet rebond » semblable à celui observé avec l'utilisation du rhuIFN- α a été observé à l'arrêt du traitement avec un retour aux mêmes charges en ARN viral qu'avant le début du traitement (Boesch et al. 2015). Une étude portant sur seulement 3 chats naturellement infectés par le FeLV et présentant une infection progressive a montré qu'un traitement avec du raltégravir à 10-15 mg/kg BID par voie orale n'avait pas permis de diminuer la charge virale ni en antigène p27 de façon significative cinq mois après le début du traitement (Westman et al. 2024).

Néanmoins, le raltégravir a été mentionné dans la littérature vétérinaire comme traitement de l'infection naturelle par le FeLV, chez deux chats présentant une infection régressive ainsi que chez cinq chats présentant une infection progressive et soumis à une chimiothérapie pour un

lymphome médiastinal. Les deux groupes de chats ont reçu 40 mg BID et 20 mg/kg BID de raltégravir respectivement, et ont vu leur score clinique et leur espérance de vie améliorés (Santos et al. 2022; Zenchenkova et al. 2023).

L'utilisation du raltégravir semble donc intéressante pour le traitement du FeLV à long terme et les résultats encouragent la poursuite d'études sur des chats naturellement infectés par le FeLV, et notamment traités sur des périodes plus longues ou en association avec d'autres molécules antirétrovirales comme cela est mis en place en médecine humaine pour le traitement du VIH par exemple.

Le raltégravir est disponible en médecine humaine sous forme de comprimé (Isentress®) (ANSM 2024).

iv. Adéfovir

L'adéfovir a montré une activité antivirale *in vitro* contre le FeLV avec une $IC_{50} \geq 1,63 \mu M$. L'utilisation d'adéfovir au moment de l'infection virale chez des chats expérimentalement infectés et présentant un syndrome d'immunodéficience a montré une efficacité pour contenir l'infection virale, développer des anticorps neutralisants et empêcher l'infection par des virus secondaires. Des doses élevées (12,5 à 25 mg/kg) entraînent une toxicité hématologique sévère (Hoover et al. 1991). Une autre étude a montré que chez des chats naturellement infectés, même des doses plus faibles entraînaient une toxicité trop sévère comparativement au bénéfice apporté par le traitement (Hartmann et al. 1992). L'utilisation de l'adéfovir n'est donc pas recommandée pour le traitement de chats infectés par le FeLV.

1.4.c- (3) Association de molécules

i. Zidovudine et rhuIFN- α

L'utilisation combinée de zidovudine à 20 mg/kg et rhuIFN- α à dose élevée s'est montrée plus efficace que la zidovudine seule, chez des chats expérimentalement infectés par le FeLV, en traitement prophylactique ou curatif avant le développement de signes cliniques. Le traitement prophylactique a permis d'empêcher le développement d'une virémie persistante pendant et après le traitement, tandis que le traitement curatif a permis de diminuer significativement la concentration en antigène p27 deux semaines après le début du traitement (Zeidner, Myles, et al. 1990; Zeidner, Rose, et al. 1990; Hoover, Zeidner, Mullins 1990). Cependant une étude prospective en double aveugle et contrôlée par placebo portant sur 44 chats naturellement infectés par le FeLV a montré qu'un traitement à 5 mg/kg de zidovudine et 10^5 UI/kg de rhuIFN-

α pendant 6 semaines ne permettait pas de diminuer la concentration en antigène p27 ni d'améliorer les paramètres cliniques, paracliniques et immunologiques des chats. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence d'efficacité entre les études expérimentales et les études cliniques, notamment le moment de mise en place du traitement par rapport au moment de l'infection, ou également la différence de dosage de la zidovudine entre les différentes études (Stuetzer et al. 2013). D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la combinaison de la zidovudine et du rhuIFN- α .

ii. RétroMAD1®

Le RétroMAD1® est une protéine chimérique recombinante composée de trois molécules ayant des propriétés antivirales anti-VIH : rétrocycline, MAP30 et dermaseptine. Son efficacité contre le FeLV a été démontrée dans une étude contrôlée par placebo chez des chats naturellement infectés présentant des signes cliniques et traités avec 0,4 mg/kg de RetroMAD1® par voie orale SID pendant 2 mois (Huan, Silva, Floriano 2019). Cependant il faut être prudent sur la portée de cette étude étant donné que son auteur est le co-inventeur du RétroMAD1®. De plus certains chats ont reçu d'autres molécules en plus du RétroMAD1® (Hartmann, Hofmann-Lehmann 2021).

Une étude récente contrôlée par placebo a montré qu'un traitement avec le RétroMAD1® à 0,5 mg/kg par jour par voie orale chez 6 chats naturellement infectés et présentant une infection progressive n'avait pas permis de diminuer la charge virale et antigénique, ni d'augmenter le temps de survie des chats de façon significative. La même étude a montré qu'un traitement combiné avec le RétroMAD1 à la même posologie et du raltégravir à 10-15 mg/kg BID par voie orale n'avait montré aucune amélioration chez 3 chats naturellement infectés par le FeLV et présentant une infection progressive (Westman et al. 2024).

iii. Zidovudine et raltégravir

Cette même étude a montré qu'un traitement combiné avec du raltégravir (10-15 mg/kg BID par voie orale) et de la zidovudine (5 mg/kg BID par voie orale) n'avait eu aucun effet sur la charge virale et antigénique p27 de 4 chats naturellement infectés par le FeLV et présentant une infection progressive après 5 mois de traitement (Westman et al. 2024).

1.4.d- Conclusion sur l'utilisation de molécules antivirales lors d'infections par le FeLV

Il n'existe à ce jour aucune molécule antivirale disponible et efficace pour le traitement des chats infectés par le FeLV. Les molécules les plus prometteuses sont le raltégravir et

l'association de zidovudine et de rhuIFN- α à faible dose, cependant il est nécessaire de conduire d'autres études avant de les utiliser en clinique. Comme pour le FIV, le rhuIFN- ω étant disponible (Virbagen Omega®), il peut être utilisé pour améliorer la qualité de vie des chats infectés par le FeLV, cependant son efficacité antivirale n'a pas été démontrée.

1.5- Péritonite infectieuse féline

Le coronavirus félin (FCoV) est un virus ubiquitaire capable de causer une maladie sévère et presque toujours fatale appelée la péritonite infectieuse féline (PIF). La PIF est provoquée par une souche virulente du FCoV, couramment désignée sous le nom de virus de la PIF (VPIF). C'est un virus très contagieux et prévalent dans le monde entier, et pour lequel il existe des traitements curatifs, mais qui sont bien souvent très onéreux et non commercialisés dans tous les pays (Tasker et al. 2023).

1.5.a- Caractéristiques du virus

Le coronavirus félin est un virus à ARN simple brin positif de grande taille, enveloppé, pléomorphe et sphérique, appartenant à la famille des *Coronaviridae* et au genre *Alphacoronavirus* (King et al. 2011). Le FCoV et le SARS-CoV-2 appartiennent à des genres différents et sont donc très distincts (Haake et al. 2020).

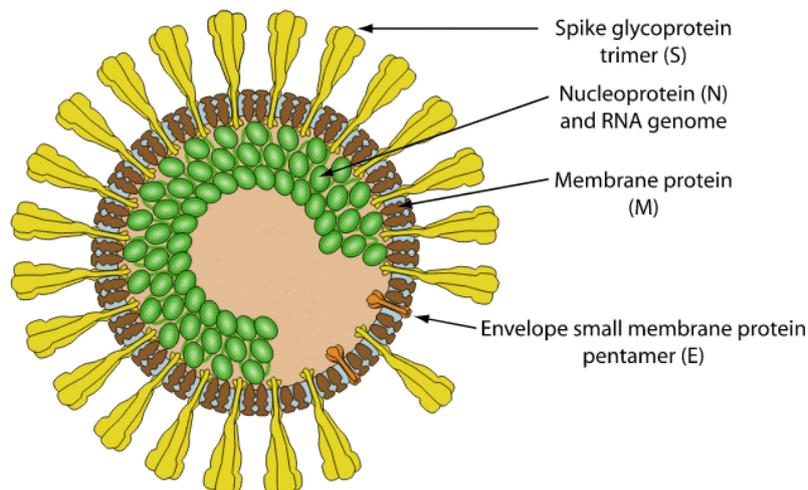


Figure 15 : Schéma d'un virion d'Alphacoronavirus (ViralZone 2024) S = spicules, N = nucléocapside, M = membrane, E = enveloppe.

Le FCoV est composé de protéines structurales qui composent les spicules, l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside (cf. Figure 15). Les protéines formant les spicules interagissent avec les récepteurs de la cellule hôte et permettent la fusion membranaire. Elles donnent une apparence de couronne au virion au microscope électronique, d'où le nom de coronavirus (Jaimes, Whittaker 2018).

Etant un virus enveloppé, il est facilement inactivé par la plupart des désinfectants communs, par la vapeur et par des hautes températures (lavage à 60°C). Cependant c'est un virus qui peut rester infectant pendant plusieurs jours à plusieurs semaines dans l'environnement, en fonction des conditions (Addie et al. 2015).

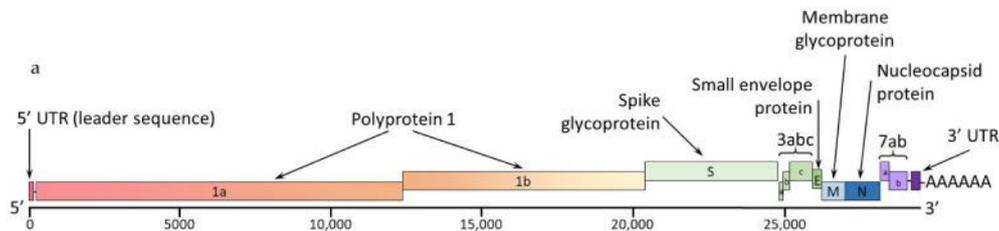


Figure 16 : Schéma du génome de FCoV type I (Tasker et al. 2023)

Le génome du FCoV est composé de 27 à 32 kb, et est constitué de plusieurs ORFs. Les ORFs 1a et 1b codent pour la polyprotéine non structurale 1 et pour des protéases virales, notamment la protéase 3C-like. Les autres ORFs codent pour les quatre protéines structurales et pour des protéines accessoires non-structurales. Il est encadré de 2 régions UTR non codantes (Figure 16) (Tasker et al. 2023).

Le FCoV s'attache à la surface cellulaire par l'intermédiaire de son récepteur viral l'aminopeptidase N féline (fAPN). Il pénètre ensuite dans la cellule hôte par endocytose. La diminution du pH endosomal déclencherait le changement de conformation des spicules du FCoV qui libèrerait le virus de l'endosome vers le cytosol (Takano, Wakayama, Doki 2019).

Le génome du FCoV, comme pour tous les coronavirus, possède un niveau de variation génétique élevé dû au taux important d'erreurs de l'ARN-polymérase. Ceci engendre différents types de mutations, notamment des mutations ponctuelles, des délétions, des recombinaisons et l'introduction de codons-stop. Cela explique le caractère ubiquitaire du FCoV et notamment sa capacité à engendrer une maladie virulente et systémique, la PIF (Pedersen 2014). Le FCoV est divisé en deux types basés sur leur croissance *in vitro*, leurs propriétés génomiques et leur antigénicité (Shiba et al. 2007). Le type I est le plus prévalent dans le monde, cependant les études utilisent principalement les souches de type II étant donné la difficulté de cultiver des souches de type I (Tasker et al. 2023).

1.5.b- La maladie

Le FCoV est un virus très contagieux. Il se transmet principalement via les fèces d'animaux infectés présentes dans la litière, et la transmission se fait par voie fécale-orale. D'autres voies

de transmission (salive, transplacentaire, vecteurs mécaniques) ont été évoquées mais de façon rare ou non démontrée. Les chats excrètent le virus dès deux jours après l'infection et peuvent excréter des jours, des mois voire à vie (seulement les chats infectés par le FCoV type I (Stoddart et al. 1988; Addie, Jarrett 2001)), de façon intermittente ou persistante (Tasker et al. 2023).

Le FCoV est très prévalent et présent mondialement à l'exception de certaines îles isolées. La prévalence augmente dans des lieux surpeuplés de chats comme les refuges. Les chats infectés par le FCoV et développant une PIF représentent un pourcentage d'environ 0,5%. Tous les chats peuvent contracter la PIF, néanmoins les plus sensibles semblent être les chats de race de moins de 2 ans (Tasker et al. 2023). Certaines études suggèrent que les chats mâles entiers sont également plus à risque (Yin et al. 2021).

Suite à l'infection, le virus se réplique dans les cellules de l'épithélium des villosités de l'intestin grêle, et peut causer une forme subclinique ou une entérite. Chez les chats porteurs asymptomatiques, les lieux de réplication majoritaires du virus sont le colon et l'iléon. Le virus va ensuite se propager jusque dans les nœuds lymphatiques mésentériques et peut parfois entraîner une phase de virémie. Les chats infectés ne développent pas toujours des signes cliniques, et cela dépend principalement de la virulence de la souche virale, de la charge virale et de l'efficacité de la réponse immunitaire (Tasker et al. 2023). Le FCoV se réplique dans les macrophages et monocytes activés de l'hôte, et les souches virulentes responsables de la PIF sont capables de se répliquer de façon très efficace sans que la cellule hôte ne soit capable de synthétiser des antigènes viraux à sa surface. La cellule n'est donc pas détectée par le système immunitaire et échappe à la lyse cellulaire (Cornelissen et al. 2007). L'immunité contre le FCoV est principalement à médiation cellulaire et une réponse de type 1 est protectrice. Un chat qui développe une bonne réponse de type 1 sera immunisé, quelle que soit la quantité d'anticorps qu'il produit. Cependant, certains chats produisent des anticorps dirigés contre les spicules. Chez ces animaux, les anticorps et le virus forment des complexes immuns qui sont plus efficacement endocytés par les monocytes et les macrophages. Ces complexes virus-anticorps entraînent un renforcement de l'infection et des signes cliniques en se déposant dans les séreuses ou dans les glomérules par exemple. Les chats présentant des niveaux élevés d'anticorps contre le FCoV développent rapidement une PIF effusive en cas de provocation (Tizard 2020; Sweet et al. 2022).

Les signes cliniques observés chez les chats développant une PIF après infection par le FCoV sont variés et dépendent de la distribution de la vascularite, qui cause une ou plusieurs effusions,

et des lésions granulomateuses et pyogranulomateuses, qui causent des masses. Deux formes de PIF sont souvent décrites, une forme effusive et une forme non-effusive. Cependant ces formes se chevauchent et peuvent évoluer dans le temps. Dans les deux formes, les chats peuvent présenter des signes cliniques non-spécifiques comme une léthargie, une hyperthermie, de l'anorexie et un amaigrissement. La plupart des chats atteints de la PIF développent une effusion dans une ou plusieurs cavités, principalement dans la cavité abdominale mais également dans la cavité pleurale, péricardique ou rarement scrotale (Tasker et al. 2023). La présence d'une effusion diminue le pronostic vital à court terme des chats (Ritz, Egberink, Hartmann 2007). L'analyse de l'effusion, si elle est présente, est la façon la plus simple d'obtenir un diagnostic de PIF. Lorsqu'il n'y a pas la présence d'une effusion, la PIF est plus difficile à diagnostiquer et évolue souvent de façon plus chronique. D'autres signes cliniques liés aux lésions pyogranulomateuses peuvent être observés en fonction des organes atteints, et peuvent concerner le système nerveux central, avec principalement de l'ataxie, de l'hyperesthésie, du nystagmus et des crises convulsives ; les yeux avec des uvéites unilatérales ou bilatérales et des précipitations cornéennes ; et tous les organes de l'abdomen avec principalement une lymphadénomégalie abdominale et des masses intestinales parfois palpables. Des signes dermatologiques peuvent également être observés (Tasker et al. 2023).

Il n'existe pas de vaccin autorisé en France contre le VPIF. Zoetis a commercialisé un vaccin vivant modifié contenant un mutant de la souche DF2-FIPV du FCoV, thermosensible et administré par voie intranasale, ce qui permet que le virus ne se réplique que dans les voies respiratoires supérieures et empêche l'induction de taux élevés d'anticorps sériques. Cependant ce vaccin s'est montré efficace uniquement s'il est administré avant l'exposition au virus. Dans les situations de forte endémie où les chatons sont infectés par le FCoV à un jeune âge, la vaccination à l'âge de 16 semaines, comme recommandée par le RCP (résumé des caractéristiques du produit) du vaccin, peut s'avérer trop tardive pour prévenir l'infection. Ce vaccin n'est donc pas recommandé (Tizard 2020).

1.5.c- Les antiviraux

Le virus de la PIF est le seul virus félin pour lequel il existe un traitement reconnu. Cependant celui-ci n'est autorisé que dans très peu de pays dans le monde, et cela laisse place à une utilisation illégale et donc non contrôlée de ce produit. Il est donc nécessaire, tant qu'aucune alternative légale ne sera mise en place, de continuer à explorer l'activité antivirale contre le VPIF d'autres molécules antivirales, notamment des molécules autorisées en médecine humaine.

1.5.c- (1) Les molécules testées *in vitro*

i. Ciclosporine A

La ciclosporine A est capable d'inhiber la réplication du FCoV *in vitro* (Tanaka et al. 2012; Tanaka, Sato, Sasaki 2013). Aucune étude n'a évalué l'efficacité de la ciclosporine A *in vivo* pour le traitement de chats atteints de la PIF, cependant son utilisation chez un chat a été documentée et semble avoir diminué le volume d'effusion pleural et la charge virale chez ce chat (Tanaka et al. 2015). Il serait intéressant de mener des études *in vivo* afin de connaître sa potentielle efficacité anti-FCoV.

ii. Flavonoïdes

Deux flavonoïdes extraits de plantes, l'isoginkgetine et la lutéoline, ont montré une activité antivirale contre le VPIF *in vitro* avec une IC_{50} de 4,77 et 36,28 μ M respectivement (Triratapiban et al. 2023).

iii. ERDRP-0519

L' ERDRP-0519 est un inhibiteur non nucléosidique de la RdRp qui a montré une activité antivirale contre plusieurs virus comme le virus de la maladie de Carré du chien. Une étude a montré qu'elle était active *in vitro* contre le VPIF (Camero et al. 2022).

iv. Molécules de synthèse

Une étude a montré que plusieurs oligonucléotides d'ARN circulaires formant une triple hélice (TFO ARN) possédaient une activité antivirale *in vitro* contre une souche de VPIF (Choong et al. 2014).

Le K31 (4-(3-Bromophenyl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]quinoline-6-carboxylic acid) est une molécule de synthèse qui semble inhiber de manière non compétitive l'interaction entre la nucléocapside du FCoV et l'ARN viral *in vitro* avec une $IC_{50} = 0,85 \mu$ M, qui entraîne donc une inhibition de la réplication du virus. La nucléocapside des coronavirus est hautement conservée et donc cette inhibition serait potentiellement efficace contre tous les sérotypes de FCoV (Mohseni et al. 2023).

L'utilisation de plusieurs ARNsi contre le VPIF a montré une certaine efficacité dans l'inhibition de la réplication de ces souches *in vitro* à faible dose et avec des charges virales importantes (McDonagh, Sheehy, Norris 2011). L'utilisation de plusieurs ARNsi ciblant des séquences distinctes en combinaison permettrait de faire face au développement de résistances,

problème fréquemment rencontré dans la recherche de traitements antiviraux. La combinaison de trois ARNsi ayant déjà montré une efficacité antivirale a montré une efficacité supérieure à l'utilisation d'un seul ou de deux ARNsi contre le VPIF (McDonagh, Sheehy, Norris 2015).

Une étude a montré que des peptides correspondant aux séquences HR2 (heptad repeat 2) des spicules du FCoV possédaient une activité antivirale *in vitro* contre le FCoV avec des IC₅₀ de 1,8 et 1,33 µM, et que l'utilisation combinée d'un des peptides synthétisés et du rhuIFN-α a révélé une activité antivirale synergique (Liu et al. 2013).

v. Inhibiteurs de la viroporine

Les viroporines sont des protéines virales ayant une activité de canal ionique. Un inhibiteur de la viroporine (HMA) a montré une efficacité dans l'inhibition de la réplication de souches de type I du VPIF *in vitro* (Takano et al. 2015).

vi. Inhibiteurs de la protéase 3C-like (autres que le GC376)

Plusieurs études ont testé l'activité antivirale d'inhibiteurs de la protéase 3C-like *in vitro* et *in silico* et ont identifié plusieurs molécules possédant une activité antivirale anti-VPIF avec des IC₅₀ variant d'environ 0,98 à 29,4 µM (Theerawatanasirikul, Kuo, Phetcharat, et al. 2020; Theerawatanasirikul, Kuo, Phecharat, et al. 2020; Kim et al. 2013; Zhou et al. 2021). Une étude a montré une activité synergique entre un inhibiteur de la protéase 3C-like et un inhibiteur de la cathepsine B (qui bloque l'entrée du virus) (Kim et al. 2013). Le nirmatrelvir, un autre inhibiteur de la protéase 3C-like, a également montré une bonne efficacité antivirale *in vitro* avec une IC₅₀ allant de 2,46 à 2,936 µM, et une très faible cytotoxicité (Barua et al. 2023; Cook et al. 2022).

vii. Diphylline

La diphylline est un inhibiteur de l'ATPase vacuolaire extrait de la plante *Cleistanthus collinus*. Elle possède une activité antivirale anti-VPIF en inhibant l'acidification de l'endosome qui est nécessaire à l'entrée du virus dans la cellule. Un traitement précédant l'infection virale permettrait de diminuer la sensibilité des cellules à l'infection. La diphylline a été transformée pour améliorer sa pharmacocinétique sous forme de nanoparticules, et cette forme est un puissant inhibiteur du VPIF *in vitro* et semble bien tolérée *in vivo* après administration intraveineuse chez des chats sains (Hu et al. 2017).

viii. Autres

L'efficacité antivirale contre le VPIF de certaines molécules ayant précédemment montré une efficacité prometteuse pour le traitement du SARS-CoV-2, a été testée *in vitro*. Le ruxolitinib est un inhibiteur de l'entrée du virus, le ritonavir est un inhibiteur de la protéase rétrovirale et le teriflunomide est un inhibiteur de la synthèse d'ARN viral. Ces trois molécules sont relativement peu efficaces contre le VPIF et présentent une cytotoxicité assez élevée comparé à d'autres molécules testées dans cette étude comme le GS-441524, le nirmatrelvir et le molnupiravir (Barua et al. 2023).

1.5.c- (2) Les molécules testées *in vivo*

i. Interférons

Plusieurs études ont évalué l'activité antivirale *in vitro* d'interférons recombinants humains et félins et n'ont pas montré une activité antivirale contre le VPIF très puissante. (Weiss, Toivio-Kinnucan 1988; Mochizuki, Nakatani, Yoshida 1994)

Une étude portant sur 74 chats expérimentalement infectés par le VPIF a montré qu'un traitement avec le rhuIFN- α ou le rfeIFN- β à forte dose n'avait pas permis d'améliorer le temps de survie des chats, sauf si le traitement était initié avant l'inoculation du virus (Weiss, Cox, Ostrom-Ram 1990). Toutefois cela ne reflète pas une pratique réalisable en clinique étant donné qu'un diagnostic doit être obtenu avant d'initier un traitement.

Deux études ont testé l'efficacité du rfeIFN- ω comme traitement de chats naturellement infectés par le VPIF. Une première étude portant sur 12 chats traités avec le rfeIFN- ω (Intercat®) à forte dose et des glucocorticoïdes a montré une certaine efficacité (33% de rémission totale, 33% de rémission partielle) (Ishida et al. 2004). Ces résultats sont difficilement interprétables étant donné le faible nombre de chats présents dans l'étude, l'absence de diagnostic de certitude et l'absence de groupe contrôle. Une seconde étude en double aveugle et contrôlée par placebo a montré qu'un traitement avec le rfeIFN- ω à forte dose SID pendant 8 jours puis une fois par semaine pendant un an, accompagné d'un traitement symptomatique (glucocorticoïdes et antibiotiques) chez 21 chats naturellement infectés par le VPIF n'avait permis aucune amélioration de la qualité de vie et du temps de survie des chats significativement différente par rapport au groupe placebo. (Ritz, Egberink, Hartmann 2007)

Selon ces données, l'utilisation d'interférons n'est donc pas une solution efficace pour le traitement des chats atteints de la PIF.

ii. GS-441524

Le GS-441524 est la forme active du remdésivir. Il possède une activité antivirale *in vitro* contre le VPIF très efficace, avec une IC₅₀ allant de 0,3 à 2,52 µM, selon les modèles de cellules utilisés (Murphy et al. 2018; Yan et al. 2023).

Une étude expérimentale a montré que l'utilisation du GS-441524 à 2 mg/kg par voie sous-cutanée suffisait à maintenir des concentrations sanguines suffisantes pendant 24 heures. (Murphy et al. 2018) L'utilisation du GS-441524 à 2-5 mg/kg SID par voie sous-cutanée pendant au moins 12 semaines s'est montrée très efficace chez des chats expérimentalement et naturellement infectés par le VPIF et ne présentant pas de signes neurologiques et/ou oculaires (Murphy et al. 2018; Pedersen et al. 2019). En effet le GS-441524 possède une pénétration moindre dans les tissus du cerveau et de l'œil, et des doses plus élevées (5-10 mg/kg) ont permis de traiter avec succès 4 chats naturellement infectés présentant des signes neurologiques et/ou oculaires (Dickinson et al. 2020; Cook et al. 2022). L'effet secondaire le plus fréquent lors de l'utilisation par voie sous-cutanée du GS-441524 est une douleur à l'injection et la présence de plaies et ulcérations localisées au point d'injection (Murphy et al. 2018; Pedersen et al. 2019; Dickinson et al. 2020).

Une étude expérimentale a montré que l'administration orale de GS-441524 pour le traitement de chats expérimentalement infectés par le VPIF présentait une pharmacocinétique similaire à son utilisation par voie sous-cutanée, quelle que soit la dose administrée. Une formulation liquide de GS-441524 semblerait mieux absorbée qu'une poudre. Cela présente un intérêt conséquent étant donné les avantages de la voie orale, notamment le moindre coût, la facilité d'administration par le propriétaire et donc l'observance du traitement, et la facilité de stockage (Yan et al. 2023).

L'utilisation du GS-441524 par voie orale pour le traitement des chats atteints de la PIF a été évaluée dans plusieurs études, prospectives et rétrospectives, et a montré une excellente efficacité lors de traitements à 2-10 mg/kg SID pendant 12 semaines. Les chats ont présenté une amélioration rapide des paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques, ainsi qu'une diminution rapide de la charge virale et antigénique. Les chats ayant traversé un épisode de rechute l'ont traversé pour la grande majorité (90,9%) soit dans la phase initiale du traitement, soit dans les 60 jours suivant la fin du traitement. Ces chats ont montré pour la plupart des signes cliniques différents de ceux présentés initialement, et principalement des signes neurologiques. Etant donné l'absence de toxicité engendrée par l'administration de GS-

441524, l'augmentation des doses en fonction de l'intensité des signes cliniques ou des rechutes est recommandée (Krentz et al. 2021; Taylor et al. 2023).

La recommandation actuelle concernant la durée du traitement efficace et qui évite une rechute post-traitement est de 12 semaines (Zwicklbauer et al. 2023), ce qui peut être décourageant pour certains propriétaires étant donné l'investissement que cela représente en termes de temps et de coût (Zuzzi-Krebitz et al. 2024). De plus, selon une étude portant sur 141 participants, les propriétaires déclarent que le lien entre eux et leur chat a été dégradé par la mise en place du traitement à la maison, surtout s'il est effectué par voie injectable (Negash et al. 2024). Une étude prospective, randomisée et contrôlée a montré qu'un traitement par voie orale avec du GS-441524 à 15 mg/kg SID pendant 6 semaines était aussi efficace pour atteindre une rémission complète pendant au moins 24 semaines que le même traitement pendant 12 semaines sur des chats atteints de la PIF et présentant une effusion. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant l'amélioration des signes cliniques, des paramètres de laboratoire et de la charge en ARN viral. La diminution de la durée du traitement permettrait de diminuer les effets secondaires, le coût du traitement, et le développement de résistances (Zuzzi-Krebitz et al. 2024).

Une étude recense deux cas de chats traités avec du GS-441524 présentant des urolithiases composées à 98% de GS-441524 (Allinder et al. 2024; Furbish et al. 2024).

Malgré les nombreuses preuves de son efficacité et de son innocuité, il n'existe pas de formulation du GS-441524 possédant une AMM en France à ce jour, seuls le Royaume-Uni et l'Australie ont autorisé son utilisation.

Cependant des formulations non autorisées de GS-441524 provenant du marché noir sont fréquemment utilisées en clinique en France et dans le monde (Jones et al. 2021). Deux études ont analysé des échantillons de formulations injectables et orales provenant des produits non autorisés contenant du GS-441524 les plus populaires vendus sur le marché noir et utilisés par les propriétaires pour le traitement de chats atteints de la PIF. Les doses de GS-441524 sont variables selon les échantillons, surtout pour les formulations orales, et ne correspondent pas toujours à la dose annoncée par le fabricant (souvent une dose supérieure) (Kent et al. 2024 ; Mulligan, Browning 2024). Par ailleurs, le pH des formulations injectables serait très bas comparé aux conditions physiologiques de pH recommandées pour une injection sous-cutanée, ce qui pourrait expliquer les effets secondaires observés lors de l'injection sous-cutanée de GS-441524. (Kent et al. 2024) Notamment, une étude n'a observé aucun des effets secondaires

induits par l'injection sous-cutanée en ayant réajusté le pH à des valeurs plus hautes (3-4) (Lv et al. 2022). Cette étude met en lumière le besoin de réguler l'utilisation de ces formulations non autorisées de GS-441524 et de trouver des alternatives légales pour se le procurer (Kent et al. 2024).

Depuis le mois d'août 2024, une pharmacie française commercialise une préparation magistrale de GS-441524, utilisable pour traiter les chats atteints de la PIF dans le cadre de la cascade (La Dépêche Vétérinaire 2024a). Elle se présente sous forme de pâte orale appétente, dans un stylo qui délivre la pâte selon un nombre de clics en fonction du poids de l'animal. Il est disponible à deux concentrations, 15 et 22,5 mg/kg (La Dépêche Vétérinaire 2024b). Pour 84 jours de traitement, le prix hors taxe d'achat vétérinaire se situe entre 600 et 750 euros pour un chat de taille moyenne. Cette nouvelle formulation permet d'avoir accès de façon légale et donc contrôlée au traitement et semble avoir déjà suscité l'intérêt de nombreux vétérinaires. Son efficacité n'a pas encore été démontrée étant donné sa mise à disposition récente, mais une étude est déjà en cours sur les chats actuellement traités (La Dépêche Vétérinaire 2024c).

iii. Remdésivir

Le remdésivir est la prodrogue du GS-441524, il possède une activité antivirale *in vitro* contre le VPIF efficace avec une IC_{50} allant de 0,181 à 6,416 μ M. (Cook et al. 2022) Le remdésivir est très peu stable dans le sang et semble être converti très rapidement en GS-441524 lorsqu'il est absorbé. Il est peu probable que le métabolisme du remdésivir soit affecté par une altération de la fonction hépatique chez les chats (Coggins et al. 2024).

Une étude rétrospective a montré qu'un traitement avec du remdésivir injectable pendant 12 semaines chez 28 chats naturellement infectés par le VPIF était bien toléré et permettait d'obtenir un état de rémission, avec un taux de survie à 86% à 6 mois, élevé à 96% si les chats étaient vivants après 48 heures de traitement (Coggins et al. 2023).

Les paramètres cliniques comme la fièvre et l'inappétence semblent s'améliorer dans les deux premières semaines de traitement, puis la résolution de l'ictère, de l'effusion et des changements ophtalmiques, s'ils sont présents, dans les deux à quatre premières semaines du traitement. Les paramètres hématologiques et biochimiques semblent évoluer plus tardivement (hyperglobulinémie, hypoalbuminémie, anémie). Après le début du traitement, il a été observé chez les chats présentant une forme effusive une diminution du poids corporel, une hyperglobulinémie et une anémie, et cela semble coïncider avec la résorption de l'effusion vers la deuxième semaine de traitement. Ces résultats pourraient laisser croire à une réponse négative

au traitement, cependant ils traduisent probablement une résorption systémique des protéines et une hémodilution temporaire due aux mouvements des fluides dans la cavité corporelle, lié à la composition volumineuse et riche en protéines des épanchements de la PIF (Coggins et al. 2023).

Les effets indésirables les plus fréquents lors de l'injection de remdésivir sont une douleur au moment de l'injection sous-cutanée, qui serait hypothétiquement dû au pH faible du fluide injecté, une réaction modérée localisée au site de l'injection (épaississement de la peau, prurit, alopecie) et une exacerbation transitoire de l'effusion pleurale lorsqu'elle est présente lors d'une injection par voie intra-veineuse (Taylor et al. 2023; Coggins et al. 2023).

Une étude de non-infériorité en double aveugle portant sur 18 chats a comparé l'efficacité d'un traitement au remdésivir à 25-30 mg/kg par jour par voie orale et au GS-441524 à 12,5-15 mg/kg par jour par voie orale pendant 12 semaines, et aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Les échantillons étudiés sont cependant assez restreints donc les résultats restent difficilement interprétables (Cosaro et al. 2023).

Selon les auteurs, l'utilisation de GS-441524 par voie orale est à privilégier par rapport à l'utilisation de remdésivir par voie injectable, cependant l'utilisation du remdésivir serait intéressante dans deux situations : lors qu'il est le seul des deux autorisé ou le plus abordable, et dans le cas où le chat n'est pas capable de recevoir un traitement par voie orale (syndrome de malabsorption, signes neurologiques affectant la capacité d'avaler, risque de fausse déglutition...) (Taylor et al. 2023).

Le remdésivir est disponible en France en médecine humaine sous forme injectable (Veklury®), cependant sa prescription est restreinte à un usage hospitalier, ce qui le rend inaccessible pour les vétérinaires (ANSM 2024). Très récemment, un règlement d'exécution européen relatif aux antimicrobiens dont l'usage est interdit ou restreint dans le cadre d'une utilisation hors AMM a été publié. Ce règlement interdit l'utilisation du remdésivir en médecine vétérinaire, sauf pour le traitement de la péritonite infectieuse féline. Ce règlement entrera en vigueur le 8 août 2026 (*Règlement d'exécution (UE) 2024/1973 de la Commission du 18 juillet 2024 établissant une liste des antimicrobiens qui ne doivent pas être utilisés conformément aux articles 112 et 113 du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil ou qui ne peuvent être utilisés conformément auxdits articles que sous certaines conditions* 2024).

Aucune étude n'a défini à ce jour la dose optimale de remdésivir à utiliser chez les chats présentant une PIF. La dose utilisée est souvent extrapolée de la dose utilisée en médecine

humaine, c'est-à-dire 10-20 mg/kg SID, et une augmentation de la dose pour les cas plus sévères (symptômes neurologiques, oculaires, hypotension, hypoglycémie et effusion pleurale sévère) ou présentant des rechutes (Green, Syme, Tayler 2023; Coggins et al. 2023).

iv. Molnupiravir

Le molnupiravir possède une activité antivirale *in vitro* assez puissante contre le VPIF avec une $IC_{50} = 0,693 \mu M$ (Cook et al. 2022). L'une des préoccupations concernant le molnupiravir implique les propriétés mutagènes potentielles de son métabolite actif, la N4-désoxycytidine. Bien que le molnupiravir se soit révélé non toxique *in vitro*, la nature mutagène de son métabolite soulève des questions quant à la probabilité d'effets secondaires au cours d'un traitement long comme cela est nécessaire pour le traitement de la PIF (Barua et al. 2023).

Une étude prospective portant sur 18 chats a montré qu'un traitement de 12 semaines avec du molnupiravir à 10-20 mg/kg BID par voie orale chez des chats naturellement infectés par le VPIF et présentant des formes cliniques diverses (effusives ou non, avec et sans signes neurologiques et oculaires), avait montré une innocuité et une efficacité satisfaisante (Sase 2023). Une étude rétrospective portant sur 26 chats naturellement infectés par le VPIF a montré qu'un traitement de première intention avec du molnupiravir à 12 mg/kg BID pendant 12 semaines était efficace pour obtenir une rémission clinique, mais que son utilisation en cas d'échec ou de rechute après un traitement à base de GS-441524 ou lors de forme clinique neurologique, nécessitait une légère augmentation de la dose à 15 mg/kg BID pendant 12 à 13 semaines (Roy et al. 2022).

Une étude rétrospective portant sur 118 chats a montré qu'un traitement avec du molnupiravir à 20-40 mg/kg par jour faisait preuve de la même efficacité et innocuité qu'un traitement avec du GS-441524 à 12,5-25 mg/kg par jour. En effet, 20,3% des chats traités avec le GS-441524 sont morts contre 13,6% de ceux traités avec le molnupiravir, et l'entièreté des chats ayant survécu ont montré une rémission complète, excepté un chat dont les signes neurologiques ont persisté (Sase et al. 2024).

Certains chats ayant reçu des doses de 23 à 30 mg/kg BID ou TID ont présenté des effets secondaires comme des oreilles plissées, une perte des vibrisses et une leucopénie sévère. Les doses de 12 à 15 mg/kg ne semblent pas engendrer d'effets secondaires significatifs (Roy et al. 2022).

Aucune spécialité contenant du molnupiravir n'est autorisée en France à ce jour (ANSM 2024).

v. GC376

Le GC376 possède une activité antivirale *in vitro* puissante contre le VPIF avec une IC₅₀ allant de 0,406 à 1,239 µM (Cook et al. 2022; Yan et al. 2023).

Une étude expérimentale a montré que l'absorption du GC376 par voie orale était significativement inférieure à l'absorption par voie sous-cutanée. Par ailleurs, le GC376 est métabolisé plus rapidement que le GS-441524 (Yan et al. 2023).

La même étude s'est penchée sur l'efficacité d'un traitement au GC376 *in vivo* chez des chats expérimentalement infectés par le VPIF, à plusieurs doses différentes, et a montré que seules des fortes doses (150 mg/kg) permettaient d'améliorer le taux de survie des chats traités (Yan et al. 2023).

Une étude de terrain portant sur 20 chats a montré qu'un traitement avec du GC376 à 15 mg/kg BID pendant 12 semaines par voie sous-cutanée chez des chats présentant des formes cliniques diverses de PIF semblait efficace pour induire une amélioration des signes cliniques et une rémission significative, mais pas sur le long terme. Plusieurs chats ont présenté des signes neurologiques pendant ou après l'arrêt du traitement, ce qui pourrait être expliqué par un traitement trop court ou une dose utilisée trop faible. Comme pour le GS-441524 et le remdésivir, l'injection de GC376 a provoqué une douleur à l'injection, une fibrose sous-cutanée et une alopecie chez certains chats. Un retard de développement des dents définitives et la rétention des dents de lait a par ailleurs été observé chez les chats traités ayant moins de 18 semaines (Pedersen et al. 2018).

Une étude a analysé 5 échantillons de formulations injectables provenant des produits non autorisés contenant du GC376 les plus populaires vendus sur le marché noir et utilisés par les propriétaires pour le traitement de la PIF. Cette étude a montré qu'aucun des produits analysés ne contenait de GC376, 4 flacons contenaient du GS-441524 et le dernier contenait du molnupiravir. L'utilisation de GC376 non autorisé est donc très questionnable, et il semble nécessaire à la lumière de ces résultats de réguler son utilisation et de trouver des alternatives légales pour s'en procurer (Mulligan, Browning 2024).

vi. Molécules antipaludiques

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont deux molécules antipaludiques qui possèdent une activité antivirale contre les deux types de FCoV *in vitro* par inhibition de l'entrée du virus (McDonagh, Sheehy, Norris 2014; Takano et al. 2020). Cependant la chloroquine a montré une

trop forte toxicité chez le chat pour être utilisée pour le traitement de la PIF (Takano et al. 2013). L'hydroxychloroquine n'a pas été testée *in vivo* mais semble présenter moins de toxicité *in vitro* que la chloroquine et donc son utilisation *in vivo* serait envisageable. Son activité antivirale contre les souches de type I du FCoV semble améliorée par la combinaison avec le rfeIFN- ω (Takano et al. 2020).

La méfloquine possède également une activité antivirale *in vitro* contre le VPIF, cependant son mécanisme d'action reste méconnu (McDonagh, Sheehy, Norris 2014). Peu d'études ont été réalisées sur l'efficacité de la méfloquine *in vivo* pour traiter les chats atteints de la PIF, cependant son métabolisme hépatique, sa pharmacocinétique et ses propriétés de liaison aux protéines plasmatiques ont été étudiés chez des chats sains et atteints de la PIF (Aaron Michael Izes et al. 2020; Yu et al. 2020; Aaron M. Izes et al. 2020). La méfloquine n'est probablement efficace qu'en combinaison avec une autre molécule efficace contre le VPIF, et elle peut provoquer des vomissements si elle est administrée par voie orale sans nourriture (Tasker et al. 2023).

La méfloquine est disponible en médecine humaine sous forme de comprimé sécable (Lariam®) (ANSM 2024). Elle est utilisée par certains vétérinaires notamment au Royaume-Uni et en Australie, car son prix est moindre comparé au GS-441524 par exemple. (Sorrell, Pugalendhi, Gunn-Moore 2022) La dose suggérée est de 62,5 mg par chat par voie orale 2 à 3 fois par semaine, ou 20-25 mg par chat par voie orale toutes les 24 heures, avec de la nourriture (Tasker et al. 2023).

vii. U18666A

Le U18666A est un inhibiteur du transport du cholestérol. En effet certains virus utilisent le cholestérol pour infecter les cellules hôtes et donc l'inhibition du transport du cholestérol semble avoir une action antivirale contre certains virus. Le U18666A inhibe efficacement la prolifération de souches de type I du FCoV avec une $IC_{50} = 0,2 \mu M$ (Takano et al. 2017). Une étude a évalué son efficacité *in vivo* chez des chats expérimentalement infectés par des souches de FCoV de type I. Le U18666A aurait permis de diminuer la charge virale et le développement des signes cliniques chez les chats traités comparativement au groupe placebo, cependant le nombre de chats impliqués dans cette étude ne permet pas de tirer des conclusions concernant l'efficacité de ce traitement. De plus, comparativement aux molécules actives comme le GS-441524 et le GC376, l'activité antivirale du U18666A semble faible (Doki et al. 2020).

1.5.c- (3) Association de molécules

i. GS-441524 et remdésivir

Une étude portant sur 32 chats présentant une PIF, effusive ou non, a testé l'efficacité d'un traitement combinant du GS-441524 par voie orale et du remdésivir par voie intra-veineuse et/ou sous-cutanée pendant 12 semaines. 92,8% des chats traités étaient en vie et en cours de rémission à la fin des 12 semaines de traitement. Ce résultat est cohérent avec les résultats obtenus lors de traitement avec du GS-441524 par voie sous-cutanée, cependant cette étude est une étude rétrospective, sur un échantillon assez limité de chats, et ne comporte pas de groupe contrôle, ce qui rend difficile de tirer des conclusions concernant cette association de molécules (Green, Syme, Tayler 2023).

ii. GS-441524 et GC376

Un traitement avec le GS-441524 et le GC376, deux molécules efficaces contre le VPIF et ayant deux modes d'action différents, a montré une très bonne efficacité lors d'une étude portant sur 46 chats naturellement infectés par le VPIF. Plusieurs dosages ont été testés lors de cette étude (GS-441524 à 2,5-5 mg/kg SID et GC376 à 10-20 mg/kg BID) pendant 4 semaines, et tous les chats traités ont montré une amélioration rapide et significative des paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques. Quelques variations dans la rapidité d'amélioration de certains paramètres, comme le rapport Albumine/Globuline ou la résorption de l'effusion abdominale, ont été observées entre les différents groupes, cela étant certainement lié aux différences de dosage. Comme évoqué précédemment, la dose utilisée de GS-441524 et GC376 serait à adapter en fonction de la sévérité de la clinique de l'animal traité. La réduction drastique du temps de traitement nécessaire à la rémission des chats atteints de la PIF est très intéressante comparé à la recommandation pour l'utilisation de ces molécules seules (Lv et al. 2022).

L'utilisation de cette combinaison de GS-441524 et GC376 pour traiter les chats atteints de la PIF serait très bénéfique autant pour le propriétaire que pour le patient étant donné son efficacité et la diminution du temps de traitement nécessaire. L'absence de disponibilité du GC376 reste un frein à son utilisation.

iii. GS-441524 et itraconazole

Le GS-441524 et l'itraconazole ont deux mécanismes d'action contre le VPIF connus et distincts, le premier étant un inhibiteur de la RdRp et le seconde un inhibiteur du transport du

cholestérol ($IC_{50}(\text{itraconazole}) = [0,146 ; 0,219 ; 0,597] \mu\text{M}$) (Takano et al. 2019; Doki et al. 2022). Une étude a montré qu'il existe une forte synergie antivirale contre le VPIF entre le GS-441524 et l'itraconazole *in vitro*. En effet, l'inhibition du VPIF par le GS-441524 augmente avec l'augmentation de la concentration en itraconazole. Cette combinaison est efficace contre les deux types de FCoV. De futures études sont nécessaires pour évaluer la pharmacocinétique et l'efficacité de ce traitement *in vivo* contre la PIF (Doki et al. 2022).

iv. Nelfinavir et agglutinine de *Galanthus nivalis*

Une étude a testé l'efficacité anti-FCoV *in vitro* de 16 molécules antivirales et a montré que le nelfinavir et l'agglutinine de *Galanthus nivalis* étaient efficaces contre le FCoV avec des IC_{50} de 8,19 μM et 0,0088 nM respectivement, et la combinaison des deux molécules entraîne un effet antiviral synergique. La combinaison des deux molécules n'induit pas de cytotoxicité (Hsieh et al. 2010). L'efficacité de ce potentiel traitement n'a jamais été étudiée *in vivo*.

v. Thérapie anticoronavirale combinée (cACT)

Une étude expérimentale a évalué l'efficacité de plusieurs associations de molécules pour le traitement de la PIF. Les IC_{50} des associations nirmatrelvir/molnupiravir, GC376/remdésivir et remdésivir/nirmatrelvir obtenues lors de cette étude sont respectivement 0,564 μM , 0,046 μM et 1,67 μM . Ces associations de molécules semblent présenter une synergie antivirale et mériteraient d'être étudiées *in vivo* pour le traitement des chats atteints de la PIF, et notamment ceux présentant des symptômes neurologiques et/ou oculaires, ou ceux présentant des rechutes (Cook et al. 2022).

1.5.d- Conclusion sur l'utilisation de molécules antivirales lors d'infections par le VPIF

Il existe plusieurs molécules qui se sont montrées efficaces contre le virus de la PIF.

- Une préparation magistrale de GS-441524 est disponible sous forme de pâte orale, elle est disponible à 15 ou 22,5 mg/kg et à administrer une fois par jour pendant 6 ou 12 semaines. La dose et la durée du traitement sont à adapter en fonction de la forme (par exemple pour les formes nerveuses et oculaires) et de la sévérité des signes cliniques, ou en cas de rechute.
- Le molnupiravir est utilisable à 10-20 mg/kg BID pendant 12 semaines par voie sous-cutanée. L'augmentation de la dose peut engendrer des effets secondaires comme une leucopénie sévère, des oreilles plissées et la perte de vibrisses. Cependant il n'est pas

disponible en France. L'utilisation de spécialités non autorisées et donc non contrôlées peut mener à des erreurs de dosage ou à l'administration de molécules non désirées.

- Le remdésivir est autorisé en médecine humaine sous forme injectable (Veklury®). Il est utilisable à 12-15 mg/kg SID pendant 12 semaines par voie sous-cutanée ou intraveineuse. La dose et la durée du traitement sont à adapter en fonction de la forme et de la sévérité des signes cliniques, ou en cas de rechute. Cependant, cette formulation est restreinte à l'usage hospitalier.

1.6- Conclusion sur les antiviraux utilisables en médecine féline

En virologie, le chat est l'espèce la plus étudiée en médecine vétérinaire en raison des similitudes entre certains virus humains et félins. Malgré l'efficacité démontrée de certaines molécules antivirales contre des virus félins, aucune n'est actuellement autorisée en France pour traiter les infections virales chez les chats. Il est toutefois possible d'utiliser des molécules disponibles en médecine humaine, notamment pour traiter l'herpèsvirose féline. L'usage de traitements illégaux, comme dans le cas de la péritonite infectieuse féline, entraîne souvent un emploi inapproprié des thérapies, avec des coûts parfois exorbitants pour les propriétaires. La commercialisation récente d'une préparation magistrale de GS-441524 et le nouveau règlement sur l'utilisation du remdésivir pour le traitement de la PIF apportent de nouvelles perspectives d'alternatives légales et contrôlées pour pouvoir apporter les soins nécessaires aux chats atteints de maladies mortelles comme la PIF.

2. Maladies virales du chien

La recherche de molécules antivirales contre les virus canins est moins riche que pour les virus félins, malgré la sévérité que peuvent engendrer les infections virales canines les plus fréquemment rencontrées. Ainsi, nous nous pencherons dans cette partie sur la parvovirose canine et la maladie de Carré chez le chien.

2.1- Parvovirose canine

Le parvovirus canin 2 (CPV-2, *Protoparvovirus carnivoran 1*) est le virus responsable de l'entérite parvovirale canine. Elle est la cause majeure de morbidité et de mortalité chez les chiots dans le monde. Malgré la mise en place systématique de la vaccination contre la parvovirose canine, cette maladie conserve toujours une importance vétérinaire et économique considérable aujourd'hui (Mazzaferro 2020; Tuteja, Banu, Mondal 2022).

2.1.a- Caractéristiques du virus

Le parvovirus canin 2 est un virus du genre *Protoparvovirus*, appartenant à la famille des *Parvoviridae* et de la sous-famille des *Parvovirinae* (Cotmore et al. 2014; Zhou et al. 2019). Le CPV-2 partageant 98 % d'identité structurale avec le virus de la panleucopénie féline (FPV, classé aussi dans l'espèce *Protoparvovirus carnivoran 1*), on suppose qu'il est issu d'une variante génétique devenue ensuite capable d'infecter les chiens (Ohshima, Mochizuki 2009).

Le CPV-2 est un virus non enveloppé à ADN simple brin négatif. Il possède une capsidie icosaédrique sphérique de 25 nm contenant le génome viral (Figure 17). Le génome de CPV-2 mesure environ 5,2 kb, il est composé de deux ORFs qui codent pour des protéines structurales (VP1 et VP2) et des protéines non-structurales (NS1, NS2) (Tuteja, Banu, Mondal 2022; Zhou et al. 2019).

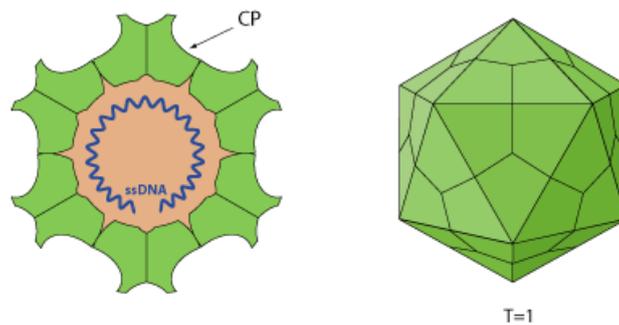


Figure 17: Schéma d'un virion de *Protoparvovirus* (ViralZone 2024). La capsidie est composée de 60 unités d'une seule protéine VP1 ou VP2 chacune ($T = 1$). ssDNA = ADN simple brin.

La capsidie du CPV-2 est composée à 90% de la protéine VP2, ce qui détermine son antigénicité, son tropisme tissulaire et la gamme d'hôtes qu'il est capable d'infecter. Il existe 3 variants du CPV-2 qui sont distribués mondialement : CPV-2a, CPV-2b et CPV-2c (Mazzaferro 2020).

La capsidie est donc responsable de l'attachement du virus à une cellule hôte. Le récepteur de la transferrine (TfR) est le principal récepteur viral du CPV-2 et du FPV. Il est glycosylé différemment selon l'espèce, ce qui confère à chaque virus sa spécificité d'hôte. Une fois lié à la cellule hôte, le virus entre par endocytose médiée par une clathrine et subit une décapsidation pour être ensuite libéré dans le cytosol. Le virus est ensuite transporté du cytosol au noyau à l'aide du signal de localisation nucléaire de VP1 pour la réplication. Dans le noyau, l'ADN est transcrit en ARNm puis traduit pour synthétiser les protéines virales. Après cette étape, le virion subit une maturation puis est exporté hors du noyau pour former des nouvelles particules virales. La réplication du CPV-2 aboutit à la lyse de la cellule hôte (Tuteja, Banu, Mondal 2022).

2.1.b- La maladie

Le CPV-2 se transmet principalement par voie fécale-orale, ou par contact avec des objets contaminés étant donné sa capacité à rester viable plus d'un an dans l'environnement dans des conditions favorables (Tagorti 2018; Mylonakis, Kalli, Rallis 2016). Il envahit d'abord le pharynx, puis se réplique dans les organes lymphoïdes. Après quelques jours, on observe une virémie, puis le virus pénètre dans la moelle osseuse où il infecte les cellules souches hématopoïétiques et provoque une leucopénie sévère. Une phase de virémie a généralement lieu dans les 5 jours après l'infection (Tuteja, Banu, Mondal 2022). Les chiots infectés nés de parents non vaccinés souffrent de myocardites au cours des deux premières semaines d'infection car le virus se réplique dans les muscles cardiaques. Cette forme est rarement observée car la plupart des chiots reçoivent des anticorps d'origine maternelle (AOM) dérivés de la mère vaccinée qui protègent les nouveau-nés (Ford et al. 2017). Une fois disséminé par les leucocytes infectés, le virus infecte les cryptes de Lieberkuhn dans l'intestin grêle et provoque l'effondrement des villosités, ce qui inhibe fortement la capacité d'absorption des cellules de l'intestin et provoque des lésions caractéristiques. L'effondrement des villosités, l'inflammation et la nécrose entraînent la translocation de la flore microbienne entérique qui est généralement associée à une septicémie. Les chiens infectés commencent à excréter des particules virales à un taux détectable après 4 à 7 jours d'infection, et peuvent excréter jusqu'à 3 à 4 semaines après la période clinique (Tuteja, Banu, Mondal 2022; Goddard, Leisewitz 2010).

Les animaux les plus susceptibles de présenter une phase clinique suite à l'infection sont les chiens subissant un stress, comme par exemple une infestation parasitaire, ou les chiots à partir du sevrage jusqu'à environ 6 mois, car l'index mitotique des entérocytes des cryptes intestinales est plus élevé pendant cette période (Houston, Ribble, Head 1996; Tuteja, Banu, Mondal 2022). La sensibilité dépend également de la protection apportée par les AOM présents dans le colostrum et de la consommation de colostrum de chaque chiot (Tuteja, Banu, Mondal 2022).

Le diagnostic est principalement établi à partir de la clinique de l'animal. Les signes cliniques se manifestent généralement 3 à 5 jours après l'infection et peuvent durer jusqu'à une semaine (Nandi, Kumar 2010). Le chien infecté par le CPV-2 va d'abord présenter une hyperthermie progressive, puis de la diarrhée et des vomissements. Les selles peuvent apparaître jaunes ou contenir du sang. Les autres signes cliniques associés à l'infection par le CPV-2 sont l'anorexie, la dépression, la léthargie, une diarrhée abondante ou hémorragique, un inconfort abdominal, la pyrexie, la déshydratation, et dans le pire des cas, la mort (Ikejiofor et al. 2017). Une leucopénie sévère peut être observée (Tuteja, Banu, Mondal 2022). La durée de l'infection

dépend de la charge virale ingérée par le chien. Les taux de mortalité et de morbidité dépendent de la sévérité de la clinique, de l'âge de l'animal et de la co-infection avec d'autres agents pathogènes (Nandi, Kumar 2010). Dans le cas d'une co-infection, le virus endommage le tractus intestinal et le taux de translocation bactérienne augmente dans la circulation sanguine, ce qui entraîne une septicémie, une endotoxémie, une inflammation systémique, des troubles de la coagulation et un choc septique (Tuteja, Banu, Mondal 2022).

Les chiots nés de mère vaccinée bénéficient d'une immunité d'origine maternelle passive. Ces taux d'AOM commencent à diminuer vers 8 à 12 semaines, période critique pendant laquelle les chiots sont les moins immuno-performants et sont plus susceptibles d'être infectés par le CPV-2 et de développer une forme clinique de la maladie. La stratégie de vaccination a donc pour but de stimuler l'immunité spécifique du chiot pendant la période de décroissance des AOM. Par ailleurs, les AOM peuvent interférer avec ceux produits par la vaccination, surtout entre 49 et 69 jours de vie. C'est pourquoi il est essentiel de suivre un calendrier vaccinal précis pour prévenir les infections chez les chiots. Les recommandations actuelles préconisent l'administration d'un vaccin vivant modifié, préférentiellement à titre élevé, à partir de 6 semaines, avec des rappels toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à 16 semaines (Mazzaferro 2020). Pour les chiots à haut risque comme ceux vivant en refuge, la vaccination peut commencer dès 4 semaines et se poursuivre jusqu'à 18 ou 20 semaines (De Cramer, Stylianides, van Vuuren 2011). Une étude a révélé qu'une seule dose de vaccin peut réduire de 2,3 fois le risque d'entérite au CPV (Iris Kalli et al. 2010). Les vaccins actuels offrent une protection contre les souches CPV-2, CPV-2b et CPV-2c. Le premier rappel après la primo-vaccination est recommandé à n'importe quel moment entre 6 et 12 mois, puis un rappel tous les 3 ans suffit (Mazzaferro 2020; Day et al. 2016).

2.1.c- Les antiviraux

A ce jour, la vaccination a permis de diminuer de façon considérable la prévalence du CPV-2, toutefois chez les chiens non vaccinés ou qui présentent un échec vaccinal (principalement dû à l'interférence avec les AOM), l'infection par le CPV-2 représente toujours un enjeu majeur en médecine vétérinaire étant donné qu'elle engendre une morbidité de 100% et une mortalité très élevée, surtout chez les chiots où elle s'élève à plus de 70% (Nandi, Kumar 2010). Le traitement mis en place en clinique vétérinaire est un traitement de soutien qui inclut une fluidothérapie, une antibiothérapie, un anti-émétique et un soutien nutritionnel (Tuteja, Banu, Mondal 2022). La recherche d'un antiviral efficace contre le CPV-2 est donc entièrement justifiée.

2.1.c- (1) Les molécules testées *in vitro*

i. Chlorure de lithium

Le chlorure de lithium possède une activité antivirale *in vitro* contre le CPV-2. Il semblerait que l'entrée du virus dans les cellules soit inhibée de manière dose-dépendante par le chlorure de lithium. Aucune étude n'a été menée sur l'activité *in vivo* du chlorure de lithium chez le chien (Zhou et al. 2015).

ii. ARN interférents

Une étude a évalué l'activité antivirale *in vitro* d'ARNsi qui ont été exprimés à partir de vecteurs plasmidiques dirigés vers les gènes des protéines NS1, NS2, VP1 et VP2 du CPV-2. Les résultats ont montré que ces ARNsi inhibaient efficacement la réplication du CPV-2 *in vitro*, et que l'ARNsi ciblant la séquence partagée par les gènes NS1 et NS2 présentait une meilleure efficacité d'inhibition (He et al. 2012).

iii. Polysaccharides de *Radix Cyathulae officinalis* phosphorylés

Les polysaccharides présents dans diverses espèces végétales et animales sont des molécules souvent étudiées pour leurs propriétés antivirales, entre autres. Il a été observé que les modifications chimiques comme la phosphorylation peuvent augmenter leur efficacité antivirale. Des polysaccharides de *Radix Cyathulae officinalis*, une plante dont les racines sont couramment utilisées en médecine traditionnelle chinoise, ont été modifiés par phosphorylation. Neuf de ces polysaccharides phosphorylés ont été étudiés *in vitro*, et quatre d'entre eux ont montré une activité antivirale significative contre le CPV-2. Il semblerait que l'augmentation de l'efficacité antivirale soit liée à la quantité de phosphorylations effectuées. Toutefois, le mécanisme d'action antiviral de ces polysaccharides phosphorylés reste méconnu (Feng et al. 2017).

iv. Protéine de synthèse TAT-scFv

Une étude a synthétisé une protéine TAT-scFv à partir de l'expression de la séquence génétique d'un fragment d'anticorps (scFv) contre la protéine VP2 du CPV-2, et du peptide TAT (activateur transcriptionnel) viral. Les scFv présentent une haute perméabilité et une faible immunogénicité, et jouent un rôle important dans de nombreux domaines de la médecine. Le peptide TAT serait capable d'entrer dans la cellule hôte et participerait à la réplication du virus. L'étude a montré que la protéine TAT-scFv synthétisée était capable de pénétrer à l'intérieur des cellules et d'éliminer le CPV-2 sans présenter de cytotoxicité importante (Kun Liu et al. 2024).

v. Composés naturels

Une étude a évalué l'activité antivirale *in vitro* de plusieurs composés naturels contre le CPV-2. L'extrait de curcuma semble inhiber à 100% l'activité de la protéine NS1 du CPV-2 *in vitro*, et ses principes actifs (curcumine, bisdemethoxycurcumine et demethoxycurcumine) présentent également une excellente activité anti-FCV-2 *in vitro* avec des IC₅₀ inférieurs à 1 µM (Kwak et al. 2023). Plusieurs études ont déjà été réalisées afin d'étudier les bienfaits du curcuma dans l'alimentation du chien et il semble avoir également un effet anti-oxydant et anti-inflammatoire bénéfique pour la santé du chien (Campigotto et al. 2020). L'acide linoléique, contenu notamment dans les graines, l'huile et le tourteau de sésame, présente une IC₅₀ contre le CPV-2 de 1,14 µM. L'acide tannique, déjà utilisé comme complément alimentaire chez le chien, a montré également une activité antivirale contre le CPV-2 avec une IC₅₀ = 1,18 µM. D'autres molécules ont également été étudiées mais ont montré une moindre efficacité. L'utilisation de composés naturels à ajouter au régime alimentaire du chien serait une alternative peu onéreuse et pratique pour la prise en charge curative ou prophylactique de la parvovirose canine, cependant leur efficacité antivirale n'a pas encore été prouvée *in vivo* (Kwak et al. 2023).

vi. Autres molécules

Une étude *in vitro* a évalué l'activité antivirale contre le CPV-2 de plusieurs molécules autorisées par la FDA. Trois molécules ont montré une efficacité contre plusieurs souches de CPV : le nitazoxanide (NTZ), le sodium de closantel et le closantel. Le closantel est un agent anthelminitique, et le sodium de closantel possède des propriétés antitumorales. Aucune de ces deux molécules n'avaient démontré d'activité antivirale auparavant (Zhou et al. 2019). Une autre étude *in vitro* a évalué l'IC₅₀ du NTZ contre CPV-2 à 2,71 µM. Son mécanisme d'action n'a pas été élucidé (Su et al. 2024).

2.1.c- (2) Les molécules testées *in vivo*

i. Interférons

Le traitement de l'infection par le CPV-2 avec le rfeIFN- ω a été évalué dans plusieurs études. Le rfeIFN- ω (Virbagen Omega®) est autorisé en France et indiqué pour réduire la mortalité et les signes cliniques des formes entériques de la parvovirose chez les chiens âgés de plus d'un mois (ANSES 2024a).

Deux études expérimentales contrôlées par placebo ont évalué l'efficacité d'un traitement au rfeIFN- ω à 1, 2,5 ou 5 MU/kg par voie intraveineuse SID pendant 3 jours chez des chiots de 2

à 4 mois expérimentalement inoculés avec le CPV-2. Le traitement au rfeIFN- ω a permis de diminuer la sévérité des signes cliniques de façon rapide, et de diminuer le taux de mortalité de façon significative par rapport aux groupes contrôles. Aucun effet indésirable n'a été constaté. Les chiens recevaient également un traitement de soutien (Ishiwata, Minagawa, Kajimoto 1998; Minagawa, Ishiwata, Kajimoto 1999; Martin et al. 2002).

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo portant sur 94 chiens âgés de 1 à 28 mois naturellement infectés par le CPV-2, a évalué l'efficacité d'un traitement avec le rfeIFN- ω à 2,5 MU/kg par voie intraveineuse SID pendant 3 jours, et a observé que le traitement au rfeIFN- ω avait réduit les signes cliniques et le taux de mortalité de façon significative (7% contre 29% dans le groupe placebo) par rapport au groupe placebo. Aucun effet indésirable n'a été constaté. Les chiens recevaient également un traitement de soutien (de Mari et al. 2003). Une seconde étude contrôlée par placebo a évalué ce même protocole chez 7 chiots naturellement infectés par le CPV-2 et a obtenu les mêmes résultats que de Mari et al., notamment avec une amélioration rapide des signes cliniques et un taux de survie significativement supérieur au groupe contrôle (Ulas et al. 2024).

La réussite thérapeutique du rFeIFN- ω chez les chiens atteints d'entérite parvovirale est probablement due à une action antivirale de l'interféron, mais également à son action d'activateur de la réponse immunitaire. Il est supposé que la structure du rFeIFN- ω est similaire à celle de l'interféron canin, il est donc capable de se lier aux récepteurs de l'interféron présents sur la surface des cellules canines et d'activer une réponse antivirale et immunologique (Minagawa, Ishiwata, Kajimoto 1999).

Le rfeIFN- ω administré par voie intraveineuse à environ 2,5 MU/kg SID pendant 3 jours en association avec un traitement de soutien semble donc être efficace pour le traitement des chiots atteints d'entérite causées par le CPV-2.

En plus du rfeIFN- ω , un interféron- λ 3 canin exprimé par un adénovirus recombinant a montré une activité antivirale *in vitro* contre le CPV-2 (Kim et al. 2022). Aucune étude *in vivo* n'a été menée par la suite.

ii. Oseltamivir

L'oseltamivir a été étudié pour le traitement des entérites parvovirales chez le chien. Le CPV-2 ne dépend pas de la neuraminidase pour sa réplication, donc s'il existait une efficacité de l'oseltamivir contre le CPV-2, cela ne serait pas forcément dû à une action antivirale directe de

la part de l'oseltamivir. Ce dernier aurait potentiellement une action d'inhibition de la translocation bactérienne à travers l'épithélium intestinal (Savigny, Macintire 2010).

Une étude clinique prospective, randomisée, en aveugle et contrôlée par placebo a évalué l'efficacité d'un traitement avec de l'oseltamivir à 2 mg/kg BID par voie orale, chez des chiens naturellement infectés par le CPV-2. L'utilisation de l'oseltamivir en plus du traitement de soutien n'a pas entraîné de diminution significative de la durée d'hospitalisation, des traitements nécessaires, des scores cliniques, de la morbidité ou de la mortalité. Les chiens du groupe traité ont cependant perdu significativement moins de poids que ceux du groupe témoin, et il a été noté que les chiens du groupe placebo ont présenté une leucopénie significativement supérieure par rapport aux chiens traités pendant les 5 premiers jours d'hospitalisation (Savigny, Macintire 2010). Une seconde étude contrôlée par placebo a évalué l'efficacité de l'oseltamivir à 2 mg/kg BID par voie orale pendant 5 jours sur 7 chiots naturellement infectés par le CPV-2. Tous les chiens recevaient également un traitement de soutien. Le taux de survie a été légèrement augmenté par rapport au groupe contrôle, mais moins qu'un groupe de chiots traités avec un rfeIFN- ω . Ces résultats sont difficilement interprétables étant donné le faible nombre de chiens inclus dans cette étude. Par ailleurs, la voie orale n'est pas la voie d'administration la plus adaptée pour le traitement d'une entérite étant donné le syndrome de malabsorption causé par la présence du virus dans l'épithélium intestinal (Ulas et al. 2024).

iii. Famciclovir

Une étude prospective, randomisée et contrôlée par placebo a évalué l'efficacité d'un traitement au famciclovir à 40 mg/kg BID par voie orale pendant 5 jours chez 7 chiots naturellement infectés par le CPV-2. Tous les chiens recevaient également un traitement de soutien. Le taux de survie a été légèrement augmenté par rapport au groupe contrôle, mais moins qu'un groupe de chiots traités avec un rfeIFN- ω (Ulas et al. 2024). Le faible nombre de chiens présents dans cette étude ne permet pas de tirer de conclusion concernant l'efficacité du famciclovir chez le chien atteint de parvovirose. Par ailleurs, une seule étude a montré l'innocuité de l'utilisation du famciclovir chez le chien (Filer et al. 1995). Il est indispensable de mener d'autres études sur des échantillons plus larges de chiens avant de pouvoir envisager le famciclovir comme traitement efficace contre le CPV-2.

iv. Aciclovir

Un traitement prophylactique avec de l'aciclovir à 20 mg/kg TID pendant 5 jours par voie intraveineuse a été évalué lors d'une étude contrôlée par placebo portant sur 15 chiots

expérimentalement infectés par le CPV-2. Cette étude a montré que l'aciclovir en traitement préventif avait permis de prévenir la réplication du CPV-2 et ne provoquait pas d'effets indésirables (Sayed-Ahmed 2015). Cependant, cette étude se fonde sur un échantillon limité de chiens, et les conditions expérimentales ainsi que l'utilisation prophylactique de l'aciclovir ne reflètent pas les situations réelles rencontrées en clinique. Il est nécessaire de mener d'autres études évaluant l'efficacité de l'aciclovir contre le CPV-2 qui permettraient d'obtenir des résultats interprétables.

2.1.d- Conclusion sur les molécules antivirales utilisables lors d'infections par le CPV

Le seul traitement disponible et qui a montré une certaine efficacité pour améliorer les signes cliniques et augmenter le taux de survie des chiots infectés par le CPV-2 est le rfeIFN- ω (Virbagen Omega®), administré à 2,5 MU/kg SID pendant 3 jours par voie intraveineuse, accompagné d'un traitement de soutien. Toutefois, la prescription de Virbagen Omega® entraîne des coûts élevés (environ 900€ si on applique ce protocole à un chiot de 4 kg), qui s'ajoutent à ceux déjà conséquents du traitement symptomatique, ce qui peut expliquer que peu de vétérinaires l'utilisent pour traiter les chiots atteints de parvovirose.

2.2- Maladie de Carré

La maladie de Carré est une maladie multi-systémique causée par le virus de la maladie de Carré (*Morbillivirus canis*, ou Canine Distemper Virus, CDV), responsable d'une morbidité et d'une mortalité élevée dans le monde entier, en particulier chez les chiens non vaccinés (Gastelum-Leyva et al. 2022). Une recrudescence de la maladie a été observée ces dernières années (Martella, Elia, Buonavoglia 2008).

2.2.a- Caractéristiques du virus

Le CDV est un virus enveloppé à ARN simple brin négatif, appartenant à la famille des *Paramyxoviridae* et au genre *Morbillivirus* (Lednicky et al. 2004). Le génome du CDV mesure environ 15-16 kb et code pour huit protéines, six protéines structurales (Beineke et al. 2009), et

deux protéines non structurales (C et V) qui se trouvent sous forme d'unités transcriptionnelles supplémentaires au sein du gène de la protéine P (Figure 18) (Lamb, Parks 2013).

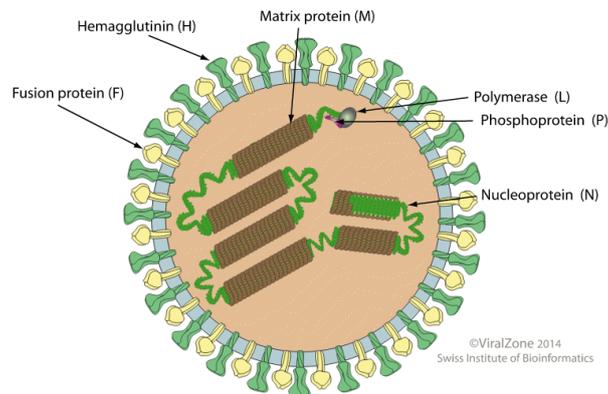


Figure 18 : Schéma de virion de Morbillivirus (ViralZone 2024). *F* = protéine de fusion, *H* = hémagglutinine, *M* = protéine de matrice, *L* = polymérase, *P* = phosphoprotéine, *N* = nucléoprotéine.

L'enveloppe lipidique du CDV contient les deux glycoprotéines de surface H et F qui assurent la médiation de l'entrée et de la sortie du virus de la cellule hôte. Le noyau hélicoïdal de la nucléocapside, contenant les protéines N, P et L, initie la réplication intracellulaire. La protéine de matrice M relie les glycoprotéines de surface et la nucléocapside pendant la maturation virale (da Fontoura Budaszewski, von Messling 2016).

A ce jour, il semblerait que le CDV présente une stabilité antigénique considérable et de ce fait, un seul sérotype de CDV a été observé. Toutefois, plusieurs génotypes présentant des tropismes cellulaires différents et des virulences diverses ont été documentés (Beineke et al. 2009). Le CDV est capable d'infecter une large gamme d'hôtes incluant les canidés, les mustélidés, les procyonidés, les ursidés, les viverridés et certains primates non humains (Martella, Elia, Buonavoglia 2008).

2.2.b- La maladie

Le CDV est très contagieux, il est excrété principalement par les sécrétions oro-nasales des chiens infectés. Le CDV étant rapidement inactivé dans l'environnement, les chiens s'infectent par contact direct entre animaux via les sécrétions et excréments des chiens infectés, y compris l'urine (Lednicky et al. 2004; Martella, Elia, Buonavoglia 2008). Le tissu se réplique ensuite dans les tissus lymphoïdes de l'appareil respiratoire, et notamment dans les macrophages et monocytes situés dans l'épithélium respiratoire et dans les amygdales, ce qui provoque une immunosuppression sévère (Martella, Elia, Buonavoglia 2008). Le virus est ensuite disséminé par la lymphe et le sang vers des tissus lymphoïdes éloignés comme la rate, le thymus, les

nœuds lymphatiques, les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT), les macrophages de la lamina propria du tractus gastro-intestinal et les cellules de Kupffer hépatiques. Une seconde virémie intervient quelques jours plus tard et propage le virus dans les cellules parenchymateuses et tissulaires de tout l'organisme (Beineke et al. 2009; Martella, Elia, Buonavoglia 2008).

De grandes variations dans la durée, la gravité et la présentation clinique de la maladie de Carré ont été observées aussi bien chez des chiens infectés expérimentalement que spontanément. La période d'incubation, qui peut aller de 1 à 4 semaines ou plus (Martella, Elia, Buonavoglia 2008), dépend de la souche virale, de l'âge de l'animal lors de l'infection et de l'état de son système immunitaire. Les manifestations de la maladie varient d'une absence presque complète de symptômes à une forme sévère, avec un taux de létalité avoisinant 50 % (Beineke et al. 2009).

Il existe deux formes principales de la maladie, une forme catarrhale et une forme nerveuse, et les deux formes peuvent également se présenter simultanément. D'autres manifestations sont parfois observées comme une hyperkératose des coussinets et de la truffe, l'encéphalite du vieux chien (Lincoln et al. 1971), une hypoplasie de l'émail dentaire et un retard de croissance chez les jeunes chiens (Beineke et al. 2009).

La phase aigüe s'accompagne de divers signes cliniques assez spectaculaires, notamment l'apparition d'une éruption cutanée, d'un écoulement nasal et oculaire séreux, d'une conjonctivite et d'une anorexie, suivis de signes gastro-intestinaux et respiratoires, qui se compliquent souvent d'infections bactériennes secondaires et de troubles neurologiques. Les signes nerveux sont divers et progressifs, et incluent myoclonie, nystagmus, ataxie, déficits de réaction posturale, tétraparésie et tétraplégie (Beineke et al. 2009).

Chez certains chiens, la production accrue d'anticorps spécifiques du virus peut favoriser la guérison de la maladie. Néanmoins malgré l'élimination du virus dans le sang périphérique et dans certains organes, le CDV est capable de persister dans certains tissus comme l'uvée, le système nerveux central, les organes lymphoïdes et les coussinets plantaires. Certains animaux vont donc présenter une progression retardée de la maladie avec des signes cliniques précoces non décelables, et cela donne lieu à la forme nerveuse de la maladie de Carré (Beineke et al. 2009). Généralement, lorsque les signes nerveux apparaissent, le pronostic du chien est lourdement assombri et la plupart des chiens meurent dans les 2 à 4 semaines suivantes

(Martella, Elia, Buonavoglia 2008). Toutefois certains se rétablissent et peuvent présenter des signes résiduels à vie telle qu'une myoclonie persistante (Beineke et al. 2009).

Il existe plusieurs vaccins à agents vivants (recombinants ou atténués) contre le CDV et leur utilisation généralisée a permis de largement diminuer la prévalence de la maladie. Tout comme pour le parvovirus canin, l'un des principaux problèmes rencontrés lors de la vaccination des chiots contre le CDV est la persistance de l'immunité passive d'origine maternelle, qui peut empêcher l'immunisation active engendrée par la vaccination. Il est donc recommandé de vacciner les chiots à partir de 6 à 8 semaines, puis à nouveau après 3 à 4 semaines, puis après un an. Il est suffisant ensuite de vacciner les animaux tous les 3 ans (Martella, Elia, Buonavoglia 2008; Gore et al. 2005).

2.2.c- Les antiviraux

Le traitement actuel de l'infection par le CDV repose sur la mise en place d'un traitement de soutien symptomatique et d'une antibiothérapie pour prévenir les infections bactériennes secondaires (Martella, Elia, Buonavoglia 2008). Aucune molécule antivirale n'est disponible à ce jour.

2.2.c- (1) Les molécules testées *in vitro*

De nombreuses études ont montré l'efficacité antivirale *in vitro* de composés naturels comme le fucoïdane, plusieurs flavonoïdes, l'acide caféique ou encore la propolis (Trejo-Avila et al. 2014; Gallina et al. 2011; Wu et al. 2017; González-Búrquez et al. 2018; Carvalho et al. 2013).

Plusieurs molécules déjà connues pour leur activité antivirale contre d'autres virus en médecine humaine ou vétérinaire ont montré également une activité antivirale contre le CDV, notamment le favipiravir (Xue et al. 2019), le nitazoxanide (Stelitano et al. 2023), une prodrogue du leflunomide (A77 1726) (Li et al. 2021) et une prodrogue de la ribavirine (EICAR) (Dal Pozzo et al. 2010).

Des molécules de synthèse ont également montré une certaine efficacité antivirale importante *in vitro* contre le CDV, notamment une protéine de fusion issue d'un récepteur du CDV fusionné avec des fragments d'anticorps canins (Song, Shan, Huang 2023), une thiopurine modifiée connue pour ses propriétés antivirales contre les flavivirus (6MMP_r) (de Carvalho et al. 2017), ou encore un interféron- λ 3 canin exprimé par un adénovirus recombinant (Kim et al. 2022).

Ces molécules n'ont pas été étudiées *in vivo* à ce jour, mais représentent toutefois de potentiels futurs traitements de l'infection par le CDV.

2.2.c- (2) Les molécules testées *in vivo*

i. Anticorps anti-CDV

Une étude randomisée et contrôlée par placebo portant sur 36 chiens expérimentalement infectés par le CDV a montré qu'un traitement avec des anticorps anti-CDV produits chez des ânes ou chez des chiens avait permis d'augmenter le taux de survie de ces chiens de façon équivalente, par rapport au groupe placebo (Zhang et al. 2021).

Une étude contrôlée par placebo portant sur 41 chiots naturellement infectés par le CDV et présentant des signes non neurologiques a montré qu'un traitement avec des anticorps anti-CDV produits chez des porcs avait permis également d'améliorer le taux de survie des chiots. Tous les chiots ont reçu un traitement de soutien (Liu et al. 2016).

ii. Nanoparticules d'argent

Les nanoparticules d'argent agiraient sur l'entrée du virus dans la cellule hôte (Gastelum-Leyva et al. 2022).

Une étude prospective, randomisée, en double-aveugle, multicentrique et contrôlée par placebo portant sur 207 chiens naturellement infectés par le CDV et présentant des signes cliniques neurologiques et non-neurologiques, a montré qu'un traitement avec des nanoparticules d'argent à 3% administrées par voie orale (1,5 mL/kg) et nasale (0,25 mL/kg) TID pendant 15 jours, en plus d'un traitement de soutien, avait permis d'améliorer de façon significative le taux de survie (0% chez les chiens non traités, 65,6% pour les chiens ayant reçu le traitement), à la fois des chiens présentant et ne présentant pas de signes neurologiques. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les chiens traités avec les nanoparticules d'argent (Gastelum-Leyva et al. 2022). Cette étude constitue la suite et l'extension d'une première étude portant sur le traitement avec des nanoparticules d'argent de 40 chiens naturellement infectés par le CDV et présentant des signes cliniques neurologiques et non-neurologiques. Cette première étude avait montré une moins bonne efficacité des nanoparticules d'argent que la seconde avec un taux de survie beaucoup moins élevé et aucune efficacité sur les formes neurologiques (Bogdanchikova et al. 2016). Cela pourrait être dû au fait que les nanoparticules de la seconde étude présentaient un poids moléculaire supérieur et une taille inférieure à celles de la première étude (Gastelum-Leyva et al. 2022).

2.2.c- (3) Association de molécules

La ribavirine seule possède une efficacité antivirale *in vitro* modérée contre le CDV (Elia et al. 2008), cependant en association avec d'autres molécules comme l'acide caféique, le bocéprovir ou le rhuIFN- α , une synergie permet d'obtenir une efficacité antivirale plus élevée (Wu et al. 2017; Lanave et al. 2017; Carvalho et al. 2014).

2.2.d- Conclusion sur les molécules antivirales utilisables lors d'infections au CDV

Aujourd'hui, la vaccination est le seul moyen de contrôler la maladie de Carré. Très peu d'études ont été effectuées pour évaluer l'efficacité *in vivo* de molécules antivirales contre le CDV. Toutefois, un traitement avec des nanoparticules d'argent semble très prometteur et nécessiterait d'être développé pour une potentielle utilisation clinique.

2.3- Conclusion sur les antiviraux utilisables en médecine canine

La recherche de molécules antivirales contre les virus canins est très peu développée à ce jour. Les maladies virales des chiens sont assez bien contrôlées par la vaccination, néanmoins cela nécessite d'appliquer des protocoles rigoureux, et des échecs vaccinaux subsistent principalement à cause de l'interférence avec les anticorps d'origine maternelle.

Le Virbagen Omega® est indiqué pour le traitement de la parvovirose canine et semble présenter une très bonne efficacité pour augmenter le taux de survie des chiens atteints, cependant son coût très élevé représente un frein important à son utilisation.

3. Maladies virales du cheval

Malgré les enjeux sanitaires et économiques des maladies virales chez les chevaux, notamment l'émergence récente de zoonoses virales en Europe comme la fièvre du West Nile (due au WNV), peu d'études ont été menées sur la recherche d'antiviraux en médecine équine. Nous nous concentrerons ici sur les virus pour lesquels des recherches suffisantes ont été réalisées, permettant d'envisager une utilisation clinique des molécules étudiées. En ce qui concerne le WNV, les recherches d'antiviraux se limitent pour l'instant à des modèles cellulaires humains.

3.1- Herpèsviroses équines

Les herpèsvirus équins sont des agents pathogènes omniprésents dans les populations équines à l'échelle mondiale, ayant parfois des conséquences dévastatrices sur la santé des chevaux ainsi que sur l'industrie équine. Les vaccins actuellement disponibles n'offrent pas une protection complète, en particulier contre certaines formes d'infection par l'herpèsvirus équin

de type 1, telles que la myéloencéphalopathie. Il est donc impératif de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques afin de mieux contrôler les effets délétères de ces infections (Lunn et al. 2024; Oladunni, Horohov, Chambers 2019).

3.1.a- Caractéristiques du virus

Les herpesvirus équins (EHV) font partie de la famille des *Orthoherpesviridae*. A ce jour, 9 herpesvirus équins ont été identifiés. Six d'entre eux appartiennent à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* et au genre *Varicellovirus* (EqAHV-1, EqHV-3, EqAHV-4, EqAHV-6, EqAHV-8 et EqAHV-9), et possèdent donc des caractéristiques génétiques et morphologiques communes avec le FeAHV-1. Les trois autres appartiennent à la sous-famille des *Gammapherpesvirinae* et au genre *Percavirus* (EqGHV-2, EqGHV-5 et EqGHV-7). Seuls les virus 1 à 5 sont capables de déclencher des signes cliniques chez les chevaux, les autres touchent principalement les ânes et les gazelles (Oladunni, Horohov, Chambers 2019).

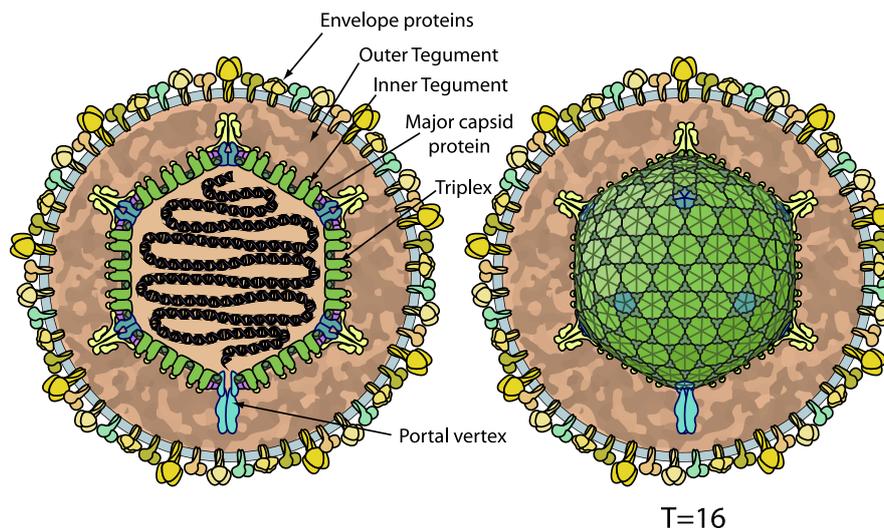


Figure 19 : Schéma d'un virion de la famille des Herpesviridae (ViralZone 2024). Envelope proteins = protéines de l'enveloppe ; outer/inner tegument = tégument externe/interne ; major capsid protein = protéine majeure de la capside ; triplex/portal vertex = protéines de la capside.

Le génome des EHV mesure de 145 à 150 kb et contient 79 à 80 ORFs codant pour 76 gènes (Telford et al. 1992; Reed, Toribio 2004; Oladunni, Horohov, Chambers 2019). La structure et l'organisation des protéines de la capside virale sont conservées chez tous les Herpesvirus. Les glycoprotéines contenues dans l'enveloppe virale sont conservées chez tous les *Alphaherpesvirus* et sont des déterminants essentiels de l'entrée du virus dans une cellule hôte sensible, de la gamme d'hôtes, de la propagation du virus de cellule à cellule, de la pathogénicité et des réponses immunitaires à l'infection (Oladunni, Horohov, Chambers 2019).

Les virus EqAHV-1 et EqAHV-4 sont deux entités distinctes génétiquement et antigéniquement et associées à des cliniques différentes, mais présentent de fortes similitudes, principalement concernant les protéines associées à la réplication et à la formation de la capsid (Reed, Toribio 2004; Pusterla, Hussey 2014).

3.1.b- La maladie

Les EHV sont des virus hautement contagieux généralement transmis par contact direct avec les sécrétions des chevaux infectés ou les matières provenant des fœtus infectés, ou par contact indirect avec des objets de l'environnement contaminés (Allen et al. 2004; Reed, Toribio 2004; Easton-Jones 2022). L'EqAHV-3 se transmet principalement par voie vénérienne (Vissani, Damiani, Barrandeguy 2021). Chez les chevaux dépourvus d'immunité protectrice des muqueuses, les cellules épithéliales nasales et des muqueuses sont les principaux sites de réplication de l'EqAHV-1 et de l'EqAHV-4. La réplication du virus est rapidement suivie d'une érosion des cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures qui conduisent à l'excrétion nasale du virus (Paillot et al. 2008; Reed, Toribio 2004). Les EqAHV-1/4 peuvent ensuite se propager via les monocytes infectés de la muqueuse pour envahir les tissus conjonctifs plus profonds et infecter les leucocytes circulants et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Dans les 24 heures suivant l'infection, des leucocytes mononucléaires infectés peuvent être présents dans l'épithélium respiratoire. Les EqAHV-1/4 subissent alors un second cycle de réplication qui aboutit à l'échappement des leucocytes infectés via la lymphe efférente dans la circulation sanguine, conduisant à un état de virémie (Oladunni, Horohov, Chambers 2019; Reed, Toribio 2004). La capacité d'établir une virémie définit l'issue de la pathogenèse des EqAHV-1/4. La virémie facilite la propagation du virus vers les sites de réplication tertiaire, c'est-à-dire dans l'endothélium de l'utérus gravide, dans le système nerveux central (Allen et al. 2004; Reed, Toribio 2004) ou dans les yeux (Hussey et al. 2013), ce qui entraîne plusieurs présentations cliniques importantes de l'infection par ces EHV, à savoir l'avortement, un syndrome neurologique ou plus rarement des lésions chorio-rétiniennes (Oladunni, Horohov, Chambers 2019; Reed, Toribio 2004; Hussey et al. 2013).

L'EqAHV-1 est une des causes principales d'infection des voies aériennes supérieures chez les chevaux, avec une prévalence estimée supérieure à 80% chez les chevaux de moins de 2 ans. En fonction de la virulence de la souche infectieuse, la période d'incubation peut varier de 1 à 10 jours (Oladunni, Horohov, Chambers 2019). La plupart des présentations cliniques respiratoires liées à l'EqAHV-1 sont subcliniques ou légères, toutefois certains poulains naïfs peuvent présenter des signes cliniques plus ou moins sévères comme une dépression modérée

et une anorexie, une conjonctivite et un écoulement oculaire séreux, un écoulement nasal séreux qui évolue rapidement en écoulement mucopurulent (Allen et al. 2004), et une lymphadénopathie progressive qui touche principalement les nœuds lymphatiques sous-mandibulaires. La phase clinique respiratoire est souvent de courte durée et d'évolution aiguë, mais peut se compliquer avec des infections bactériennes secondaires et une bronchopneumonie. Comme le virus cible également les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, une vascularite nécrosante thrombo-occlusive peut se développer, entraînant des signes cliniques de myéloencéphalopathie, des avortements et de la mortinatalité. Les avortements ont généralement lieu en fin de gestation (Reed, Toribio 2004). Les chevaux précédemment exposés ont une mémoire immunitaire qui contribue à réduire la sévérité et la persistance des signes cliniques (Oladunni, Horohov, Chambers 2019).

L'EqGHV-2 est très prévalent mondialement, il cause des maladies des voies respiratoires supérieures, des pharyngites, des conjonctivites et des kératopathies principalement chez les poulains sevrés, mais des kératoconjonctivites et des kératopathies ont également été associées à l'EqGHV-2 chez des chevaux adultes. Certains chevaux sont porteurs sains de l'EqGHV-2 (Maxwell 2017; Easton-Jones 2022; Ledbetter, Cutler, Irby 2024).

L'EqAHV-3 est responsable de l'exanthème coïtal équin, une maladie vénérienne aiguë et hautement contagieuse, caractérisée par le développement de papules, vésicules, pustules et ulcères superficiels sur les organes génitaux externes des juments et des étalons. L'infection au EqAHV-3 est relativement bénigne et ne semble pas provoquer de formes systémiques, d'infertilité ou d'avortements. Toutefois elle présente un impact économique conséquent sur l'élevage équin (Barrandeguy, Thiry 2012; Vissani, Damiani, Barrandeguy 2021).

L'EqGHV-5 est responsable de la fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF). C'est une maladie pulmonaire interstitielle chronique et progressive chez le cheval adulte, qui présente un pronostic assez sombre. L'EqGHV-5 est également associé au développement d'autres maladies comme des désordres lymphoprolifératifs, des dermatites, des maladies granulomateuse systémiques et des maladies oculaires (Easton-Jones et al. 2018; Easton-Jones 2022; Ledbetter, Cutler, Irby 2024).

Les EHV, comme tous les Herpèsvirus, sont capables de s'installer à vie de façon latente dans les cellules d'un hôte sensible. 50% des chevaux adultes seraient porteurs de la forme latente du EqAHV-1 (Reed, Toribio 2004). Les chevaux en infection latente ne présentent pas de signes cliniques, d'excrétion virale ni de virémie associée aux cellules (Paillot et al. 2008; Vissani,

Damiani, Barrandeguy 2021). La réactivation d'un EHV latent est possible à la suite d'une exposition à des conditions stressantes telles que le transport, la manipulation, le relogement et le sevrage, ou à la suite de l'administration de corticostéroïdes (Oladunni, Horohov, Chambers 2019; Vissani, Damiani, Barrandeguy 2021). Parfois, la réactivation du virus peut entraîner une excrétion virale sans que les chevaux ne présentent de signes cliniques (Reed, Toribio 2004; Vissani, Damiani, Barrandeguy 2021).

A ce jour, il existe des vaccins inactivés contre EqAHV-1 et EqAHV-4. Aucun vaccin ne protège contre l'infection par l'EHV, contre la forme latente, ni contre les formes neurologiques de la maladie, cependant la vaccination permet de réduire la gravité des signes cliniques, la virémie et donc l'excrétion virale des chevaux porteurs. Les recommandations concernant l'utilisation d'un vaccin contre l'EqAHV-1 visent notamment à prévenir l'avortement chez les juments gravides, toutefois l'efficacité de cette pratique n'a pas été prouvée (Reed, Toribio 2004; Oladunni, Horohov, Chambers 2019).

3.1.c- Les antiviraux

Il n'existe pas de médicament spécifique efficace contre les EHV. Toutefois, de bonnes pratiques d'hygiène et de gestion ainsi qu'un traitement symptomatique des chevaux infectés peuvent contribuer à freiner la propagation de l'infection virale (Oladunni, Horohov, Chambers 2019).

A ce jour, la couverture vaccinale est très faible et le risque d'émergence de nouveaux foyers d'EqAHV-1 est donc très élevé. Il est donc nécessaire de développer des moyens thérapeutiques efficaces pour lutter contre l'EqAHV-1 (Quentin-Froignant 2021).

Les molécules antivirales testées pour les EHV sont pour la plupart des molécules utilisées dans le traitement des infections herpétique de l'Homme, et aujourd'hui aucune n'a obtenu d'AMM vétérinaire (Quentin-Froignant 2021).

3.1.c- (1) Les études *in vitro*

L'aphidicholine (diterpène inhibiteur de l'ADN polymérase), la décitabine (analogue de la deoxycytidine), la gemcitabine (analogue de la deoxycytidine), l'idoxuridine et le pritelivir ont montré une activité antivirale importante contre l'EqAHV-1 *in vitro* avec des IC₅₀ allant de 0,5 à 12,6 µM (Thieulent, Hue, et al. 2020). La décitabine a également montré une bonne efficacité contre l'EqAHV-4 *in vitro* avec une IC₅₀ = 1,16 µM. D'autres molécules testées dans cette

étude ont également montré une activité anti-EqAHV-4 mais avec une efficacité moindre (Normand et al. 2024).

Le foscarnet et l'adéfovir ont également montré une activité antivirale *in vitro* contre l'EqAHV-1 avec des IC_{50} de 52,38 à 88,1 μM et de 10,25 à 20,5 μM (Garré, van der Meulen, et al. 2007).

La brivudine n'a montré aucune efficacité antivirale *in vitro* contre l'EqAHV-1 (De Clercq 2004).

Le penciclovir a montré une efficacité antivirale comparable à l'aciclovir avec une IC_{50} allant de 6,32 à 19 μM (Wong, Maxwell, Wilkins 2010; de la Fuente, Awan, Field 1992). Sa prodrogue le famciclovir a montré une activité antivirale assez faible avec une $IC_{50} = 76,5 \mu M$, mais sa biodisponibilité orale chez le cheval est suffisante pour permettre d'obtenir une concentration plasmatique en penciclovir supérieure à l' IC_{50} de ce dernier (Wong, Maxwell, Wilkins 2010). Il serait donc intéressant de poursuivre les études sur le traitement oral des infections à l'EqAHV-1 par le famciclovir.

L'A-5021, un autre analogue de la guanosine efficace contre la plupart des herpèsvirus humains, a montré une bonne efficacité antivirale *in vitro* et *ex vivo* contre l'EqAHV-1 avec une IC_{50} allant de 1,2 à 4,4 μM (Glorieux et al. 2012; Vissani et al. 2016).

L'interféron gamma recombinant équin (reIFN- γ) a montré une activité antivirale *in vitro* modérée contre les EqAHV-1 à 4 (Sentsui et al. 2010).

Une étude a montré que des nanoparticules d'argent complexées au citrate avait permis d'inactiver l'EqAHV-1 *in vitro* (Fripiat et al. 2023).

Bien que ces molécules aient démontré une efficacité antivirale contre les EHV *in vitro*, leur efficacité et leur innocuité n'ont pas encore été évaluées *in vivo* chez le cheval. Il est donc essentiel de réaliser des études *in vivo* avant de pouvoir envisager leur utilisation en clinique.

3.1.c- (2) Les études *in vivo*

i. Aciclovir et valaciclovir

L'aciclovir possède une activité *in vitro* contre l'EqAHV-3 ($IC_{50(EQAHV-3)} = 18,9$ à $89,1 \mu M$) (Vissani et al. 2012; 2016; 2018) et contre l'EqAHV-1 ($IC_{50(EQAHV-1)} = 2$ à $98 \mu M$) (Garré, van

der Meulen, et al. 2007; Wilkins, Papich, Sweeney 2005; Azab et al. 2010; Oliveira et al. 2018). Cependant, son efficacité *in vivo* semble diminuée, cela étant dû à sa faible biodisponibilité orale et son temps de demi-vie court par administration intraveineuse chez le cheval (Bentz et al. 2006; Wong, Maxwell, Wilkins 2010). Toutefois, l'administration orale répétée d'aciclovir semble avoir un effet cumulatif et entraîner des concentrations plasmatiques plus élevées par rapport à l'administration d'une dose unique (Maxwell et al. 2008).

Le valaciclovir semble présenter une meilleure biodisponibilité que l'aciclovir chez le cheval, permettant d'atteindre des concentrations plasmatiques supérieures à l'IC₅₀ de l'aciclovir (Garré, Shebany, et al. 2007; Maxwell et al. 2008).

Une étude contrôlée par placebo portant sur 8 jeunes poneys Shetland expérimentalement infectés avec l'EqAHV-1 a montré qu'un traitement avec du valaciclovir à 40 mg/kg TID par voie orale pendant 5 à 7 jours n'avait pas permis de réduire les signes cliniques, la virémie et l'excrétion virale des poneys infectés par rapport au groupe placebo. La concentration en aciclovir dans le plasma et les sécrétions nasales était évaluée et est restée supérieure à l'IC₅₀ pendant le traitement. Il est difficile d'interpréter les résultats de cette étude étant donné le faible nombre de poneys inclus (Garré et al. 2009). Une seconde étude randomisée, en aveugle et contrôlée par placebo portant sur 18 chevaux adultes expérimentalement inoculés avec l'EqAHV-1 a étudié l'efficacité d'un traitement prophylactique (un jour avant inoculation) et d'un traitement initié 1 à 2 jours après inoculation avec du valaciclovir. Dans les deux groupes, la dose était de 27 mg/kg TID par voie orale pendant 2 jours puis 18 mg/kg BID par voie orale pendant 1 à 2 semaines. Dans les deux groupes le traitement a permis de diminuer la charge virale et les signes cliniques de façon significative comparé au groupe placebo, avec une efficacité supérieure lors du traitement prophylactique (Maxwell et al. 2017).

Plusieurs différences entre les deux études pourraient expliquer la différence de résultats, notamment les différences de sensibilité à la maladie entre les jeunes poneys et les chevaux adultes, la souche d'EqAHV-1 utilisée pour l'inoculation, la durée du traitement et la taille de l'échantillon (Maxwell et al. 2017). D'autres études, et notamment des études sur des animaux spontanément infectés, sont nécessaires afin d'établir l'efficacité d'un traitement avec du valaciclovir contre l'EqAHV-1.

Une étude prospective portant sur 6 chevaux présentant une EMPF causée par une infection spontanée par l'EqGHV-5 a évalué l'efficacité d'un traitement oral avec du valaciclovir à 30

mg/kg TID pendant 2 jours puis 20 mg/kg BID pendant 8 jours. Ce traitement n'a pas permis de diminuer la charge virale des chevaux traités (Easton-Jones et al. 2018). Un cas d'EMPF traité avec du valaciclovir par voie orale à 40 mg/kg TID pendant une semaine a été rapporté et a montré un succès du traitement, le cheval étant toujours en vie en bonne santé 2 ans après (Schwarz, Schwendenwein, van den Hoven 2013). Ce cas rapporté ne permet pas d'affirmer l'efficacité du valaciclovir contre l'EqGHV-5, cependant il serait intéressant de mener d'autres études pour évaluer l'efficacité du valaciclovir, et notamment lors d'un traitement à plus long terme.

Plusieurs études ont étudié l'efficacité d'un traitement avec du valaciclovir chez des étalons présentant un exanthème coïtal équin dû à l'EqAHV-3. Une première étude a montré qu'un traitement oral avec du valaciclovir à 27 mg/kg TID pendant 2 jours puis 18 mg/kg BID pendant 8 jours chez deux étalons naturellement infectés ne permettait pas de diminuer la sévérité ni la durée des signes cliniques (Toishi, Tsunoda, Kirisawa 2017). Une seconde étude a montré qu'un traitement oral avec du valaciclovir à 35 mg/kg TID pendant 3 jours puis 25 mg/kg BID pendant 9 jours associé à une application topique d'aciclovir sous forme de pommade sur le pénis de 3 chevaux naturellement infectés avait permis d'inhiber complètement l'excrétion du virus cinq à huit jours après le début du traitement (Toishi, Tsunoda, Kirisawa 2020). Néanmoins, il est difficile de tirer des conclusions de ces résultats étant donné l'échantillon très faible d'étalons testés, et l'absence de groupes témoins dans les deux études. De plus, la concentration et la fréquence d'application de la pommade d'aciclovir n'ont pas été décrites (Vissani, Damiani, Barrandeguy 2021).

L'aciclovir est commercialisé en médecine humaine en France sous forme de solution pour perfusion, de comprimés, de solutions buvables et de crèmes à 5%. Le valaciclovir est commercialisé sous forme de comprimés de 500 mg uniquement (ANSM 2024).

En moyenne, si l'on applique les protocoles testés par les études menées, un traitement avec du valaciclovir oral coûterait entre 400 et 700€ pour un cheval de 500 kg (en considérant que le prix de vente d'une boîte contenant 112 comprimés de 500 mg est de 86,55€).

ii. Ganciclovir et valganciclovir

Le ganciclovir possède une activité antivirale *in vitro* contre l'EqAHV-1 ($IC_{50(EQAHV-1)} = 0,13$ à $7,44 \mu M$) (Smith et al. 1983; Garré, van der Meulen, et al. 2007; Azab et al. 2010; Thieulent,

Hue, et al. 2020; Tallmadge et al. 2018; Oliveira et al. 2018), contre l'EqAHV-3 ($IC_{50(EQAHV-3)} = 0,16$ à $0,63 \mu M$) (Smith et al. 1983; Vissani et al. 2012; 2018) et contre l'EqAHV-4 ($IC_{50(EQAHV-4)} = 5,9$ à $13,7 \mu M$) (Azab et al. 2010). Le ganciclovir semble être la molécule la plus efficace pour lutter contre l'EqAHV-1 et l'EqAHV-3 à ce jour, cependant aucune étude n'a été menée pour évaluer son efficacité *in vivo*. Sa biodisponibilité est assez faible, ou nécessite des injections intra-veineuses répétées (Carmichael, Whitfield, Maxwell 2013).

Le valganciclovir possède une activité antivirale *in vitro* contre l'EqAHV-1 ($IC_{50(EQAHV-1)} = 1,7 \mu M$) (Thieulent, Hue, et al. 2020). Une étude randomisée et contrôlée par placebo portant sur 8 poneys expérimentalement infectés avec l'EqAHV-1 a montré qu'un traitement avec du valganciclovir à $6,5 \text{ mg/kg TID}$ le premier jour puis BID pendant 13 jours par voie orale n'avait montré aucun effet indésirable, et avait permis de diminuer de façon significative les signes cliniques, l'excrétion virale et la virémie chez les poneys traités comparé au groupe placebo (Thieulent et al. 2022). Cette étude est prometteuse concernant l'utilisation du valganciclovir, cependant elle n'inclut qu'un très faible nombre de poneys, il est donc nécessaire de mener d'autres études *in vivo* rigoureuses afin d'envisager l'utilisation du valganciclovir comme traitement des infections à l'EqAHV-1.

Une étude randomisée, en double-aveugle et contrôlée par placebo portant sur 20 juments expérimentalement inoculées avec l'EqAHV-3 a testé l'efficacité d'une crème contenant du valganciclovir à $0,01\%$ administrée localement sur la vulve et la zone périnéale. Plusieurs protocoles ont été mis en place : une seule application le jour de l'inoculation ; une application par jour pendant 2 jours à partir de l'inoculation ; et deux applications par jour à partir du début des signes cliniques d'exanthème coïtal (à partir du 6^{ème} jour post-inoculation pendant 13 jours). Seules les juments traitées à partir de l'apparition des signes cliniques ont montré une diminution significative de l'excrétion virale comparé aux autres groupes. La sévérité des signes cliniques a également été réduite par rapport aux autres groupes, mais de façon non significative. L'utilisation du valganciclovir en traitement des lésions d'exanthème coïtal réduirait donc le risque de contagion et de contamination de l'environnement dans les élevages de chevaux, ce qui limiterait l'impact économique de cette maladie. L'application de la crème ne nécessitant aucune expertise, les propriétaires ou les éleveurs pourraient facilement l'effectuer, ce qui serait utile pour les traitements réalisés pendant la saison de reproduction (Vissani et al. 2020; Vissani, Damiani, Barrandeguy 2021).

Le valganciclovir est commercialisé sous forme de comprimés en médecine humaine, mais aucune formulation sous forme de crème n'est autorisée en France à ce jour (ANSM 2024).

Le traitement d'un cheval de 500 kg avec du valaciclovir par voie orale coûterait environ 2 400€ si on applique le protocole de Thieulent et al. (en considérant que le prix de vente d'une boîte contenant 60 comprimés de 450 mg est de 591,13€).

iii. Cidofovir

Le cidofovir a montré une efficacité antivirale *in vitro* contre l'EqAHV-1 et l'EqAHV-3 avec des IC₅₀ de 0,03 à 24 µM et de 3,58 à 35,8 µM respectivement (Garré, van der Meulen, et al. 2007; Vissani et al. 2012; 2018).

Une étude contrôlée par placebo a testé l'efficacité d'un traitement avec le cidofovir sur des chevaux expérimentalement infectés avec l'EqAHV-1. Deux protocoles ont été testés, une administration unique de 20 mg/kg de cidofovir par voie sous-cutanée le jour de l'inoculation, et une administration en deux prises à 1 mg/kg aux jours 0 et 3 par rapport à l'inoculation. L'administration unique a permis de réduire les signes cliniques et l'excrétion nasale de façon marquée. Le deuxième protocole n'a eu aucun effet bénéfique (Gibson, Slater, Field 1992). Il est nécessaire de conduire des études sur des protocoles réalisables en pratique afin de pouvoir évaluer l'efficacité du cidofovir sur le traitement de l'infection à l'EqAHV-1.

iv. ARNsi

Deux études randomisées et contrôlées par placebo ont montré qu'un traitement avec des ARNsi ciblant deux séquences distinctes du génome de l'EqAHV-1 administrés par voie intranasale 12 heures avant puis 12 heures après inoculation de la souche virale chez 13 et 14 chevaux expérimentalement infectés par l'EqAHV-1, n'avait pas permis de diminuer la charge virale dans le plasma et dans les sécrétions nasales des chevaux, ni les signes cliniques associées à l'EqAHV-1 (Brosnahan et al. 2010; Perkins et al. 2013). Dans une des deux études, le traitement a permis de réduire le nombre d'euthanasies liées aux signes neurologiques (Brosnahan et al. 2010).

v. *Parapoxvirus ovis* inactivé

Un immunomodulateur utilisé chez les chevaux fondé sur le *Parapoxvirus ovis* inactivé (Zylexis®) a été testé dans une étude randomisée et contrôlée par placebo portant sur 23 chevaux expérimentalement inoculés avec l'EqAHV-1 et infectés par contact. Les chevaux ont également développé une surinfection à *Streptococcus equi*. Le traitement administré par voie intra-musculaire aux jours -2, 0 et 7 par rapport à l'inoculation a permis de diminuer l'excrétion virale et les signes cliniques associés à EqAHV-1 et à *Streptococcus equi* (Ons et al. 2014). Les résultats de cette étude ne permettent pas vraiment de conclure quant à l'efficacité du Zylexis® étant donné le faible échantillon de chevaux utilisé.

vi. Interféron humain alpha-2a

Une étude randomisée, en aveugle et contrôlée par placebo a testé l'efficacité d'un traitement avec l'interféron humain alpha-2a (huIFN- α 2a) chez 18 chevaux de 5 à 7 mois expérimentalement inoculés avec l'EqAHV-1. Les chevaux traités ont reçu 0,22 ou 2,2 U/kg SID à partir de deux jours avant l'inoculation pendant quatre jours. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe contrôle et les groupes traités concernant les signes cliniques et la charge virale (Seahorn et al. 1990).

vii. Extraits de plantes

Un traitement prophylactique avec un mélange de plantes aux vertus immunomodulatrices (extrait de *Withania somnifera*, *Ocimum sanctum*, *Embllica officinale* et *Tinospora cardifoliaa*) à 25 mg/kg SID pendant 30 jours par voie orale a été testé lors d'une étude randomisée et contrôlée par placebo portant sur des chevaux expérimentalement infectés avec l'EqAHV-1 et n'a montré aucun bénéfice sur l'apparition ou la gravité des signes cliniques et sur la charge virale (Verma, Tewari, Yadav 1999).

viii. Héparine

Une étude rétrospective a évalué l'efficacité d'un traitement métaphylactique avec de l'héparine à 25 000 UI par voie sous-cutanée BID pendant 3 jours lors d'une épidémie de myéloencéphalopathie due à l'EqAHV-1 (EHM). L'hypothèse émise était que l'héparine bloque l'entrée du virus dans les cellules, et donc son utilisation permettrait de réduire l'incidence et la gravité d'EHM. 30 chevaux ont reçu le traitement, tandis que 31 n'ont reçu

aucun traitement. L'incidence d'EHM était réduite dans le groupe traité comparé au groupe non traité. Cette étude est prometteuse concernant la prévention de signes neurologiques causés par l'EqAHV-1 par l'héparine, cependant il est nécessaire de conduire d'autres études rigoureuses afin d'évaluer son efficacité sur les autres signes cliniques et sur la charge virale lors d'infections spontanées (Walter et al. 2016).

3.1.c- (3) Association de molécules

Des interactions synergiques entre le valganciclovir et la décitabine *in vitro* suggèrent qu'une combinaison de ces médicaments pourrait être plus efficace qu'une monothérapie (Thieulent, Hue, et al. 2020).

L'association d'un inhibiteur de l'histone déméthylase (déméthylase 1 lysine-spécifique) et de ganciclovir a montré une synergie antivirale *in vitro* contre l'EqAHV-1 dans des cellules rénales fœtales équines, mais n'ont eu aucun impact lors de la même épreuve sur des leucocytes équins (Tallmadge et al. 2018).

Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces associations de molécules *in vivo* et pour explorer leur potentiel en tant que traitements antiviraux pour les infections à l'EqAHV-1 chez les chevaux.

3.1.d- Conclusion sur les molécules antivirales utilisables lors d'infections par un EHV

À ce jour, les résultats des quelques études réalisées ne permettent pas de confirmer l'efficacité des molécules testées contre les différents EHV.

- Le valganciclovir sous forme de crème semble efficace contre l'EqAHV-3 et pourrait réduire l'impact économique de l'exanthème coïtal dans l'élevage équin, mais cette formulation n'est pas disponible en France.
- Le valaciclovir et le valganciclovir ont montré des résultats prometteurs contre l'EqAHV-1 et l'EqAHV-3 lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Cependant, l'utilisation de formulations humaines entraîne des coûts exorbitants en raison du poids des chevaux.

3.2- Sarcoïdose équine

Le sarcoïde équin est la tumeur cutanée la plus fréquente mondialement chez les équidés. Elle est diagnostiquée dans 46% des échantillons de biopsie cutanée néoplasique équine (Offer,

Dixon, Sutton 2024). Elle est associée à l'infection par un papillomavirus bovin (BPV) de type 1 ou 2 (Chambers et al. 2003). C'est une tumeur agressive localement mais non métastasante. Elle a pourtant un impact significatif sur le bien-être et la durée de vie des équidés touchés étant donné la probabilité d'ulcération et/ou d'infections secondaire (Ogłuszka et al. 2021; Offer, Dixon, Sutton 2024).

3.2.a- Caractéristiques du virus

Les papillomavirus bovins de type 1 et 2 (BPV1 et BPV2) appartiennent à la famille des *Papillomaviridae* et au genre *Deltapapillomavirus*. Ils sont couramment définis comme des fibropapillomavirus (Nasir, Campo 2008). Ce sont des petits virus non enveloppés à ADN double brin circulaire, mesurant environ 60 nm. Le génome mesure environ 7,9 kb, il est complexé à des histones cellulaires et l'ensemble est contenu dans une capsidie icosaédrique (Figure 21) (Chambers et al. 2003).

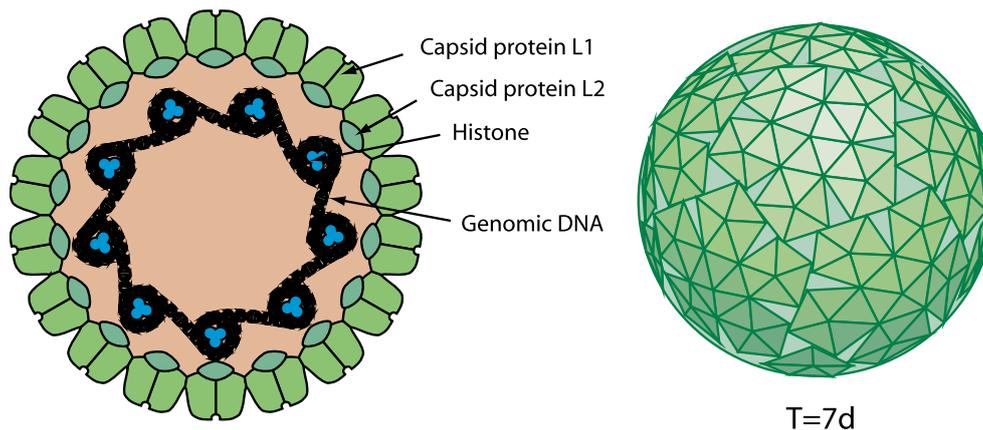


Figure 20: Schéma d'un virion de Papillomaviridae (ViralZone 2024). Capsid protein = protéine de capsidie ; genomic DNA = ADN génomique.

Le génome est séparé en trois régions principales (Figure 22). La région précoce (« early region ») code pour les protéines non structurales : les protéines transformatrices et oncogènes E5, E6 et E7 et les protéines régulatrices de la réplication et de la transcription E1 et E2. La région tardive (« late region ») code pour les protéines structurales L1 et L2. Celles-ci jouent un rôle dans l'infection et l'immunogénicité du virion. Les deux régions codantes sont séparées par une région non codante appelée longue région de contrôle (LCR) qui contient les éléments régulateurs de la réplication et de la transcription de l'ADN viral (Chambers et al. 2003; Nasir, Campo 2008).

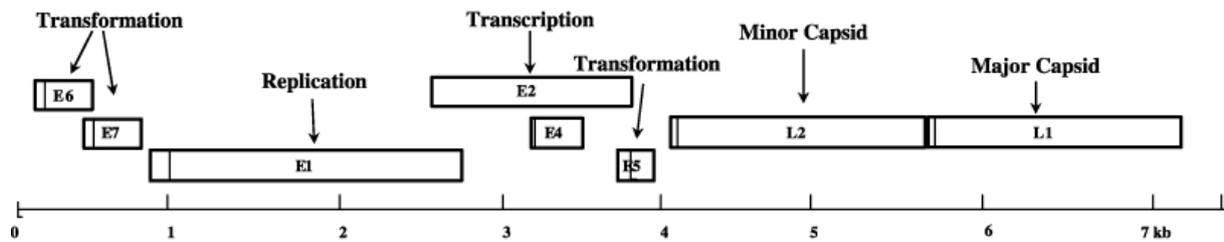


Figure 21: Organisation du génome des BPV-1 et BPV-2 (Nasir, Campo 2008). Les ORFs sont représentés par les rectangles. Le LCR n'est pas représenté sur ce diagramme.

Un certain nombre de facteurs de la transcription interagissent avec le LCR, dont la protéine E2 et des facteurs cellulaires, et lorsque l'équilibre entre les facteurs est déstabilisé, la transcription et donc l'expression des protéines virales augmente et résulte en une transformation de la cellule en un état néoplasique (Nasir, Campo 2008).

3.2.b- La maladie

Le sarcoïde peut être défini comme une tumeur cutanée bénigne, fibroblastique et localement agressive (Ragland Iii, Keown, Spencer 1970; Nasir, Campo 2008).

La pathogénèse des sarcoïdes n'a pas été entièrement élucidée, toutefois de nombreux rapports montrent que les BPV-1 et 2 sont impliqués dans cette pathogénèse, la majorité des tumeurs hébergeant de l'ADN épisomal, c'est-à-dire non intégré dans le génome cellulaire. Il a été prouvé que la protéine virale E5 inhibe le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Chez les bovins, les fibropapillomes causés par le BPV régressent généralement spontanément. En revanche, chez les chevaux, cette régression spontanée ne se produit pas, probablement parce qu'ils ne développent pas de réponse immunitaire efficace contre l'infection par le BPV (Nasir, Campo 2008; Ogłuszka et al. 2021).

Le BPV semble d'abord infecter les kératinocytes lors de stades précoces ou de formes latentes, puis du matériel viral migrerait vers le derme pour aboutir à l'infection des fibroblastes sous-épidermiques, cette dernière étape n'étant observée qu'au sein des formes avancées de sarcoïdes (Haspeslagh et al. 2017; Bogaert et al. 2010).

La transmission du virus semble s'effectuer par contact direct entre les équidés (Nasir, Campo 2008), ou via certaines espèces de mouches vectrices du virus (Finlay et al. 2009). Il n'existe pas d'âge ou de sexe prédisposant à l'apparition de sarcoïdes, cependant une prédisposition génétique et héréditaire chez certains chevaux serait liée à la race (plus fréquent chez les Quarter

Horses), et à certains haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité équin (Nasir, Campo 2008; Ogłuszka et al. 2021).

Les sarcoïdes peuvent se développer n'importe où sur le corps du cheval, toutefois certains sites sont plus fréquemment touchés que d'autres, et notamment des sites cutanés exposés à des traumatismes ou des lésions cutanées (régions soumises au frottement du harnachement, tête, extrémité des membres, abdomen ventral, face intérieure des cuisses) (Nasir, Campo 2008; Hollis 2023).

Six types cliniques de tumeurs sont reconnus. La forme occulte se présente comme une zone circulaire glabre de la peau ; la forme verruqueuse a un aspect de verrues comme son nom l'indique ; la forme fibroblastique se présente comme une masse charnue ulcérée ; la forme nodulaire consiste en une masse ferme sous la peau ; la forme mixte présente une combinaison des caractéristiques des formes nodulaires, fibroblastiques et verruqueuses. La sixième forme est appelée « sarcoïde malin », elle peut présenter une infiltration plus étendue notamment des nœuds lymphatiques. Un même individu peut présenter plusieurs types de lésions, et généralement un cheval qui présente une lésion de sarcoïde en présente d'autres, ou va en développer d'autres (Knottenbelt 2005). Les lésions de sarcoïde peuvent rester quiescentes pendant plusieurs années, mais peuvent également passer de formes bénignes (occultes et verruqueuses) à des formes plus avancées (fibroblastiques et malines), notamment à la suite d'un traumatisme (Nasir, Campo 2008).

Les BPV sont capables d'établir une infection latente chez l'hôte, et semble établir cette latence dans les épithéliums sains des animaux infectés. La réactivation du virus a lieu lors de traumatismes de la peau qui produisent une inflammation et une prolifération cellulaire, ce qui mène à la formation de sarcoïdes (Nasir, Campo 2008).

Il existe de nombreuses options thérapeutiques pour le traitement des sarcoïdes incluant des thérapies chirurgicales, des chimiothérapies, des immunothérapies, des thérapies géniques, des radiothérapies et d'autres. Aucune étude ne montre qu'un traitement est universellement plus approprié qu'un autre, et la plupart présentent des taux de récurrences qui restent assez élevés. De nombreuses options sont disponibles, qui varient en fonction de la localisation et du type de sarcoïde, de l'accessibilité du traitement et des contraintes financières. Beaucoup d'entre elles sont coûteuses et prennent du temps, et certaines ont des implications supplémentaires en termes de santé et de sécurité. Il est donc essentiel de prendre en compte tous les facteurs pertinents

relatifs au patient, au propriétaire et à la lésion afin de prendre la meilleure décision possible pour le cas en question (Hollis 2024; Offer, Dixon, Sutton 2024).

3.2.c- Les antiviraux

i. Imiquimod

Bien que le mécanisme d'action précis de l'imiquimod ne soit pas encore entièrement élucidé, son efficacité antivirale et antitumorale suscite un réel intérêt pour son utilisation dans le traitement des sarcoïdes équins (Nogueira et al. 2006).

Une première étude prospective portant sur 15 sarcoïdes de formes différentes chez 15 chevaux a évalué l'efficacité d'un traitement avec de l'imiquimod sous forme de crème à 5% appliquée 3 fois par semaine jusqu'à la régression complète ou pendant 32 semaines, selon le cas qui se produisait en premier. 12 sarcoïdes (80%) ont montré une réduction de taille de 75% ou plus, et 9 ont régressé complètement en 8 à 32 semaines. Les principaux effets indésirables observés sont une alopecie, un érythème, une exsudation, une érosion et une dépigmentation, qui sont limités à la zone de la tumeur ou à la peau adjacente. Ces signes surviennent surtout lors des deux premières semaines et disparaissent un mois environ après l'arrêt du traitement (Nogueira et al. 2006).

Une étude rétrospective a évalué l'efficacité d'un traitement avec de l'imiquimod sous forme de crème à 5% appliquée 3 fois par semaine jusqu'à la régression complète de la tumeur, sur 61 sarcoïdes de formes occultes et verruqueuses, et a observé un taux de régression complète pendant au moins 6 mois de 72% (Haspeslagh, Vlaminck, Martens 2016).

Une étude prospective contrôlée par placebo a évalué l'efficacité de ce même protocole chez 25 chevaux présentant 164 sarcoïdes de formes différentes. 45 sarcoïdes ont reçu de l'imiquimod sous forme de crème à 5% 3 fois par semaine pendant 4 à 45 semaines. 84,4% des sarcoïdes ont montré une rémission complète (contre 1,9% des sarcoïdes non traités), une récurrence n'a été observée que dans 7,4% des cas. Les effets indésirables observés ont été les mêmes que dans l'étude de Nogueira et al (Pettersson et al. 2020).

L'utilisation de l'imiquimod pour le traitement de sarcoïdes équins de différentes formes est donc très intéressante et peut être associée à un traitement chirurgical ou non. L'imiquimod est commercialisé en France en médecine humaine sous forme de crème à 5% vendue en sachets (Aldara®) (ANSM 2024).

Si on considère qu'une application nécessite un sachet, l'application d'Aldara® trois fois par semaine pendant 16 à 45 semaines sur un seul sarcoïde coûterait entre 200 et 570€, en considérant que le prix de vente d'une boîte de 12 sachets contenant 250 mg d'imiquimod est de 50,53€.

ii. Aciclovir

Le BPV ne synthétise pas la thymidine kinase nécessaire à l'activation de l'aciclovir, pour autant un effet antiprolifératif accru de l'aciclovir a été observé *ex vivo* dans des lignées cellulaires fibroblastiques équine infectées par le BPV par rapport à des cellules non infectées par le virus, suggérant une interaction de l'aciclovir avec les cellules infectées. Une hypothèse est que les thymidine kinases cellulaires activent l'effet antiviral de l'aciclovir avec une moindre efficacité, néanmoins cela n'a pas été prouvé (Stadler et al. 2011; Hollis 2024).

La perméabilité de l'aciclovir à travers une peau atteinte de sarcoïde est inférieure par rapport à une peau saine, mais suffisante pour atteindre les tissus profonds du derme (Haspeslagh et al. 2016).

Une étude a évalué l'efficacité d'un traitement avec de l'aciclovir sous forme de crème à 5% appliquée une fois par jour sur des sarcoïdes chez 22 chevaux portant un ou plusieurs sarcoïdes de types différents (occultes, nodulaires, mixtes et verruqueux). En tout, 47 sarcoïdes ont reçu le traitement, quatre d'entre eux ont été excisés chirurgicalement avant le début du traitement. 68% des lésions ont régressé complètement en 2 à 10 mois de traitement. Les 32% restant ont régressé de manière non complète (Stadler et al. 2011). Une étude rétrospective a évalué l'efficacité d'un traitement avec de l'aciclovir sous forme de crème à 5% appliquée 2 fois par jour sur 62 sarcoïdes de formes occultes et verruqueuses, et a observé un taux de régression complète pendant au moins 6 mois de 53%. Le taux de succès des sarcoïdes traités avec de l'aciclovir et de ceux traités avec de l'imiquimod n'étaient pas significativement différents (Haspeslagh, Vlaminck, Martens 2016).

Une dernière étude en double-aveugle et contrôlée par placebo a testé l'efficacité de l'application de la crème contenant 5% d'aciclovir BID pendant 6 mois sur 24 sarcoïdes occultes et verruqueux et n'a montré aucune amélioration significative par rapport au groupe placebo. La différence de résultats avec les études précédentes pourrait être expliquée soit par le faible nombre de sarcoïdes étudiés, soit à la durée du traitement plus courte comparé aux études précédentes. Etant donné que la verrucosité des sarcoïdes a diminué dans les deux groupes, et que la charge virale n'a pas été mesurée, les auteurs émettent l'hypothèse que la

simple application de crème aurait permis de prévenir la formation d'une couche verruqueuse par hydratation de la peau. Cette hypothèse pourrait être testée par l'inclusion d'un groupe non traité lors d'une prochaine étude (Haspesslagh et al. 2017).

L'aciclovir semble présenter un intérêt dans le traitement des sarcoïdes équinés causés par le BPV, néanmoins d'autres études contrôlées et portant sur des plus grands échantillons de chevaux sont nécessaires pour confirmer son efficacité.

L'aciclovir est commercialisé en médecine humaine en France sous forme de crème à 5% (ANSM 2024).

iii. *Sanguinaria canadensis* et chlorure de zinc

Un mélange d'extrait de *Sanguinaria canadensis* (Sanguinaire du Canada) et de chlorure de zinc sous forme de pommade (Xxterra®) a été testé pour le traitement de sarcoïdes équinés. La sanguinarine, un alcaloïde présent dans l'extrait de plante possède une activité antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire, antiplaquettaire et inhibitrice de l'angiogenèse (Pettersson et al. 2020). Elle induit également l'apoptose de cellules tumorales contenant des séquences du papillomavirus humain 18 (Chang et al. 2007). Son utilisation pour le traitement de sarcoïdes équinés pourrait donc s'avérer intéressante. Une étude prospective contrôlée par placebo a évalué l'efficacité de cette pommade sur 16 sarcoïdes de formes différentes. Les sarcoïdes ont reçu la pommade tous les jours pendant 6 jours puis tous les 4 jours pendant 4 à 38 semaines. 75% des sarcoïdes ont montré une rémission complète (contre 1,9% des sarcoïdes non traités) et une récurrence a été observée dans 21,4% des cas. Les effets indésirables observés ont été les mêmes que ceux causés par l'application d'imiquimod (Pettersson et al. 2020).

Cette pommade est prometteuse pour le traitement de sarcoïdes équinés, mais nécessite d'autres études portant sur des plus grands échantillons afin de confirmer son efficacité.

Une pommade contenant des extraits de *Sanguinaria canadensis* et du chlorure de zinc est commercialisée par Audevard (Audevard RedBalm®) en médecine vétérinaire en France et est indiquée pour le traitement des sarcoïdes équinés.

3.2.d- Conclusion sur les molécules antivirales utilisables lors d'infections par le BPV

À ce jour, l'Aldara® est largement prescrit par les vétérinaires équinés, soit en monothérapie, soit en complément de traitements chirurgicaux ou chimiothérapeutiques. L'utilisation de l'aciclovir et des extraits de *Sanguinaria canadensis* s'avère également prometteuse, bien que des études cliniques supplémentaires soient nécessaires pour confirmer leur efficacité.

3.3- Conclusion sur les antiviraux utilisables en médecine équine

Malgré le peu d'attention accordée à la recherche en médecine antivirale équine, certaines options thérapeutiques issues de la médecine humaine sont actuellement disponibles en France pour traiter les viroses mentionnées. Toutefois, les études se concentrent sur un nombre restreint de virus pathogènes équins, alors que des affections comme la grippe équine, l'artérite virale équine ou l'anémie infectieuse équine posent d'importants défis sanitaires et économiques à l'industrie équine. De plus, l'émergence de zoonoses telles que la fièvre de West Nile devrait susciter davantage d'inquiétudes et inciter à intensifier les recherches sur les traitements potentiels.

4. Conclusion sur l'utilisation des antiviraux en médecine vétérinaire

En dépit de la gravité que représentent de nombreuses maladies virales en médecine vétérinaire, les options thérapeutiques disponibles restent extrêmement limitées. La prise en charge repose encore majoritairement sur des traitements symptomatiques et de soutien, faute de traitements antiviraux spécifiques.

Les molécules autorisées, telles que l'interféron-oméga, ou celles empruntées à la médecine humaine, sont souvent associées à des coûts élevés, en raison du prix de vente des produits, de la durée des traitements, ou encore du poids important des animaux, notamment dans le cas des équidés. Ces contraintes financières constituent souvent un frein majeur pour les propriétaires.

Toutefois, certaines molécules expérimentales ou issues de la médecine humaine présentent des résultats encourageants, en particulier chez le chat pour traiter l'herpèsvirus félin et le virus de la PIF. Par exemple, l'autorisation récente du remdésivir pour le traitement de la PIF apporte un espoir considérable dans la lutte contre les maladies virales en médecine vétérinaire. Bien que cette avancée comble partiellement le fossé thérapeutique qui persiste dans ce domaine, il reste nécessaire de continuer les recherches.

L'utilisation de thérapies combinant des molécules synergiques aux mécanismes d'action différents (cART, cACT) est couramment pratiquée en médecine humaine, constituant le *gold-standard* en matière de traitement antirétroviral. Il serait pertinent d'encourager la recherche sur les combinaisons de molécules en médecine vétérinaire, car cela permettrait non seulement de limiter l'émergence de résistances, mais également de potentialiser les effets thérapeutiques tout en atténuant les effets indésirables de certaines substances.

Ainsi, la poursuite des travaux sur les antiviraux spécifiques, la diversification des molécules testées et la recherche de solutions accessibles financièrement sont des pistes prioritaires pour répondre aux besoins croissants de la santé animale.

III. Limites et difficultés d'utilisation des molécules antivirales en médecine vétérinaire

La recherche antivirale en médecine vétérinaire fait face à de nombreux défis, bien que les avancées dans ce domaine aient révolutionné la médecine humaine depuis plusieurs décennies. Alors que l'on compte aujourd'hui des dizaines de molécules antivirales autorisées pour l'usage humain, la médecine vétérinaire peine à suivre cette évolution, se trouvant confrontée à des obstacles scientifiques, économiques et réglementaires.

Les premières études portant sur la recherche antivirale sont relativement récentes, et la première molécule antivirale approuvée pour une utilisation en médecine humaine fut l'idoxuridine en 1963, d'abord utilisée comme anticancéreux, puis comme antiviral contre l'herpes simplex virus et contre le virus de la vaccine (Herrmann 1961). Suite à cette découverte, la recherche antivirale progresse lentement jusqu'à l'identification du VIH, responsable du SIDA, au début des années 80, qui donne à la recherche antivirale un nouvel essor (De Clercq 2009). En 2016, 90 molécules antivirales sont autorisées en médecine humaine, dont 41 pour lutter contre le VIH (De Clercq, Li 2016). Pour autant, la recherche antivirale en médecine vétérinaire reste en deçà et il n'existe à ce jour en France que l'interféron oméga recombinant félin qui possède une AMM vétérinaire pour une indication antivirale.

Plusieurs raisons sont à l'origine de ce manque d'évolution dans la recherche de molécules antivirales vétérinaires. Tout d'abord, le développement de molécules antivirales demande de nombreuses années de travail et un investissement économique très important pour un taux de réussite souvent très faible, ce qui a tendance à freiner les groupes pharmaceutiques qui s'intéressent aux industries dont ils peuvent tirer plus de profit, comme la médecine humaine (Réda, Kaufmann, Delahaye-Duriez 2020). La vaccination, quant à elle, retient davantage l'attention des groupes pharmaceutiques, le marché international des vaccins vétérinaires étant évalué à 10 milliards de dollars en 2021. Avec l'augmentation rapide des ventes de vaccins vétérinaires dans un contexte de prévalence accrue des maladies animales, le marché global devrait atteindre une valeur d'environ 14,1 milliards de dollars d'ici 2026 (Ganapathy, Parthiban 2023).

Dans un souci d'économie de temps et de ressources, de nombreux chercheurs entreprennent des études sur des molécules dont l'activité antivirale est déjà établie contre des virus humains, en formulant l'hypothèse que cette activité pourrait s'étendre à des virus homologues, tels que l'HSV et le FeAHV, ou encore le VIH et le FIV. Cependant, la spécificité du lien entre un virus et son hôte est telle que certaines molécules prometteuses chez une espèce peuvent se révéler

totalemment inefficaces chez une autre. De plus, les rares molécules antivirales à large spectre d'action sont souvent cytotoxiques pour les espèces cibles (Quentin-Froignant 2021). La ribavirine en est un exemple marquant : bien qu'elle inhibe de nombreux virus à ADN et ARN (Snell 2001), sa forte cytotoxicité chez le chat a empêché son autorisation en médecine vétérinaire (Weiss, Cox, Boudreaux 1993).

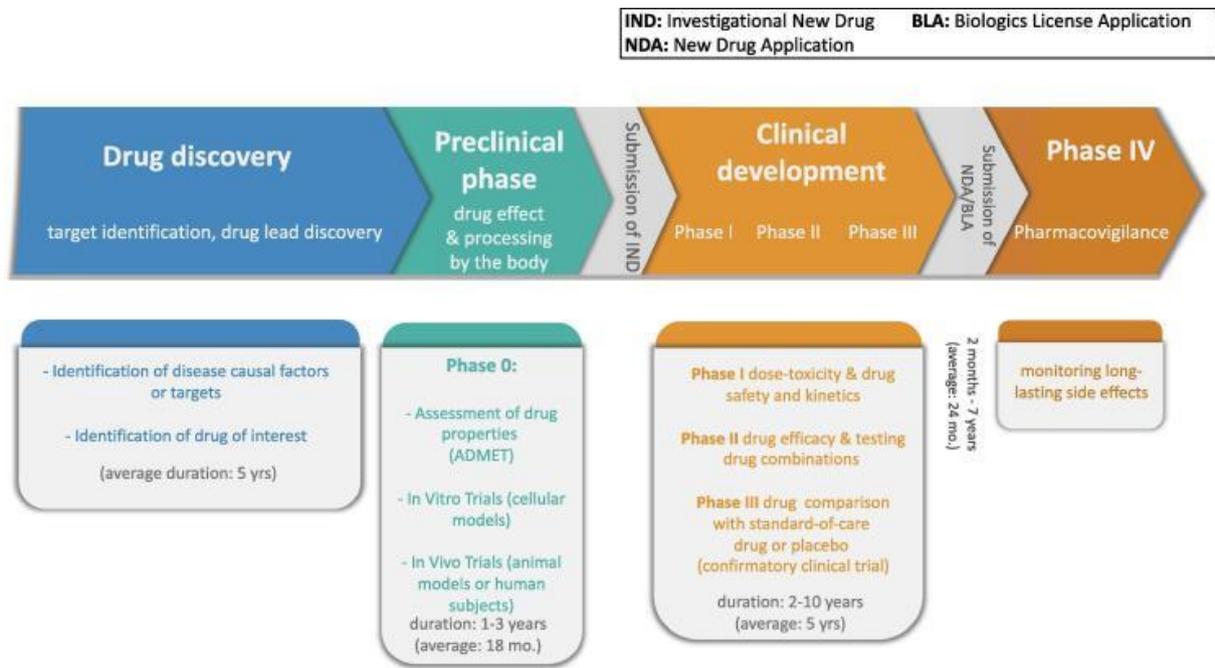


Figure 22 : Etapes du développement de molécules antivirales en médecine humaine (Réda, Kaufmann, Delahaye-Duriez, 2020)

Comme évoqué précédemment, un médicament antiviral doit être à la fois efficace contre le virus ciblé, et sans danger pour l'individu traité. En raison de ces exigences réglementaires, le développement d'un nouveau médicament prend en moyenne une à deux décennies (Majumder, Minko 2021). Pour répondre à ces exigences, la molécule doit subir de nombreuses étapes rigoureuses et méthodiques (Figure 23), tout d'abord pour tester son efficacité *in vitro* (phase 0), puis son innocuité et sa pharmacocinétique *in vivo* chez des animaux sains (phase 0-I), puis son efficacité contrôlée par placebo chez des animaux expérimentalement inoculés (phase II), et enfin, son efficacité contrôlée dans des conditions cliniques chez des animaux spontanément infectés et appartenant à des propriétaires (phase III) (Thomasy, Maggs 2016; Réda, Kaufmann, Delahaye-Duriez 2020).

Les phases de découverte de médicaments et d'études précliniques (phase 0) sont des phases qui demandent une technicité et un investissement économique importants. De nombreuses études de criblages *in vitro* portent sur plusieurs centaines de molécules et n'aboutissent généralement qu'à une dizaine (ou moins) de molécules présentant une potentielle efficacité

(Quentin-Froignant 2021; Thieulent, Fortier, et al. 2020). La plupart des échecs surviennent au cours des essais cliniques de la phase I à la phase III. La faible efficacité et la toxicité sont les principaux facteurs d'abandon des molécules (Kola, Landis 2004).

Certains auteurs suggèrent qu'une évaluation intermédiaire entre les études *in vitro* et *in vivo* pourrait être les études *ex vivo*, c'est-à-dire sur des modèles d'explants. Ces modèles sont constitués de différents types de cellules et conservent l'architecture tridimensionnelle. Ils sont censés reproduire l'hétérogénéité et l'architecture cellulaires *in vivo* de façon plus fidèle que les monocultures bidimensionnelles utilisées *in vitro*, et à ce titre, ils seraient de meilleurs prédicteurs de l'efficacité *in vivo* des médicaments (Pennington et al. 2016).

Une étude a évalué les biais existant dans les études portant sur la recherche de traitements antiviraux contre l'EqAHV-1, ce qui s'applique tout à fait à toutes les autres études portant sur la recherche de traitements antiviraux. La plupart des études présentent en effet des biais importants, qui peuvent être dus à un échantillon d'animaux trop petit, à une répartition non aléatoire des animaux dans les groupes testés, à un possible défaut d'objectivité des évaluateurs des résultats cliniques, ou encore aux conflits d'intérêt que peut représenter le fait d'être sponsorisé par un groupe pharmaceutique (Goehring et al. 2024). Les études rétrospectives présentent de nombreux biais, souvent dus à l'hétérogénéité des cas en ce qui concerne l'historique médical et vaccinal, le diagnostic de l'infection virale et les protocoles de traitement mis en place. Coggins et al. soulignent également que le recrutement des cas peut être biaisé par la résolution de la maladie, une issue favorable étant plus susceptible d'inciter les propriétaires à participer à l'étude (Coggins et al. 2023).

En effet, une des difficultés les plus prépondérantes dans les études sur les molécules antivirales en médecine vétérinaire est l'hétérogénéité existante entre elles. Pour chaque molécule, les différentes études ne sont pas standardisées ce qui crée des difficultés d'interprétation des résultats. Notamment, la plupart des études utilisent des protocoles différents sur des petits groupes d'animaux. Il est donc difficile de connaître l'impact réel de chaque protocole. Par ailleurs, de nombreuses études ne comportent pas de groupe contrôle, que ce soit un groupe placebo, un groupe qui reçoit un traitement symptomatique ou un groupe qui ne reçoit aucun traitement. L'absence de groupe contrôle limite considérablement la possibilité de conclure sur l'efficacité d'une molécule antivirale (Goehring et al. 2024). Cependant, certains auteurs s'accordent sur le fait que pour des études sur des animaux spontanément infectés et appartenant à des propriétaires, l'utilisation de la phase de pré-traitement comme contrôle est plus judicieuse qu'un groupe placebo concernant certains virus, notamment ceux capables d'infecter des

animaux de façon latente, étant donné l'impossibilité de savoir à quel stade de l'infection l'animal se situe (Gomez-Lucia et al. 2020).

Les études qui portent sur des animaux expérimentalement inoculés avec le virus ou qui sont dans des conditions environnementales contrôlées pendant toute l'étude ne reflètent pas la réalité à laquelle les vétérinaires sont confrontés en clinique et avec les propriétaires, étant donné qu'il est difficile de savoir à quel stade de l'infection se trouve l'animal et quand il a été infecté (Gomez-Lucia et al. 2020). D'ailleurs, ils sont très rarement amenés en clinique lors de la phase précoce de l'infection, or c'est pendant cette phase que les molécules antivirales sont généralement le plus efficaces, car le virus n'a pas encore eu le temps de se propager dans tout l'organisme et notamment de mettre en place une virémie, lorsqu'il en est capable (Eric C Ledbetter et al. 2022).

Hélas, de manière générale, il y a plus d'études expérimentales que d'études qui portent sur des animaux spontanément infectés (Gomez-Lucia et al. 2020). Cela est probablement dû à la difficulté d'obtenir l'autorisation des propriétaires de tester des molécules dont l'efficacité n'a pas été prouvée sur leurs animaux de compagnie. Les études sur des animaux spontanément infectés présentent d'autres difficultés qui rendent leur mise en place et l'interprétation des résultats obtenus compliquées. Par exemple, de nombreuses études portent sur des animaux dont l'infection virale est suspectée, et non confirmée par un diagnostic. L'historique médical, et notamment vaccinal des animaux, est souvent mal connu. Par ailleurs, la mise en place de groupes placebo/sans traitement chez des animaux appartenant à des propriétaires est éthiquement controversée étant donné ce que cela réserve à l'animal en question, et l'attente des propriétaires en termes de traitement pour leur animal de compagnie (Gomez-Lucia et al. 2020). Il est également nécessaire d'inclure dans les études une surveillance post-traitement qui peut être très longue, afin d'évaluer la survenue de récurrences de phases cliniques, en particulier pour les virus qui persistent dans l'organisme après la première infection. Cette phase de surveillance est assez contraignante à mettre en place autant pour le vétérinaire que pour les propriétaires qui doivent effectuer un suivi rigoureux. A titre d'exemple, une longue période d'évaluation et de contrôle est nécessaire pour les thérapies antirétrovirales combinées chez le chat, comme c'est le cas pour le traitement des personnes infectées par le VIH. Ce suivi présente des difficultés pour les vétérinaires en raison des techniques complexes pour le suivi de l'évolution de la maladie : cytométrie de flux pour le calcul du rapport CD4+/CD8+, PCR quantitative ou en temps réel pour quantifier les charges virales, et analyses électrophysiologiques détaillées pour mesurer les potentiels évoqués (Gómez et al. 2012).

La dernière étape nécessaire pour pouvoir commercialiser une molécule antivirale est l'obtention d'une AMM. L'obtention d'une AMM est fondée sur l'examen de la balance bénéfice/risque du produit. Elle requiert la présentation d'un dossier qui regroupe les données concernant son efficacité et son innocuité, collectées au cours des essais précliniques et cliniques que nous venons d'évoquer, et des données portant sur la qualité chimique ou biologique du produit et des procédés de fabrication, dossier présenté par un laboratoire pharmaceutique à l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) (*Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)* 2018).

Conformément à l'article 112 du règlement européen 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires, dans le cadre du dispositif dit de la cascade thérapeutique, le vétérinaire peut prescrire, si aucun médicament avec AMM pour l'espèce et l'indication n'est disponible, un médicament commercialisé en Europe avec une AMM pour une utilisation chez la même espèce ou chez une autre espèce animale, pour la même indication ou pour une autre indication ; puis le cas échéant, un médicament à usage humain autorisé en France ; puis un médicament vétérinaire en préparation extemporanée conforme aux termes d'une ordonnance vétérinaire (*Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)* 2018). Etant donné l'absence de formulations possédant une AMM vétérinaire, excepté l'interféron-oméga, toutes les molécules antivirales utilisées aujourd'hui en médecine vétérinaire sont utilisées dans le cadre de la cascade.

La formulation de GS-441524 commercialisée depuis peu ne nécessite pas d'AMM car c'est une préparation magistrale extemporanée à usage vétérinaire. Actuellement, la préparation peut être réalisée par une pharmacie d'officine, qui elle-même respecte les règles de bonnes pratiques de préparation (BPP). La préparation ne peut être délivrée que sur ordonnance. Les pharmacies qui la produisent peuvent la fournir directement aux propriétaires, s'ils sont munis de cette ordonnance, ou directement aux vétérinaires. Le vétérinaire ne peut pas la stocker, hormis pour l'administrer dans le cadre d'une consultation ou d'une hospitalisation. Par ailleurs, il ne peut la délivrer qu'à un animal vu en consultation (ANSES 2024b).

Conformément à l'article premier du règlement d'exécution européen 2022/1255, une liste d'antimicrobiens a été établie qui stipule que ces molécules sont exclusivement réservées à l'usage humain afin de lutter contre la résistance aux antimicrobiens et à promouvoir une

utilisation plus prudente et responsable des médicaments antimicrobiens chez les animaux. Cette liste contient plusieurs molécules antivirales qui ont fait l'objet de recherches vétérinaires et sur lesquelles nous nous sommes penchées dans ce manuscrit, comme le favipiravir, le molnupiravir, le nitazoxanide, l'oseltamivir et la ribavirine. Ces molécules ne peuvent donc pas être utilisées dans le cadre de la cascade (*Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) 2022*).

Très récemment, un second règlement d'exécution relatif aux antimicrobiens dont l'usage est interdit ou restreint dans le cadre d'une utilisation hors AMM a été publié, qui permet d'utiliser certains de ces antimicrobiens dans des conditions d'utilisation précises. Ce règlement interdit l'utilisation du remdésivir en médecine vétérinaire à compter du 8 août 2026, sauf pour le traitement de la péritonite infectieuse féline (*Règlement d'exécution (UE) 2024/1973 de la Commission du 18 juillet 2024 établissant une liste des antimicrobiens qui ne doivent pas être utilisés conformément aux articles 112 et 113 du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil ou qui ne peuvent être utilisés conformément auxdits articles que sous certaines conditions 2024*).

Six ans se sont écoulés entre la première étude démontrant l'efficacité antivirale *in vitro* du GS-441524 (Murphy et al. 2018) et l'autorisation de la mise à disposition par les pharmacies d'une préparation magistrale de GS-441524. Pendant ce temps, l'ANMV et le Comité de suivi des médicaments vétérinaires (CSMV) se sont activement penchés sur la problématique du déficit thérapeutique lié à la PIF, travaillant afin que l'utilisation du remdésivir ne soit pas exclue en médecine vétérinaire (ANSES 2024b; La Dépêche Vétérinaire 2024a)

Les exemples du GS-441524 et du remdésivir, parmi les points précédemment évoqués, illustrent bien les difficultés rencontrées par la médecine vétérinaire dans l'obtention des autorisations pour de nouveaux traitements antiviraux. Or, cette autorisation s'avérerait indispensable, compte tenu de la prévalence élevée des infections virales chez les animaux et du déficit thérapeutique actuel face aux maladies virales.

Conclusion

La recherche antivirale en médecine vétérinaire demeure encore très en deçà comparée à celle de la médecine humaine, où des avancées significatives ont été réalisées depuis les premières études il y a bientôt un siècle. Bien que quelques molécules antivirales soient aujourd'hui disponibles pour des applications vétérinaires, qu'elles possèdent une AMM vétérinaire comme l'interféron-oméga, ou qu'elles soient utilisées dans le cadre de la cascade comme les antiherpétiques et le GS-441524, la majorité des infections virales animales sont toujours traitées de manière symptomatique.

Les avancées récentes, notamment dans le traitement de maladies virales graves comme la PIF, démontrent un potentiel important. Cependant, ces progrès restent encore limités par plusieurs obstacles, principalement le manque d'intérêt des groupes pharmaceutiques pour le développement de ces traitements, ainsi que les ressources nécessaires à la réalisation d'études rigoureuses permettant d'obtenir des résultats probants. De plus, la complexité des procédures d'autorisation de commercialisation des nouvelles molécules antivirales est un frein majeur, en grande partie en raison des réglementations strictes visant à protéger prioritairement la santé humaine.

De plus, l'utilisation de molécules empruntées à la médecine humaine pour traiter certaines viroses vétérinaires pose des questions d'efficacité et de sécurité spécifiques aux différentes espèces. La nécessité de développer des solutions adaptées à la diversité des animaux traités est donc essentielle.

Pour combler le déficit thérapeutique persistant, des efforts doivent être poursuivis dans plusieurs directions : d'une part, la recherche de nouveaux antiviraux spécifiques aux animaux et, d'autre part, l'exploration de stratégies telles que les thérapies combinées, qui sont aujourd'hui largement utilisées en médecine humaine. Ces efforts devront également s'accompagner de la création de traitements accessibles, afin de répondre aux attentes croissantes des propriétaires et des professionnels de la santé animale.

En conclusion, bien que des défis importants subsistent, les perspectives pour le développement de traitements antiviraux en médecine vétérinaire s'élargissent grâce aux progrès actuels. Ces efforts ouvrent la voie à une meilleure prise en charge des maladies virales dans le domaine vétérinaire, tout en contribuant à une gestion plus efficace et durable des infections virales animales.

Bibliographie

ADDIE, D. D. et JARRETT, O., 2001. Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *The Veterinary Record*. 26 mai 2001. Vol. 148, n° 21, pp. 649-653. DOI 10.1136/vr.148.21.649.

ADDIE, Diane D., BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, HORZINEK, Marian C., HOSIE, Margaret J., LLORET, Albert, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, RADFORD, Alan D., THIRY, Etienne, TRUYEN, Uwe, MÖSTL, Karin, et EUROPEAN ADVISORY BOARD ON CAT DISEASES, 2015. Disinfectant choices in veterinary practices, shelters and households: ABCD guidelines on safe and effective disinfection for feline environments. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juillet 2015. Vol. 17, n° 7, pp. 594-605. DOI 10.1177/1098612X15588450.

AFONSO, Maria M., PINCHBECK, Gina L., SMITH, Shirley L., DALY, Janet M., GASKELL, Rosalind M., DAWSON, Susan et RADFORD, Alan D., 2017. A multi-national European cross-sectional study of feline calicivirus epidemiology, diversity and vaccine cross-reactivity. *Vaccine*. 9 mai 2017. Vol. 35, n° 20, pp. 2753-2760. DOI 10.1016/j.vaccine.2017.03.030.

ALLEN, G. P., KYDD, J. H., SLATER, J. D. et SMITH, K. C., 2004. Equid herpesvirus 1 and equid herpesvirus 4 infections. In : *Infectious diseases of livestock*. No.Ed.2. Oxford, UK : Oxford University Press. pp. 829-859. ISBN 0-19-576170-7.

ALLINDER, Marissa, TYNAN, Beth, MARTIN, Cara, FURBISH, Amelia, AUSTIN, Glenn, BARTGES, Joe et LOURENÇO, Bianca N., 2024. Uroliths composed of antiviral compound GS-441524 in 2 cats undergoing treatment for feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2024. Vol. 38, n° 1, pp. 370-374. DOI 10.1111/jvim.16954.

ALMEIDA, Patricia Holanda, MATIELO, Celso E. L., CURVELO, Lilian A., ROCCO, Rodrigo A., FELGA, Guilherme, DELLA GUARDIA, Bianca et BOTEON, Yuri L., 2021. Update on the management and treatment of viral hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 21 juin 2021. Vol. 27, n° 23, pp. 3249-3261. DOI 10.3748/wjg.v27.i23.3249.

ANAND, R., NIGHTINGALE, S. D., FISH, R. H., SMITH, T. J. et ASHTON, P., 1993. Control of cytomegalovirus retinitis using sustained release of intraocular ganciclovir. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*. février 1993. Vol. 111, n° 2, pp. 223-227. DOI 10.1001/archophth.1993.01090020077027.

ANSES, 2024a. Index des RCP. [en ligne]. 2024. [Consulté le 17 juillet 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/>

ANSES, 2024b. Péritonite infectieuse féline : prescription des préparations magistrales. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* [en ligne]. 19 septembre 2024. [Consulté le 24 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/peritonite-infectieuse-feline-prescription-des-preparations-magistrales>

ANSM, 2024. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. 2024. [Consulté le 27 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

ARAI, Maki, EARL, Donald D. et YAMAMOTO, Janet K., 2002. Is AZT/3TC therapy effective against FIV infection or immunopathogenesis? *Veterinary Immunology and Immunopathology*. mars 2002. Vol. 85, n° 3-4, pp. 189-204. DOI 10.1016/s0165-2427(01)00426-3.

ARZI, Boaz, CLARK, Kaitlin C., SUNDARAM, Ayswarya, SPRIET, Mathieu, VERSTRAETE, Frank J.M., WALKER, Naomi J, LOSCAR, Megan R., FAZEL, Nasim, MURPHY, William J., VAPNIARSKY, Natalia et BORJESSON, Dori L., 2017. Therapeutic Efficacy of Fresh, Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Feline Chronic Gingivostomatitis. *Stem Cells Translational Medicine*. 1 août 2017. Vol. 6, n° 8, pp. 1710-1722. DOI 10.1002/sctm.17-0035.

ARZI, Boaz, MILLS-KO, Emily, VERSTRAETE, Frank J.M., KOL, Amir, WALKER, Naomi J., BADGLEY, Megan R., FAZEL, Nasim, MURPHY, William J., VAPNIARSKY, Natalia et BORJESSON, Dori L., 2016. Therapeutic Efficacy of Fresh, Autologous Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Gingivostomatitis in Cats. *Stem Cells Translational Medicine*. 1 janvier 2016. Vol. 5, n° 1, pp. 75-86. DOI 10.5966/sctm.2015-0127.

ARZI, Boaz, PERALTA, Santiago, FIANI, Nadine, VAPNIARSKY, Natalia, TAECHANGAM, Nopmanee, DELATORRE, Ubaldo, CLARK, Kaitlin C., WALKER, Naomi J., LOSCAR, Megan R., LOMMER, Milinda J., FULTON, Amy, BATTIG, Jean et BORJESSON, Dori L., 2020. A multicenter experience using adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for cats with chronic, non-responsive gingivostomatitis. *Stem Cell Research & Therapy*. 13 mars 2020. Vol. 11, n° 1, pp. 115. DOI 10.1186/s13287-020-01623-9.

AZAB, Walid, TSUJIMURA, Koji, KATO, Kentaro, ARII, Jun, MORIMOTO, Tomomi, KAWAGUCHI, Yasushi, TOHYA, Yukinobu, MATSUMURA, Tomio et AKASHI, Hiroomi, 2010. Characterization of a thymidine kinase-deficient mutant of equine herpesvirus 4 and in vitro susceptibility of the virus to antiviral agents. *Antiviral Research*. 1 février 2010. Vol. 85, n° 2, pp. 389-395. DOI 10.1016/j.antiviral.2009.11.007.

BALLIN, Anne C., SCHULZ, Bianka, HELPS, Christopher, SAUTER-LOUIS, Carola, MUELLER, Ralf S. et HARTMANN, Katrin, 2014. Limited efficacy of topical recombinant feline interferon-omega for treatment of cats with acute upper respiratory viral disease. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. décembre 2014. Vol. 202, n° 3, pp. 466-470. DOI 10.1016/j.tvjl.2014.09.030.

BALZARINI, J., NAESENS, L., SLACHMUYLDERS, J., NIPHUIS, H., ROSENBERG, I., HOLÝ, A., SCHELLEKENS, H. et DE CLERCQ, E., 1991. 9-(2-Phosphonylmethoxyethyl)adenine (PMEA) effectively inhibits retrovirus replication in vitro and simian immunodeficiency virus infection in rhesus monkeys. *AIDS (London, England)*. janvier 1991. Vol. 5, n° 1, pp. 21-28. DOI 10.1097/00002030-199101000-00003.

BARRANDEGUY, Maria et THIRY, Etienne, 2012. Equine coital exanthema and its potential economic implications for the equine industry. *The Veterinary Journal*. 1 janvier 2012. Vol. 191, n° 1, pp. 35-40. DOI 10.1016/j.tvjl.2011.01.016.

BARUA, Subarna, KALTENBOECK, Bernhard, JUAN, Yen-Chen, BIRD, Richard Curtis et WANG, Chengming, 2023. Comparative Evaluation of GS-441524, Teriflunomide, Ruxolitinib, Molnupiravir, Ritonavir, and Nirmatrelvir for In Vitro Antiviral Activity against Feline Infectious Peritonitis Virus. *Veterinary Sciences*. 9 août 2023. Vol. 10, n° 8, pp. 513. DOI 10.3390/vetsci10080513.

BEAUMONT, Stephanie L., MAGGS, David J. et CLARKE, Heather E., 2003. Effects of bovine lactoferrin on in vitro replication of feline herpesvirus. *Veterinary Ophthalmology*. 2003. Vol. 6, n° 3, pp. 245-250. DOI 10.1046/j.1463-5224.2003.00301.x.

BEINEKE, A., PUFF, C., SEEHUSEN, F. et BAUMGÄRTNER, W., 2009. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 janvier 2009. Vol. 127, n° 1-2, pp. 1-18. DOI 10.1016/j.vetimm.2008.09.023.

BENTZ, Bradford G., MAXWELL, Lara K., ERKERT, Ronald S., ROYER, Christopher M., DAVIS, Michael S., MACALLISTER, Charles G. et CLARKE, Cyril R., 2006. Pharmacokinetics of acyclovir after single intravenous and oral administration to adult horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 3, pp. 589-594. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[589:poaasi]2.0.co;2.

BISSET, Leslie R., LUTZ, Hans, BÖNI, Jürg, HOFMANN-LEHMANN, Regina, LÜTHY, Ruedi et SCHÜPBACH, Jörg, 2002. Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral Research*. 1 janvier 2002. Vol. 53, n° 1, pp. 35-45. DOI 10.1016/S0166-3542(01)00190-5.

BOESCH, Andrea, CATTORI, Valentino, RIOND, Barbara, WILLI, Barbara, MELI, Marina L., RENTSCH, Katharina M., HOSIE, Margaret J., HOFMANN-LEHMANN, Regina et LUTZ, Hans, 2015. 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*. 25 février 2015. Vol. 175, n° 2-4, pp. 167-178. DOI 10.1016/j.vetmic.2014.10.031.

BOGAERT, Lies, MARTENS, Ann, KAST, Wijbe Martin, VAN MARCK, Eric et DE COCK, Hilde, 2010. Bovine papillomavirus DNA can be detected in keratinocytes of equine sarcoid tumors. *Veterinary Microbiology*. 15 décembre 2010. Vol. 146, n° 3, pp. 269-275. DOI 10.1016/j.vetmic.2010.05.032.

BOGDANCHIKOVA, Nina, VÁZQUEZ-MUÑOZ, Roberto, HUERTA-SAQUERO, Alejandro, PENA-JASSO, Antonio, AGUILAR-UZCANGA, Gildardo, PICOS-DÍAZ, Paola L., PESTRYAKOV, Alexey, BURMISTROV, Vasilii, MARTYNYUK, Oxana, LUNA-VÁZQUEZ-GÓMEZ, Roberto et ALMANZA, Horacio, 2016. Silver nanoparticles composition for treatment of distemper in dogs. *International Journal of Nanotechnology*. janvier 2016. Vol. 13, n° 1-3, pp. 227-237. DOI 10.1504/IJNT.2016.074536.

BOL, Sebastiaan et BUNNIK, Evelien M., 2015. Lysine supplementation is not effective for the prevention or treatment of feline herpesvirus 1 infection in cats: a systematic review. *BMC veterinary research*. 16 novembre 2015. Vol. 11, pp. 284. DOI 10.1186/s12917-015-0594-3.

BORDICCHIA, Matteo, FUMIAN, Tulio Machado, VAN BRUSSEL, Kate, RUSSO, Alice G., CARRAI, Maura, LE, Shi-Jia, PESAVENTO, Patricia A., HOLMES, Edward C., MARTELLA, Vito, WHITE, Peter, BEATTY, Julia A., SHI, Mang et BARRS, Vanessa R., 2021. Feline Calicivirus Virulent Systemic Disease: Clinical Epidemiology, Analysis of Viral Isolates and In Vitro Efficacy of Novel Antivirals in Australian Outbreaks. *Viruses*. 9 octobre 2021. Vol. 13, n° 10, pp. 2040. DOI 10.3390/v13102040.

BROOKS, Kristina M., SHERMAN, Elizabeth M., EGELUND, Eric F., BROTHERTON, Amy, DURHAM, Spencer, BADOWSKI, Melissa E. et CLUCK, David B., 2019. Integrase Inhibitors: After 10 Years of Experience, Is the Best Yet to Come? *Pharmacotherapy*. mai 2019. Vol. 39, n° 5, pp. 576-598. DOI 10.1002/phar.2246.

BROSNAHAN, Margaret M., DAMIANI, Armando, VAN DE WALLE, Gerlinde, ERB, Hollis, PERKINS, Gillian A. et OSTERRIEDER, Nikolaus, 2010. The effect of siRNA treatment on experimental equine herpesvirus type 1 (EHV-1) infection in horses. *Virus Research*. février 2010. Vol. 147, n° 2, pp. 176-181. DOI 10.1016/j.virusres.2009.10.017.

BURNS, L. J., MILLER, W., KANDASWAMY, C., DEFOR, T. E., MACMILLAN, M. L., VAN BURIK, J.-A. et WEISDORF, D. J., 2002. Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. décembre 2002. Vol. 30, n° 12, pp. 945-951. DOI 10.1038/sj.bmt.1703770.

CAMERO, Michele, LANAVE, Gianvito, CATELLA, Cristiana, LUCENTE, Maria Stella, SPOSATO, Alessio, MARI, Viviana, TEMPESTA, Maria, MARTELLA, Vito et BUONAVOGLIA, Alessio, 2022. ERDRP-0519 inhibits feline coronavirus in vitro. *BMC veterinary research*. 25 janvier 2022. Vol. 18, n° 1, pp. 55. DOI 10.1186/s12917-022-03153-3.

CAMPIGOTTO, Gabriela, ALBA, Davi F., SULZBACH, Maiara M., DOS SANTOS, Daiane S., SOUZA, Carine F., BALDISSERA, Matheus D., GUNDEL, Samanta, OURIQUE, Aline F., ZIMMER, Fernando, PETROLLI, Tiago G., PAIANO, Diovani et DA SILVA, Aleksandro S., 2020. Dog food production using curcumin as antioxidant: effects of intake on animal growth, health and feed conservation. *Archives of Animal Nutrition*. octobre 2020. Vol. 74, n° 5, pp. 397-413. DOI 10.1080/1745039X.2020.1769442.

CARMICHAEL, R. J., WHITFIELD, C. et MAXWELL, L. K., 2013. Pharmacokinetics of ganciclovir and valganciclovir in the adult horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. octobre 2013. Vol. 36, n° 5, pp. 441-449. DOI 10.1111/jvp.12029.

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, A., 2013. 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. DOI 10.1016/j.rvsc.2013.04.013.

CARVALHO, Otávio V., SARAIVA, Giuliana L., FERREIRA, Caroline G. T., FELIX, Daniele M., FIETTO, Juliana L. R., BRESSAN, Gustavo C., ALMEIDA, Márcia R. et SILVA JÚNIOR, Abelardo, 2014. In-vitro antiviral efficacy of ribavirin and interferon-alpha against canine distemper virus. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne De Recherche Veterinaire*. octobre 2014. Vol. 78, n° 4, pp. 283-289.

CATTORI, Valentino, WEIBEL, Beatrice et LUTZ, Hans, 2011. Inhibition of Feline leukemia virus replication by the integrase inhibitor Raltegravir. *Veterinary Microbiology*. 26 août 2011. Vol. 152, n° 1-2, pp. 165-168. DOI 10.1016/j.vetmic.2011.03.039.

CHAMBERS, G., ELLSMORE, V. A., O'BRIEN, P. M., REID, S. W. J., LOVE, S., CAMPO, M. S. et NASIR, L., 2003. Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid. *The*

Journal of General Virology. mai 2003. Vol. 84, n° Pt 5, pp. 1055-1062. DOI 10.1099/vir.0.18947-0.

CHANG, Mei-Chi, CHAN, Chiu-Po, WANG, Ying-Jan, LEE, Po-Hsuen, CHEN, Lin-I, TSAI, Yi-Ling, LIN, Bor-Ru, WANG, Yin-Lin et JENG, Jjiang-Huei, 2007. Induction of necrosis and apoptosis to KB cancer cells by sanguinarine is associated with reactive oxygen species production and mitochondrial membrane depolarization. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 15 janvier 2007. Vol. 218, n° 2, pp. 143-151. DOI 10.1016/j.taap.2006.10.025.

CHOONG, Oi Kuan, MEHRBOD, Parvaneh, TEJO, Bimo Ario et OMAR, Abdul Rahman, 2014. In Vitro Antiviral Activity of Circular Triple Helix Forming Oligonucleotide RNA towards Feline Infectious Peritonitis Virus Replication. *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014, pp. 654712. DOI 10.1155/2014/654712.

CHOU, Timothy Y. et HONG, Bennett Y., 2014. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014. Vol. 10, pp. 665-681. DOI 10.2147/TCRM.S58242.

COFFIN, J. M., 1979. Structure, replication, and recombination of retrovirus genomes: some unifying hypotheses. *The Journal of General Virology*. janvier 1979. Vol. 42, n° 1, pp. 1-26. DOI 10.1099/0022-1317-42-1-1.

COGGINS, Sally J., KIMBLE, Benjamin, MALIK, Richard, THOMPSON, Mary F., NORRIS, Jacqueline M. et GOVENDIR, Merran, 2024. Assessing in vitro stability of remdesivir (GS-5734) and conversion to GS-441524 in feline plasma and whole blood. *The Veterinary Quarterly*. décembre 2024. Vol. 44, n° 1, pp. 1-9. DOI 10.1080/01652176.2024.2305731.

COGGINS, Sally J., NORRIS, Jacqui M., MALIK, Richard, GOVENDIR, Merran, HALL, Evelyn J., KIMBLE, Benjamin et THOMPSON, Mary F., 2023. Outcomes of treatment of cats with feline infectious peritonitis using parenterally administered remdesivir, with or without transition to orally administered GS-441524. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2023. Vol. 37, n° 5, pp. 1772-1783. DOI 10.1111/jvim.16803.

COLLADO, Victorio M., GÓMEZ-LUCÍA, Esperanza, TEJERIZO, Germán, MIRÓ, Guadalupe, ESCOLAR, Elena, MARTÍN, Sonsoles et DOMÉNECH, Ana, 2007. Effect of type I interferons on the expression of feline leukaemia virus. *Veterinary Microbiology*. 20 juillet 2007. Vol. 123, n° 1-3, pp. 180-186. DOI 10.1016/j.vetmic.2007.03.008.

CONTRERAS, Elena T., HODGKINS, E., TYNES, V., BECK, A., OLEA-POPELKA, F. et LAPPIN, M. R., 2018. Effect of a Pheromone on Stress-Associated Reactivation of Feline Herpesvirus-1 in Experimentally Inoculated Kittens. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2018. Vol. 32, n° 1, pp. 406-417. DOI 10.1111/jvim.14894.

CONTRERAS, Elena T., OLEA-POPELKA, Francisco, WHEAT, William, DOW, Steven, HAWLEY, Jennifer et LAPPIN, Michael R., 2019. Evaluation of liposome toll-like receptor ligand complexes for non-specific mucosal immunoprotection from feline herpesvirus-1 infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2019. Vol. 33, n° 2, pp. 831-837. DOI 10.1111/jvim.15427.

COOK, Sarah, WITTENBURG, Luke, YAN, Victoria C., THEIL, Jacob H., CASTILLO, Diego, REAGAN, Krystle L., WILLIAMS, Sonyia, PHAM, Cong-Dat, LI, Chun, MULLER,

Florian L. et MURPHY, Brian G., 2022. An Optimized Bioassay for Screening Combined Anticoronaviral Compounds for Efficacy against Feline Infectious Peritonitis Virus with Pharmacokinetic Analyses of GS-441524, Remdesivir, and Molnupiravir in Cats. *Viruses*. 1 novembre 2022. Vol. 14, n° 11, pp. 2429. DOI 10.3390/v14112429.

COOPER, Ann E., THOMASY, Sara M., DRAZENOVICH, Tracy L., KASS, Philip H., POTNIS, Sanskruti S., LEUTENEGGER, Christian M. et MAGGS, David J., 2019. Prophylactic and therapeutic effects of twice-daily famciclovir administration on infectious upper respiratory disease in shelter-housed cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2019. Vol. 21, n° 6, pp. 544-552. DOI 10.1177/1098612X18789719.

CORNELISSEN, E., DEWERCHIN, H. L., VAN HAMME, E. et NAUWYNCK, H. J., 2007. Absence of surface expression of feline infectious peritonitis virus (FIPV) antigens on infected cells isolated from cats with FIP. *Veterinary Microbiology*. 31 mars 2007. Vol. 121, n° 1-2, pp. 131-137. DOI 10.1016/j.vetmic.2006.11.026.

COSARO, Emma, PIRES, Jully, CASTILLO, Diego, MURPHY, Brian G. et REAGAN, Krystle L., 2023. Efficacy of Oral Remdesivir Compared to GS-441524 for Treatment of Cats with Naturally Occurring Effusive Feline Infectious Peritonitis: A Blinded, Non-Inferiority Study. *Viruses*. 1 août 2023. Vol. 15, n° 8, pp. 1680. DOI 10.3390/v15081680.

COTMORE, Susan F., AGBANDJE-MCKENNA, Mavis, CHIORINI, John A., MUKHA, Dmitry V., PINTEL, David J., QIU, Jianming, SODERLUND-VENERMO, Maria, TATTERSALL, Peter, TIJSSEN, Peter, GATHERER, Derek et DAVISON, Andrew J., 2014. The family Parvoviridae. *Archives of Virology*. 1 mai 2014. Vol. 159, n° 5, pp. 1239-1247. DOI 10.1007/s00705-013-1914-1.

COVERT, Jill C., THOMASY, Sara M., KADO-FONG, Helen, KON, Leslie N., KASS, Philip H., REILLY, Christopher M., LAPPIN, Michael R., MARGULIES, Barry J. et MAGGS, David J., 2019. Pilot Study of the Safety and Tolerability of a Subconjunctival Penciclovir Implant in Cats Experimentally Infected with Herpesvirus. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. février 2019. Vol. 35, n° 1, pp. 38-49. DOI 10.1089/jop.2018.0043.

CROTTY, Shane, CAMERON, Craig et ANDINO, Raul, 2002. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*. février 2002. Vol. 80, n° 2, pp. 86-95. DOI 10.1007/s00109-001-0308-0.

CUI, Zhanding, LI, Dengliang, XIE, Yinli, WANG, Kai, ZHANG, Ying, LI, Guohua, ZHANG, Qian, CHEN, Xiaoxueying, TENG, Yue, ZHAO, Shihui, SHAO, Jiang, XINGMENG, Fan, ZHAO, Yanli, DU, Dongju, GUO, Yanbing, HUANG, Hailong, DONG, Hao, HU, Guixue, ZHANG, Shuang et ZHAO, Yongkun, 2020. Nitazoxanide protects cats from feline calicivirus infection and acts synergistically with mizoribine in vitro. *Antiviral Research*. octobre 2020. Vol. 182, pp. 104827. DOI 10.1016/j.antiviral.2020.104827.

CUI, Zhanding, LI, Dengliang, YI, Shushuai, GUO, Yanbing, DONG, Guoying, NIU, Jiangting, ZHAO, Han, ZHANG, Ying, ZHANG, Shengnan, CAO, Lili, WANG, Kai, ZHAO, Yongkun et HU, Guixue, 2019. Equine immunoglobulin F(ab')₂ fragments protect cats against feline calicivirus infection. *International Immunopharmacology*. octobre 2019. Vol. 75, pp. 105714. DOI 10.1016/j.intimp.2019.105714.

CUI, Zhanding, WANG, Qian, LI, Dengliang, ZHAO, Shihui, ZHANG, Qian, TAN, Yuxin, GONG, Qianwen, LIU, Ting, SHAO, Jiang, ZHANG, Shuang, HUANG, Hailong, WANG, Junzheng, PEI, Zhihua, DONG, Hao, WANG, Kai, HU, Guixue et LI, Zhiyong, 2021. Icarin, Formononetin and Caffeic Acid Phenethyl Ester Inhibit Feline Calicivirus Replication In Vitro. *Archives of Virology*. septembre 2021. Vol. 166, n° 9, pp. 2443-2450. DOI 10.1007/s00705-021-05107-w.

CUMMINS, J. M., TOMPKINS, M. B., OLSEN, R. G., TOMPKINS, W. A. et LEWIS, M. G., 1988. Oral use of human alpha interferon in cats. *Journal of Biological Response Modifiers*. octobre 1988. Vol. 7, n° 5, pp. 513-523.

DA FONTOURA BUDASZEWSKI, Renata et VON MESSLING, Veronika, 2016. Morbillivirus Experimental Animal Models: Measles Virus Pathogenesis Insights from Canine Distemper Virus. *Viruses*. 11 octobre 2016. Vol. 8, n° 10, pp. 274. DOI 10.3390/v8100274.

DAL POZZO, Fabiana, GALLIGIONI, Viola, VACCARI, Francesca, GALLINA, Laura, BATTILANI, Mara et SCAGLIARINI, Alessandra, 2010. Antiviral efficacy of EICAR against canine distemper virus (CDV) *in vitro*. *Research in Veterinary Science*. 1 avril 2010. Vol. 88, n° 2, pp. 339-344. DOI 10.1016/j.rvsc.2009.08.010.

DALSKOV, Louise, GAD, Hans Henrik et HARTMANN, Rune, 2023. Viral recognition and the antiviral interferon response. *The EMBO journal*. 17 juillet 2023. Vol. 42, n° 14, pp. e112907. DOI 10.15252/embj.2022112907.

DAVISON, Andrew J., EBERLE, Richard, EHLERS, Bernhard, HAYWARD, Gary S., MCGEOCH, Duncan J., MINSON, Anthony C., PELLETT, Philip E., ROIZMAN, Bernard, STUDDERT, Michael J. et THIRY, Etienne, 2009. The order Herpesvirales. *Archives of Virology*. 1 janvier 2009. Vol. 154, n° 1, pp. 171-177. DOI 10.1007/s00705-008-0278-4.

DAY, M. J., HORZINEK, M. C., SCHULTZ, R. D. et SQUIRES, R. A., 2016. WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *The Journal of Small Animal Practice*. janvier 2016. Vol. 57, n° 1, pp. E1-E45. DOI 10.1111/jsap.2_12431.

DE CLERCQ, Erik, 2004. Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of Clinical Virology*. 1 juin 2004. Vol. 30, n° 2, pp. 115-133. DOI 10.1016/j.jcv.2004.02.009.

DE CLERCQ, Erik, 2009. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 avril 2009. Vol. 33, n° 4, pp. 307-320. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.010.

DE CLERCQ, Erik et LI, Guangdi, 2016. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clinical Microbiology Reviews*. juillet 2016. Vol. 29, n° 3, pp. 695-747. DOI 10.1128/CMR.00102-15.

DE CRAMER, K. G. M., STYLIANIDES, E. et VAN VUUREN, M., 2011. Efficacy of vaccination at 4 and 6 weeks in the control of canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*. 21 avril 2011. Vol. 149, n° 1, pp. 126-132. DOI 10.1016/j.vetmic.2010.11.004.

DE LA FUENTE, Ricardo, AWAN, Aftab R. et FIELD, Hugh J., 1992. The acyclic nucleoside analogue penciclovir is a potent inhibitor of equine herpesvirus type 1 (EHV-1) in tissue culture and in a murine model. *Antiviral Research*. 1 mai 1992. Vol. 18, n° 1, pp. 77-89. DOI 10.1016/0166-3542(92)90007-R.

DE CARVALHO, Otávio Valério, FÉLIX, Daniele Mendes, DE CAMARGO TOZATO, Claudia, FIETTO, Juliana Lopes Rangel, DE ALMEIDA, Márcia Rogéria, BRESSAN, Gustavo Costa, PENA, Lindomar José et SILVA-JUNIOR, Abelardo, 2017. 6-methylmercaptapurine riboside, a thiopurine nucleoside with antiviral activity against canine distemper virus in vitro. *Virology Journal*. 26 juin 2017. Vol. 14, n° 1, pp. 124. DOI 10.1186/s12985-017-0785-6.

DE MARI, K., MAYNARD, L., EUN, H. M. et LEBREUX, B., 2003. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *Veterinary Record*. 2003. Vol. 152, n° 4, pp. 105-108. DOI 10.1136/vr.152.4.105.

DE MARI, Karine, MAYNARD, Laurence, SANQUER, Annaelle, LEBREUX, Bernard et EUN, Hyone-Myong, 2004. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004. Vol. 18, n° 4, pp. 477-482. DOI 10.1892/0891-6640(2004)18<477:teorfi>2.0.co;2.

DE OLIVEIRA MEDEIROS, Sheila, ABREU, Celina Monteiro, DELVECCHIO, Rodrigo, RIBEIRO, Anísia Praxedes, VASCONCELOS, Zilton, DE MORAES BRINDEIRO, Rodrigo et TANURI, Amilcar, 2016. 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.

DE WILDE, Adriaan H., ZEVENHOVEN-DOBBE, Jessika C., VAN DER MEER, Yvonne, THIEL, Volker, NARAYANAN, Krishna, MAKINO, Shinji, SNIJDER, Eric J. et VAN HEMERT, Martijn J., 2011. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *The Journal of General Virology*. novembre 2011. Vol. 92, n° Pt 11, pp. 2542-2548. DOI 10.1099/vir.0.034983-0.

DICKINSON, Peter J., BANNASCH, Michael, THOMASY, Sara M., MURTHY, Vishal D., VERNAU, Karen M., LIEPNIEKS, Molly, MONTGOMERY, Elizabeth, KNICKELBEIN, Kelly E., MURPHY, Brian et PEDERSEN, Niels C., 2020. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2020. Vol. 34, n° 4, pp. 1587-1593. DOI 10.1111/jvim.15780.

DOKI, Tomoyoshi, TAKAHASHI, Ken, HASEGAWA, Nobuhisa et TAKANO, Tomomi, 2022. In vitro antiviral effects of GS-441524 and itraconazole combination against feline infectious peritonitis virus. *Research in Veterinary Science*. mai 2022. Vol. 144, pp. 27-33. DOI 10.1016/j.rvsc.2022.01.005.

DOKI, Tomoyoshi, TARUSAWA, Tomoyo, HOHDATSU, Tsutomu et TAKANO, Tomomi, 2020. In Vivo Antiviral Effects of U18666A Against Type I Feline Infectious Peritonitis Virus. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 18 janvier 2020. Vol. 9, n° 1, pp. 67. DOI 10.3390/pathogens9010067.

DOMÉNECH, Ana, MIRÓ, Guadalupe, COLLADO, Victorio M., BALLESTEROS, Natalia, SANJOSÉ, Leticia, ESCOLAR, Elena, MARTIN, Sonsoles et GOMEZ-LUCIA, Esperanza, 2011. Use of recombinant interferon omega in feline retrovirogenesis: from theory to practice. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 octobre 2011. Vol. 143, n° 3-4, pp. 301-306. DOI 10.1016/j.vetimm.2011.06.008.

EASTON-JONES, Charlotte, 2022. Recent advancements in our understanding of equid gammaherpesvirus infections. *Equine Veterinary Journal*. janvier 2022. Vol. 54, n° 1, pp. 11-23. DOI 10.1111/evj.13512.

EASTON-JONES, Charlotte A., MADIGAN, John E., BARNUM, Samantha, MAXWELL, Lara K., TAYLOR, Sandra D., ARNESEN, Terry et PUSTERLA, Nicola, 2018. Effect of valacyclovir on EHV-5 viral kinetics in horses with equine multinodular pulmonary fibrosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2018. Vol. 32, n° 5, pp. 1763-1767. DOI 10.1111/jvim.15230.

EGBERINK, H. F., DE CLERCQ, E., VAN VLIET, A. L., BALZARINI, J., BRIDGER, G. J., HENSON, G., HORZINEK, M. C. et SCHOLS, D., 1999. Bicyclams, selective antagonists of the human chemokine receptor CXCR4, potently inhibit feline immunodeficiency virus replication. *Journal of Virology*. août 1999. Vol. 73, n° 8, pp. 6346-6352. DOI 10.1128/JVI.73.8.6346-6352.1999.

ELDER, John H., LIN, Ying-Chuan, FINK, Elizabeth et GRANT, Chris K., 2010. Feline immunodeficiency virus (FIV) as a model for study of lentivirus infections: parallels with HIV. *Current HIV research*. janvier 2010. Vol. 8, n° 1, pp. 73-80. DOI 10.2174/157016210790416389.

ELIA, Gabriella, BELLOLI, Chiara, CIRONE, Francesco, LUCENTE, Maria Stella, CARUSO, Marta, MARTELLA, Vito, DECARO, Nicola, BUONAVOGLIA, Canio et ORMAS, Paolo, 2008. In vitro efficacy of ribavirin against canine distemper virus. *Antiviral Research*. février 2008. Vol. 77, n° 2, pp. 108-113. DOI 10.1016/j.antiviral.2007.09.004.

ENOSI TUIPULOTU, Daniel, FUMIAN, Tulio M., NETZLER, Natalie E., MACKENZIE, Jason M. et WHITE, Peter A., 2019. The Adenosine Analogue NITD008 has Potent Antiviral Activity against Human and Animal Caliciviruses. *Viruses*. 30 mai 2019. Vol. 11, n° 6, pp. 496. DOI 10.3390/v11060496.

ERNST, M. E. et FRANEY, R. J., 1998. Acyclovir- and ganciclovir-induced neurotoxicity. *The Annals of Pharmacotherapy*. janvier 1998. Vol. 32, n° 1, pp. 111-113. DOI 10.1345/aph.17135.

FATTAL, E., 2020. Stratégies thérapeutiques pour l'application clinique des ARN interférents. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 décembre 2020. Vol. 204, n° 9, pp. 1088-1097. DOI 10.1016/j.banm.2020.06.013.

FENG, Haibo, FAN, Jing, YANG, Shiping, ZHAO, Xuelian et YI, Xiao, 2017. Antiviral activity of phosphorylated Radix Cyathulae officinalis polysaccharide against Canine Parvovirus in vitro. *International Journal of Biological Macromolecules*. juin 2017. Vol. 99, pp. 511-518. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2017.02.085.

FENIMORE, Audra, CARTER, Kasey, FANKHAUSER, Jeffrey, HAWLEY, Jennifer R. et LAPPIN, Michael R., 2016. Evaluation of intranasal vaccine administration and high-dose interferon- α 2b therapy for treatment of chronic upper respiratory tract infections in shelter cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. août 2016. Vol. 18, n° 8, pp. 603-611. DOI 10.1177/1098612X15596199.

FILER, C. W., RAMJI, J. V., ALLEN, G. D., BROWN, T. A., FOWLES, S. E., HOLLIS, F. J. et MORT, E. E., 1995. Metabolic and pharmacokinetic studies following oral administration of

famciclovir to the rat and dog. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*. mai 1995. Vol. 25, n° 5, pp. 477-490. DOI 10.3109/00498259509061867.

FINLAY, Margaret, YUAN, ZhengQiang, BURDEN, Faith, TRAWFORD, Andrew, MORGAN, Iain M., SAVERIA CAMPO, M. et NASIR, Lubna, 2009. The detection of Bovine Papillomavirus type 1 DNA in flies. *Virus Research*. 1 septembre 2009. Vol. 144, n° 1, pp. 315-317. DOI 10.1016/j.virusres.2009.04.015.

FIORITO, Filomena, CANTIELLO, Antonietta, GRANATO, Giovanna Elvira, NAVAS, Luigi, DIFFIDENTI, Carmine, DE MARTINO, Luisa, MAHARAJAN, Veeramani, OLIVIERI, Fabio, PAGNINI, Ugo et IOVANE, Giuseppe, 2016. Clinical improvement in feline herpesvirus 1 infected cats by oral low dose of interleukin-12 plus interferon-gamma. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. octobre 2016. Vol. 48, pp. 41-47. DOI 10.1016/j.cimid.2016.07.006.

FOGLE, J. E., TOMPKINS, W. A., CAMPBELL, B., SUMNER, D. et TOMPKINS, M. B., 2011. Fozivudine tidoxil as single-agent therapy decreases plasma and cell-associated viremia during acute feline immunodeficiency virus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 3, pp. 413-418. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0699.x.

FONTENELLE, Jennifer P., POWELL, Cynthia C., VEIR, Julia K., RADECKI, Steven V. et LAPPIN, Michael R., 2008. Effect of topical ophthalmic application of cidofovir on experimentally induced primary ocular feline herpesvirus-1 infection in cats. *American Journal of Veterinary Research*. février 2008. Vol. 69, n° 2, pp. 289-293. DOI 10.2460/ajvr.69.2.289.

FORD, Jordan, MCENDAFFER, Laura, RENSHAW, Randall, MOLESAN, Alex et KELLY, Kathleen, 2017. Parvovirus Infection Is Associated With Myocarditis and Myocardial Fibrosis in Young Dogs. *Veterinary Pathology*. 1 novembre 2017. Vol. 54, n° 6, pp. 964-971. DOI 10.1177/0300985817725387.

FREDIANSYAH, Andri, 2021. The antiviral activity of iota-, kappa-, and lambda-carrageenan against COVID-19: A critical review. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021. Vol. 12, pp. 100826. DOI 10.1016/j.cegh.2021.100826.

FRIEDL, Yvonne, SCHULZ, Bianka, KNEBL, Anne, HELPS, Chris, TRUYEN, Uwe et HARTMANN, Katrin, 2014. Efficacy of passively transferred antibodies in cats with acute viral upper respiratory tract infection. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. septembre 2014. Vol. 201, n° 3, pp. 316-321. DOI 10.1016/j.tvjl.2014.05.002.

FRIPPIAT, Thibault, DAMS, Lorène, WIELICK, Constance, DELGUSTE, Catherine, LUDWIG-BEGALL, Louisa F., ART, Tatiana et THIRY, Etienne, 2023. In vitro virucidal activity of nebulized citrate-complexed silver nanoparticles against equine herpesvirus-1 and murine norovirus. *Virology*. août 2023. Vol. 585, pp. 232-239. DOI 10.1016/j.virol.2023.06.003.

FUMIAN, Tulio M., TUIPULOTU, Daniel Enosi, NETZLER, Natalie E., LUN, Jennifer H., RUSSO, Alice G., YAN, Grace J. H. et WHITE, Peter A., 2018. Potential Therapeutic Agents for Feline Calicivirus Infection. *Viruses*. 16 août 2018. Vol. 10, n° 8, pp. 433. DOI 10.3390/v10080433.

FURBISH, Amelia, ALLINDER, Marissa, AUSTIN, Glenn, TYNAN, Beth, BYRD, Emilee, GOMEZ, Ivette Pina et PETERSON, Yuri, 2024. First analytical confirmation of drug-induced

crystal nephropathy in felines caused by GS-441524, the active metabolite of Remdesivir. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1 septembre 2024. Vol. 247, pp. 116248. DOI 10.1016/j.jpba.2024.116248.

GALLE, Laurence E., 2004. Antiviral therapy for ocular viral disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mai 2004. Vol. 34, n° 3, pp. 639-653. DOI 10.1016/j.cvsm.2003.12.008.

GALLINA, Laura, DAL POZZO, Fabiana, GALLIGIONI, Viola, BOMBARDELLI, Ezio et SCAGLIARINI, Alessandra, 2011. Inhibition of viral RNA synthesis in canine distemper virus infection by proanthocyanidin A2. *Antiviral Research*. décembre 2011. Vol. 92, n° 3, pp. 447-452. DOI 10.1016/j.antiviral.2011.10.004.

GANAPATHY, Kannan et PARTHIBAN, Sivamurthy, 2023. Pros and Cons on Use of Live Viral Vaccines in Commercial Chicken Flocks. *Avian Diseases*. décembre 2023. Vol. 67, n° 4, pp. 410-420. DOI 10.1637/aviandiseases-D-23-99998.

GAREGNANI, Luis, STYRMISDÓTTIR, Lea, ROSON RODRIGUEZ, Pablo, ESCOBAR LIQUITAY, Camila Micaela, ESTEBAN, Ignacio et FRANCO, Juan Va, 2021. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 16 novembre 2021. Vol. 11, n° 11, pp. CD013757. DOI 10.1002/14651858.CD013757.pub2.

GARRÉ, B., GRYSPEERDT, A., CROUBELS, S., DE BACKER, P. et NAUWYNCK, H., 2009. Evaluation of orally administered valacyclovir in experimentally EHV1-infected ponies. *Veterinary Microbiology*. 30 mars 2009. Vol. 135, n° 3-4, pp. 214-221. DOI 10.1016/j.vetmic.2008.09.062.

GARRÉ, B., SHEBANY, K., GRYSPEERDT, A., BAERT, K., VAN DER MEULEN, K., NAUWYNCK, H., DEPREZ, P., DE BACKER, P. et CROUBELS, S., 2007. Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous infusion of acyclovir and after oral administration of acyclovir and its prodrug valacyclovir in healthy adult horses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. décembre 2007. Vol. 51, n° 12, pp. 4308-4314. DOI 10.1128/AAC.00116-07.

GARRÉ, B., VAN DER MEULEN, K., NUGENT, J., NEYTS, J., CROUBELS, S., DE BACKER, P. et NAUWYNCK, H., 2007. In vitro susceptibility of six isolates of equine herpesvirus 1 to acyclovir, ganciclovir, cidofovir, adefovir, PMEDAP and foscarnet. *Veterinary Microbiology*. 16 mai 2007. Vol. 122, n° 1-2, pp. 43-51. DOI 10.1016/j.vetmic.2007.01.004.

GASKELL, Rosalind, DAWSON, Susan, RADFORD, Alan et THIRY, Etienne, 2007. Feline herpesvirus. *Veterinary Research*. 1 mars 2007. Vol. 38, n° 2, pp. 337-354. DOI 10.1051/vetres:2006063.

GASTELUM-LEYVA, Fabian, PENA-JASSO, Antonio, ALVARADO-VERA, Martha, PLASCENCIA-LÓPEZ, Ismael, PATRÓN-ROMERO, Leslie, LOERA-CASTAÑEDA, Verónica, GÁNDARA-MIRELES, Jesús Alonso, LARES-ASSEFF, Ismael, LEAL-ÁVILA, María Ángeles, ALVELAIS-PALACIOS, J. A., ALMEIDA-PÉREZ, Javier, BOGDANCHIKOVA, Nina, PESTRYAKOV, Alexey et ALMANZA-REYES, Horacio, 2022. Evaluation of the Efficacy and Safety of Silver Nanoparticles in the Treatment of Non-Neurological and Neurological Distemper in Dogs: A Randomized Clinical Trial. *Viruses*. 24 octobre 2022. Vol. 14, n° 11, pp. 2329. DOI 10.3390/v14112329.

GIBSON, J. S., SLATER, J. D. et FIELD, H. J., 1992. The activity of (S)-1-[(3-hydroxy-2-phosphonyl methoxy) propyl] cytosine (HPMPC) against equine herpesvirus-1 (EHV-1) in cell cultures, mice and horses. *Antiviral Research*. 1 septembre 1992. Vol. 19, n° 3, pp. 219-232. DOI 10.1016/0166-3542(92)90081-F.

GIL, S., LEAL, R. O., MCGAHIE, D., SEPÚLVEDA, N., DUARTE, A., NIZA, M. M. R. E. et TAVARES, L., 2014. Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: clinical and laboratory evaluation. *Research in Veterinary Science*. février 2014. Vol. 96, n° 1, pp. 79-85. DOI 10.1016/j.rvsc.2013.11.007.

GIL, Solange, LEAL, Rodolfo O., DUARTE, Ana, MCGAHIE, David, SEPÚLVEDA, Nuno, SIBORRO, Inês, CRAVO, Joana, CARTAXEIRO, Clara et TAVARES, Luís M., 2013. 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. DOI 10.1016/j.rvsc.2012.09.025.

GLORIEUX, Sarah, VANDEKERCKHOVE, Annelies P., GORIS, Nesya, YANG, Xiao-Yun, STEUKERS, Lennert, VAN DE WALLE, Gerlinde R., CROUBELS, Siska, NEYTS, Johan et NAUWYNCK, Hans J., 2012. Evaluation of the antiviral activity of (1'S,2'R)-9-[[1',2'-bis(hydroxymethyl)cycloprop-1'-yl]methyl]guanine (A-5021) against equine herpesvirus type 1 in cell monolayers and equine nasal mucosal explants. *Antiviral Research*. 1 février 2012. Vol. 93, n° 2, pp. 234-238. DOI 10.1016/j.antiviral.2011.11.016.

GLOWACKA, Paulina, RUDNICKA, Lidia, WARSZAWIK-HENDZEL, Olga, SIKORA, Mariusz, GOLDUST, Mohamad, GAJDA, Patrycja, STOCHMAL, Anna, BLICHARZ, Leszek, RAKOWSKA, Adriana et OLSZEWSKA, Malgorzata, 2020. The Antiviral Properties of Cyclosporine. Focus on Coronavirus, Hepatitis C Virus, Influenza Virus, and Human Immunodeficiency Virus Infections. *Biology*. 28 juillet 2020. Vol. 9, n° 8, pp. 192. DOI 10.3390/biology9080192.

GODDARD, Amelia et LEISEWITZ, Andrew L., 2010. Canine parvovirus. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. novembre 2010. Vol. 40, n° 6, pp. 1041-1053. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.07.007.

GOEHRING, Lutz, DORMAN, David C., OSTERRIEDER, Klaus, BURGESS, Brandy A., DOUGHERTY, Kelsie, GROSS, Peggy, NEINAST, Claire, PUSTERLA, Nicola, SOBOLL-HUSSEY, Gisela et LUNN, David P., 2024. Pharmacologic interventions for the treatment of equine herpesvirus-1 in domesticated horses: A systematic review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 21 février 2024. Vol. 38, n° 3, pp. 1892-1905. DOI 10.1111/jvim.17016.

GÓMEZ, Nélide V., FONTANALS, Adriana, CASTILLO, Víctor, GISBERT, María A., SURANITI, Adriana, MIRA, Graciela et PISANO, Paola B., 2012. 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. 924-939. DOI 10.3390/v4060924.

GOMEZ-LUCIA, Esperanza, COLLADO, Victorio M., MIRÓ, Guadalupe, MARTÍN, Sonsoles, BENÍTEZ, Laura et DOMÉNECH, Ana, 2019. Follow-Up of Viral Parameters in FeLV- or FIV-Naturally Infected Cats Treated Orally with Low Doses of Human Interferon Alpha. *Viruses*. 11 septembre 2019. Vol. 11, n° 9, pp. 845. DOI 10.3390/v11090845.

GOMEZ-LUCIA, Esperanza, COLLADO, Victorio M., MIRÓ, Guadalupe, MARTÍN, Sonsoles, BENÍTEZ, Laura et DOMÉNECH, Ana, 2020. Clinical and Hematological Follow-Up of Long-Term Oral Therapy with Type-I Interferon in Cats Naturally Infected with Feline Leukemia Virus or Feline Immunodeficiency Virus. *Animals: an open access journal from MDPI*. 20 août 2020. Vol. 10, n° 9, pp. 1464. DOI 10.3390/ani10091464.

GONZÁLEZ-BÚRQUEZ, María de Jesús, GONZÁLEZ-DÍAZ, Francisco Rodolfo, GARCÍA-TOVAR, Carlos Gerardo, CARRILLO-MIRANDA, Liborio, SOTO-ZÁRATE, Carlos Ignacio, CANALES-MARTÍNEZ, María Margarita, PENIERES-CARRILLO, José Guillermo, CRÚZ-SÁNCHEZ, Tonatiuh Alejandro et FONSECA-CORONADO, Salvador, 2018. Comparison between In Vitro Antiviral Effect of Mexican Propolis and Three Commercial Flavonoids against Canine Distemper Virus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2018. Vol. 2018, pp. 7092416. DOI 10.1155/2018/7092416.

GOOKIN, J. L., LEVY, M. G., LAW, J. M., PAPICH, M. G., POORE, M. F. et BREITSCHWERDT, E. B., 2001. Experimental infection of cats with *Tritrichomonas foetus*. *American Journal of Veterinary Research*. novembre 2001. Vol. 62, n° 11, pp. 1690-1697. DOI 10.2460/ajvr.2001.62.1690.

GORE, Thomas C., LAKSHMANAN, Nallakannu, DUNCAN, Karen L., COYNE, Michael J., LUM, Melissa A. et STERNER, Frank J., 2005. Three-year duration of immunity in dogs following vaccination against canine adenovirus type-1, canine parvovirus, and canine distemper virus. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. 2005. Vol. 6, n° 1, pp. 5-14.

GOULD, David, 2011. Feline Herpesvirus-1: Ocular Manifestations, Diagnosis and Treatment Options. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 mai 2011. Vol. 13, n° 5, pp. 333-346. DOI 10.1016/j.jfms.2011.03.010.

GREEN, Jodie, SYME, Harriet et TAYLER, Sarah, 2023. Thirty-two cats with effusive or non-effusive feline infectious peritonitis treated with a combination of remdesivir and GS-441524. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2023. Vol. 37, n° 5, pp. 1784-1793. DOI 10.1111/jvim.16804.

GREGGS, Willie M., CLOUSER, Christine L., PATTERSON, Steven E. et MANSKY, Louis M., 2012. Discovery of drugs that possess activity against feline leukemia virus. *The Journal of General Virology*. avril 2012. Vol. 93, n° Pt 4, pp. 900-905. DOI 10.1099/vir.0.039909-0.

GROTH, Allyson D., CONTRERAS, Marcos T., KADO-FONG, Helen K., NGUYEN, Kyvan Q., THOMASY, Sara M. et MAGGS, David J., 2014. In vitro cytotoxicity and antiviral efficacy against feline herpesvirus type 1 of famciclovir and its metabolites. *Veterinary Ophthalmology*. juillet 2014. Vol. 17, n° 4, pp. 268-274. DOI 10.1111/vop.12094.

HAAKE, Christine, COOK, Sarah, PUSTERLA, Nicola et MURPHY, Brian, 2020. Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features. *Viruses*. 13 septembre 2020. Vol. 12, n° 9, pp. 1023. DOI 10.3390/v12091023.

HAMMITT, Laura L., DAGAN, Ron, YUAN, Yuan, COTS, Manuel Baca, BOSHEVA, Miroslava, MADHI, Shabir A., MULLER, William J., ZAR, Heather J., BROOKS, Dennis, GRENHAM, Amy, HAMRÉN, Ulrika Wählby, MANKAD, Vaishali S., REN, Pin, TAKAS,

Therese, ABRAM, Michael E., LEACH, Amanda, GRIFFIN, M. Pamela et VILLAFANA, Tonya, 2022. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *New England Journal of Medicine*. 2 mars 2022. Vol. 386, n° 9, pp. 837-846. DOI 10.1056/NEJMoa2110275.

HARTMANN, K., 1998. Feline immunodeficiency virus infection: an overview. *The Veterinary Journal*. 1 mars 1998. Vol. 155, n° 2, pp. 123-137. DOI 10.1016/S1090-0233(98)80008-7.

HARTMANN, K., 2015. Role of Retroviruses in Feline Lymphoma. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 13 août 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.semanticscholar.org/paper/Role-of-Retroviruses-in-Feline-Lymphoma-Hartmann/4b7d0067f7e7a2c74e0dfaa004492594fba51126>

HARTMANN, K., DONATH, A., BEER, B., EGBERINK, H. F., HORZINEK, M. C., LUTZ, H., HOFFMANN-FEZER, G., THUM, I. et THEFELD, S., 1992. 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. DOI 10.1016/0165-2427(92)90129-e.

HARTMANN, K., DONATH, A. et KRAFT, W., 1995. AZT in the treatment of feline immunodeficiency virus infection. 2. *Feline practice*. 1 décembre 1995. Vol. 23, n° 6, pp. 13-20.

HARTMANN, K., STENGEL, C., KLEIN, D., EGBERINK, H. et BALZARINI, J., 2012. Efficacy and adverse effects of the antiviral compound plerixafor in feline immunodeficiency virus-infected cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2012. Vol. 26, n° 3, pp. 483-490. DOI 10.1111/j.1939-1676.2012.00904.x.

HARTMANN, Katrin, 2012. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses*. 31 octobre 2012. Vol. 4, n° 11, pp. 2684-2710. DOI 10.3390/v4112684.

HARTMANN, Katrin, 2015. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats: What does the current literature tell us? *Journal of Feline Medicine and Surgery*. novembre 2015. Vol. 17, n° 11, pp. 925-939. DOI 10.1177/1098612X15610676.

HARTMANN, Katrin et HOFMANN-LEHMANN, Regina, 2020. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. septembre 2020. Vol. 50, n° 5, pp. 1013-1036. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.05.006.

HARTMANN, Katrin et HOFMANN-LEHMANN, Regina, 2021. *Feline leukaemia virus infection - ABCD recommendations and review of the literature*. 2021.

HARTMANN, Katrin, WOODING, Anita et BERGMANN, Michèle, 2015. Efficacy of Antiviral Drugs against Feline Immunodeficiency Virus. *Veterinary Sciences*. 18 décembre 2015. Vol. 2, n° 4, pp. 456-476. DOI 10.3390/vetsci2040456.

HASHEMIAN, Seyed Mohammad Reza, SHEIDA, Amirhossein, TAGHIZADIEH, Mohammad, MEMAR, Mohammad Yousef, HAMBLIN, Michael R., BANNAZADEH BAGHI, Hossein, SADRI NAHAND, Javid, ASEMI, Zatollah et MIRZAEI, Hamed, 2023. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy? *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. juin 2023. Vol. 162, pp. 114367. DOI 10.1016/j.biopha.2023.114367.

HASPESLAGH, M., TAEVERNIER, L., MAES, A. A., VLAMINCK, L. E. M., DE SPIEGELEER, B., CROUBELS, S. M. et MARTENS, A. M., 2016. Topical distribution of acyclovir in normal equine skin and equine sarcoids: An in vitro study. *Research in Veterinary Science*. juin 2016. Vol. 106, pp. 107-111. DOI 10.1016/j.rvsc.2016.03.021.

HASPESLAGH, Maarten, JORDANA GARCIA, Mireia, VLAMINCK, Lieven E. M. et MARTENS, Ann M., 2017. Topical use of 5% acyclovir cream for the treatment of occult and verrucous equine sarcoids: a double-blinded placebo-controlled study. *BMC Veterinary Research*. 6 octobre 2017. Vol. 13, pp. 296. DOI 10.1186/s12917-017-1215-0.

HASPESLAGH, Maarten, VLAMINCK, Lieven E. M. et MARTENS, Ann M., 2016. Treatment of sarcoids in equids: 230 cases (2008-2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 2016. Vol. 249, n° 3, pp. 311-318. DOI 10.2460/javma.249.3.311.

HE, Ying, CAO, Wangbin, PAN, Sumin, ZHONG, Fei et ZHANG, Manfu, 2012. Inhibition of canine parvovirus replication in cultured cells by small interfering RNAs expressed from plasmid vectors. *Antiviral Research*. 1 septembre 2012. Vol. 95, n° 3, pp. 237-241. DOI 10.1016/j.antiviral.2012.07.004.

HELPER-HUNGERBUEHLER, A. Katrin, WIDMER, Stefan, KESSLER, Yvonne, RIOND, Barbara, BORETTI, Felicitas S., GREY, Paula, LUTZ, Hans et HOFMANN-LEHMANN, Regina, 2015. Long-term follow up of feline leukemia virus infection and characterization of viral RNA loads using molecular methods in tissues of cats with different infection outcomes. *Virus Research*. 2 février 2015. Vol. 197, pp. 137-150. DOI 10.1016/j.virusres.2014.12.025.

HENNET, Philippe R., CAMY, Guy A. L., MCGAHIE, David M. et ALBOUY, Maxime V., 2011. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 1 août 2011. Vol. 13, n° 8, pp. 577-587. DOI 10.1016/j.jfms.2011.05.012.

HERRMANN, Ernest C., 1961. Plaque Inhibition Test for Detection of Specific Inhibitors of DNA Containing Viruses. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1 mai 1961. Vol. 107, n° 1, pp. 142-145. DOI 10.3181/00379727-107-26560.

HOFFMANN-FEZER, G., THUM, J., ACKLEY, C., HERBOLD, M., MYSLIWIETZ, J., THEFELD, S., HARTMANN, K. et KRAFT, W., 1992. Decline in CD4+ cell numbers in cats with naturally acquired feline immunodeficiency virus infection. *Journal of Virology*. mars 1992. Vol. 66, n° 3, pp. 1484-1488. DOI 10.1128/JVI.66.3.1484-1488.1992.

HOFMANN-LEHMANN, R., GÖNCZI, E., RIOND, B., MELI, M., WILLI, B., HOWARD, J., SCHAARSCHMIDT-KIENER, D., REGLI, W., GILLI, U. et BORETTI, F., 2018. [Feline leukemia virus infection: importance and current situation in Switzerland]. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*. février 2018. Vol. 160, n° 2, pp. 95-105. DOI 10.17236/sat00146.

HOFMANN-LEHMANN, Regina et HARTMANN, Katrin, 2021. Feline leukemia virus infection - ABCD recommendations and review of literature. *Journal of Feline Medicine & Surgery* [en ligne]. 2021. Vol. 17. Disponible à l'adresse : <https://www.abcdcatsvets.org/wp-content/uploads/2023/01/ABCD-FeLV-Guideline-2021.pdf>

HOFMANN-LEHMANN, Regina, HOSIE, Margaret J., HARTMANN, Katrin, EGBERINK, Herman, TRUYEN, Uwe, TASKER, Séverine, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON,

Corine, FRYMUS, Tadeusz, LLORET, Albert, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, ADDIE, Diane D., LUTZ, Hans, THIRY, Etienne, RADFORD, Alan D. et MÖSTL, Karin, 2022. Calicivirus Infection in Cats. *Viruses*. 29 avril 2022. Vol. 14, n° 5, pp. 937. DOI 10.3390/v14050937.

HOLLIS, Anna R., 2023. Management of equine sarcoids. *The Veterinary Journal*. 1 janvier 2023. Vol. 291, pp. 105926. DOI 10.1016/j.tvjl.2022.105926.

HOLLIS, Anna R., 2024. What Is the Evidence Behind Sarcoid Treatments? *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 24 août 2024. pp. S0749- 0739(24)00055-5. DOI 10.1016/j.cveq.2024.07.006.

HOOVER, E. A., EBNER, J. P., ZEIDNER, N. S. et MULLINS, J. I., 1991. 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. DOI 10.1016/0166-3542(91)90060-5.

HOOVER, E. A., ZEIDNER, N. S. et MULLINS, J. I., 1990. Therapy of presymptomatic FeLV-induced immunodeficiency syndrome with AZT in combination with alpha interferon. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990. Vol. 616, pp. 258-269. DOI 10.1111/j.1749-6632.1990.tb17846.x.

HOOVER, E. A., ZEIDNER, N. S., PERIGO, N. A., QUACKENBUSH, S. L., STROBEL, J. D., HILL, D. L. et MULLINS, J. I., 1989. Feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome in cats as a model for evaluation of antiretroviral therapy. *Intervirology*. 1989. Vol. 30 Suppl 1, pp. 12-25. DOI 10.1159/000150120.

HOUSTON, Doreen M., RIBBLE, Carl S. et HEAD, Laurie L., 1996. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982–1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 février 1996. Vol. 208, n° 4, pp. 542-546. DOI 10.2460/javma.1996.208.04.542.

HSIEH, Li-En, LIN, Chao-Nan, SU, Bi-Ling, JAN, Tong-Rong, CHEN, Chi-Min, WANG, Ching-Ho, LIN, Dah-Sheng, LIN, Chung-Tien et CHUEH, Ling-Ling, 2010. Synergistic antiviral effect of Galanthus nivalis agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antiviral Research*. octobre 2010. Vol. 88, n° 1, pp. 25-30. DOI 10.1016/j.antiviral.2010.06.010.

HU, Che-Ming Jack, CHANG, Wei-Shan, FANG, Zih-Syun, CHEN, You-Ting, WANG, Wen-Lin, TSAI, Hsiao-Han, CHUEH, Ling-Ling, TAKANO, Tomomi, HOHDATSU, Tsutomu et CHEN, Hui-Wen, 2017. Nanoparticulate vacuolar ATPase blocker exhibits potent host-targeted antiviral activity against feline coronavirus. *Scientific Reports*. 12 octobre 2017. Vol. 7, pp. 13043. DOI 10.1038/s41598-017-13316-0.

HUAN, Ung Eng, SILVA, Patricia Mafei F. Da et FLORIANO, Aline Petrolini, 2019. Case studies on RetroMAD1TM, an orally administered recombinant chimeric protein to treat naturally infected Feline Leukemia Virus (FeLV) cats. *Archives of Veterinary Science and Medicine*. 27 novembre 2019. Vol. 2, n° 4, pp. 41-57.

HUNG, Hui-Chen, KE, Yi-Yu, HUANG, Sheng Yu, HUANG, Peng-Nien, KUNG, Yu-An, CHANG, Teng-Yuan, YEN, Kuei-Jung, PENG, Tzu-Ting, CHANG, Shao-En, HUANG, Chin-Ting, TSAI, Ya-Ru, WU, Szu-Huei, LEE, Shiow-Ju, LIN, Jiunn-Horng, LIU, Bing-Sin, SUNG,

Wang-Chou, SHIH, Shin-Ru, CHEN, Chiung-Tong et HSU, John Tsu-An, 2020. Discovery of M Protease Inhibitors Encoded by SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 20 août 2020. Vol. 64, n° 9, pp. e00872-20. DOI 10.1128/AAC.00872-20.

HUSSAR, Daniel A., 2004. New drugs of 2003. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2004. Vol. 44, n° 2, pp. 168-206; quiz 207-210. DOI 10.1331/154434504773062627.

HUSSEIN, Islam T. M. et FIELD, Hugh J., 2008. Development of a quantitative real-time TaqMan PCR assay for testing the susceptibility of feline herpesvirus-1 to antiviral compounds. *Journal of Virological Methods*. septembre 2008. Vol. 152, n° 1-2, pp. 85-90. DOI 10.1016/j.jviromet.2008.05.018.

HUSSEY, Gisela Soboll, GOEHRING, Lutz S, LUNN, David P, HUSSEY, Stephen B, HUANG, Teng, OSTERRIEDER, Nikolaus, POWELL, Cynthia, HAND, Jesse, HOLZ, Carine et SLATER, Josh, 2013. Experimental infection with equine herpesvirus type 1 (EHV-1) induces chorioretinal lesions. *Veterinary Research*. 2013. Vol. 44, n° 1, pp. 118. DOI 10.1186/1297-9716-44-118.

IKEJIOFOR, Ogbu, BONIFACE, Anene, NWEZE, Nwakaego, DANLADI M. A, Maragaret et OCHAI, Sunday, 2017. Canine Parvovirus: A Review Ogbu et al CANINE PARVOVIRUS: A REVIEW. *International journal of science and applied research*. 1 janvier 2017. Vol. 2, pp. 74-95.

IRIS KALLI, null, LEONTIDES, Leonidas S., MYLONAKIS, Mathios E., ADAMAMA-MORAITOU, Katerina, RALLIS, Timoleon et KOUTINAS, Alexander F., 2010. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Research in Veterinary Science*. octobre 2010. Vol. 89, n° 2, pp. 174-178. DOI 10.1016/j.rvsc.2010.02.013.

ISHIDA, T, SHIBANAI, A, TANAKA, S, UCHIDA, K et MOCHIZUKI, M, 2004. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 avril 2004. Vol. 6, n° 2, pp. 107-109. DOI 10.1016/j.jfms.2003.08.011.

ISHIWATA, K., MINAGAWA, T. et KAJIMOTO, T., 1998. Clinical effects of the recombinant feline interferon-omega on experimental parvovirus infection in beagle dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*. août 1998. Vol. 60, n° 8, pp. 911-917. DOI 10.1292/jvms.60.911.

IZES, Aaron M., KIMBLE, Benjamin, NORRIS, Jacqueline M. et GOVENDIR, Merran, 2020. Assay validation and determination of in vitro binding of mefloquine to plasma proteins from clinically normal and FIP-affected cats. *PLoS One*. 2020. Vol. 15, n° 8, pp. e0236754. DOI 10.1371/journal.pone.0236754.

IZES, Aaron Michael, KIMBLE, Benjamin, NORRIS, Jacqueline Marie et GOVENDIR, Merran, 2020. In vitro hepatic metabolism of mefloquine using microsomes from cats, dogs and the common brush-tailed possum (*Trichosurus vulpecula*). *PLoS ONE*. 14 avril 2020. Vol. 15, n° 4, pp. e0230975. DOI 10.1371/journal.pone.0230975.

JAIMES, Javier A. et WHITTAKER, Gary R., 2018. Feline coronavirus: Insights into viral pathogenesis based on the spike protein structure and function. *Virology*. avril 2018. Vol. 517, pp. 108-121. DOI 10.1016/j.virol.2017.12.027.

JAMES, Scott H. et PRICHARD, Mark N., 2014. Current and future therapies for herpes simplex virus infections: mechanism of action and drug resistance. *Current Opinion in Virology*. octobre 2014. Vol. 8, pp. 54-61. DOI 10.1016/j.coviro.2014.06.003.

JAMESON, P. et ESSEX, M., 1983. Inhibition of feline leukemia virus replication by human leukocyte interferon. *Antiviral Research*. août 1983. Vol. 3, n° 2, pp. 115-120. DOI 10.1016/0166-3542(83)90033-5.

JAMET, Laura, 2022. Maladies infectieuses du chat. . 25 novembre 2022. pp. 150.

JONES, Sarah, NOVICOFF, Wendy, NADEAU, Julie et EVANS, Samantha, 2021. Unlicensed GS-441524-Like Antiviral Therapy Can Be Effective for at-Home Treatment of Feline Infectious Peritonitis. *Animals*. août 2021. Vol. 11, n° 8, pp. 2257. DOI 10.3390/ani11082257.

KABINGER, Florian, STILLER, Carina, SCHMITZOVÁ, Jana, DIENEMANN, Christian, KOKIC, Goran, HILLEN, Hauke S., HÖBARTNER, Claudia et CRAMER, Patrick, 2021. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature Structural & Molecular Biology*. septembre 2021. Vol. 28, n° 9, pp. 740-746. DOI 10.1038/s41594-021-00651-0.

KAUSAR, Shamaila, SAID KHAN, Fahad, ISHAQ MUJEEB UR REHMAN, Muhammad, AKRAM, Muhammad, RIAZ, Muhammad, RASOOL, Ghulam, HAMID KHAN, Abdul, SALEEM, Iqra, SHAMIM, Saba et MALIK, Arif, 2021. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2021. Vol. 35, pp. 20587384211002621. DOI 10.1177/20587384211002621.

KENT, Alycia M., GUAN, Su, JACQUE, Nicole, NOVICOFF, Wendy et EVANS, Samantha J. M., 2024. Unlicensed antiviral products used for the at-home treatment of feline infectious peritonitis contain GS-441524 at significantly different amounts than advertised. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 avril 2024. Vol. 262, n° 4, pp. 489-497. DOI 10.2460/javma.23.08.0466.

KENYON, Julia C. et LEVER, Andrew M. L., 2011. The molecular biology of feline immunodeficiency virus (FIV). *Viruses*. novembre 2011. Vol. 3, n° 11, pp. 2192-2213. DOI 10.3390/v3112192.

KIM, Dong-Hwi, HAN, Sang-Hoon, GO, Hyeon-Jeong, KIM, Da-Yoon, KIM, Jae-Hyeong, LEE, Joong-Bok, PARK, Seung-Yong, SONG, Chang-Seon, LEE, Sang-Won et CHOI, In-Soo, 2022. Antiviral activity of canine interferon lambda 3 expressed using a recombinant adenovirus against canine coronavirus, canine parvovirus, and canine distemper virus. *Veterinary Research Communications*. décembre 2022. Vol. 46, n° 4, pp. 1363-1368. DOI 10.1007/s11259-022-10000-1.

KIM, Jeffrey, BEHZADI, Elisa S., NEHRING, Mary, CARVER, Scott, COWAN, Shannon R., CONRY, Megan K., RAWLINSON, Jennifer E., VANDEWOUDE, Sue et MILLER, Craig A., 2023. Combination Antiretroviral Therapy and Immunophenotype of Feline Immunodeficiency Virus. *Viruses*. 24 mars 2023. Vol. 15, n° 4, pp. 822. DOI 10.3390/v15040822.

KIM, Yunjeong et CHANG, Kyeong-Ok, 2018. Fexaramine as an entry blocker for feline caliciviruses. *Antiviral Research*. 1 avril 2018. Vol. 152, pp. 76-83. DOI 10.1016/j.antiviral.2018.02.009.

KIM, Yunjeong, LOVELL, Scott, TIEW, Kok-Chuan, MANDADAPU, Sivakoteswara Rao, ALLISTON, Kevin R., BATTAILE, Kevin P., GROUTAS, William C. et CHANG, Kyeong-Ok, 2012. Broad-Spectrum Antivirals against 3C or 3C-Like Proteases of Picornaviruses, Noroviruses, and Coronaviruses. *Journal of Virology*. novembre 2012. Vol. 86, n° 21, pp. 11754-11762. DOI 10.1128/jvi.01348-12.

KIM, Yunjeong, MANDADAPU, Sivakoteswara Rao, GROUTAS, William C. et CHANG, Kyeong-Ok, 2013. Potent inhibition of feline coronaviruses with peptidyl compounds targeting coronavirus 3C-like protease. *Antiviral Research*. février 2013. Vol. 97, n° 2, pp. 161-168. DOI 10.1016/j.antiviral.2012.11.005.

KIM, Yunjeong, SHIVANNA, Vinay, NARAYANAN, Sanjeev, PRIOR, Allan M., WEERASEKARA, Sahani, HUA, Duy H., KANKANAMALAGE, Anushka C. Galasiti, GROUTAS, William C. et CHANG, Kyeong-Ok, 2015. Broad-Spectrum Inhibitors against 3C-Like Proteases of Feline Coronaviruses and Feline Caliciviruses. *Journal of Virology*. 3 avril 2015. Vol. 89, n° 9, pp. 4942-4950. DOI 10.1128/jvi.03688-14.

KING, Andrew MQ, LEFKOWITZ, Elliot, ADAMS, Michael J. et CARSTENS, Eric B., 2011. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier. ISBN 978-0-12-384685-3.

KŁYSIK, Katarzyna, PIETRASZEK, Aneta, KAREWICZ, Anna et NOWAKOWSKA, Maria, 2020. Acyclovir in the Treatment of Herpes Viruses - A Review. *Current Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 27, n° 24, pp. 4118-4137. DOI 10.2174/0929867325666180309105519.

KNOTTENBELT, Derek, 2005. A Suggested Clinical Classification for the Equine Sarcoid. *Clinical Techniques in Equine Practice*. 1 décembre 2005. Vol. 4, pp. 278-295. DOI 10.1053/j.ctep.2005.10.008.

KOLA, Ismail et LANDIS, John, 2004. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews. Drug Discovery*. août 2004. Vol. 3, n° 8, pp. 711-715. DOI 10.1038/nrd1470.

KRENTZ, Daniela, ZENGER, Katharina, ALBERER, Martin, FELTEN, Sandra, BERGMANN, Michèle, DORSCH, Roswitha, MATIASEK, Kaspar, KOLBERG, Laura, HOFMANN-LEHMANN, Regina, MELI, Marina L., SPIRI, Andrea M., HORAK, Jeannie, WEBER, Saskia, HOLICKI, Cora M., GROSCHUP, Martin H., ZABLOTSKI, Yury, LESCRIER, Eveline, KOLETZKO, Berthold, VON BOTH, Ulrich et HARTMANN, Katrin, 2021. Curing Cats with Feline Infectious Peritonitis with an Oral Multi-Component Drug Containing GS-441524. *Viruses*. 5 novembre 2021. Vol. 13, n° 11, pp. 2228. DOI 10.3390/v13112228.

KURODA, Yudai, YAMAGATA, Haruka, NEMOTO, Michiko, INAGAKI, Kenji, TAMURA, Takashi et MAEDA, Ken, 2019. Antiviral effect of sinefungin on in vitro growth of feline herpesvirus type 1. *The Journal of Antibiotics*. décembre 2019. Vol. 72, n° 12, pp. 981-985. DOI 10.1038/s41429-019-0234-4.

KWAK, So-Hyung, KIM, Hayeong, YUN, Hyeli, LIM, Juho, KANG, Dong-Hyun et KIM, Doman, 2023. Characterization of Natural Compounds as Inhibitors of NS1 Endonuclease from Canine Parvovirus Type 2. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 28 juin 2023. Vol. 33, n° 6, pp. 788-796. DOI 10.4014/jmb.2211.11040.

LA DÉPÊCHE VÉTÉRINAIRE, 2024a. GS-441524 contre la PIF : « La délivrance nécessite une ordonnance vétérinaire », précise l'ANMV. *La Dépêche Vétérinaire* [en ligne]. 18 septembre 2024. N° 1720. [Consulté le 3 octobre 2024]. Disponible à l'adresse : https://www.depecheveterinaire.com/gs-441524-contre-la-pif-la-delivrance-necessite-une-ordonnance-veterinaire-precise-l-anmv_67994B7DB364A162.html

LA DÉPÊCHE VÉTÉRINAIRE, 2024b. Traitement de la PIF : la révolution GS-441524. *La Dépêche Vétérinaire* [en ligne]. 18 septembre 2024. N° 1720. [Consulté le 24 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : https://www.depecheveterinaire.com/traitement-de-la-pif-la-revolution-gs-441524_67984A7CB263A061.html

LA DÉPÊCHE VÉTÉRINAIRE, 2024c. Pharmacie Delpech : 90 commandes reçues en un mois pour le GS-441524 contre la PIF. *La Dépêche Vétérinaire* [en ligne]. 18 septembre 2024. N° 1720. [Consulté le 3 octobre 2024]. Disponible à l'adresse : https://www.depecheveterinaire.com/pharmacie-delpech-90-commandes-recues-en-un-mois-pour-le-gs-441524-contre-la-pif_679A4C7EB465A263.html

LAMB, Robert A et PARKS, Griffith D., 2013. Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In : FIELDS, Bernard N, KNIPE, David M et HOWLEY, Peter M (éd.), *Fields Virology*. Lippincott, Williams, and Wilkins. pp. 957-995. ISBN 978-1-4511-0563-6.

LANAVE, Gianvito, CAVALLI, Alessandra, MARTELLA, Vito, FONTANA, Tommaso, LOSAPPIO, Ruggero, TEMPESTA, Maria, DECARO, Nicola, BUONAVOGLIA, Domenico et CAMERO, Michele, 2017. Ribavirin and boceprevir are able to reduce Canine distemper virus growth *in vitro*. *Journal of Virological Methods*. 1 octobre 2017. Vol. 248, pp. 207-211. DOI 10.1016/j.jviromet.2017.07.012.

LAPPIN, Michael, WOTMAN, Kathryn, CHOW, Lyndah, WILLIAMS, Maggie, HAWLEY, Jennifer et DOW, Steven, 2023. Nanoparticle ocular immunotherapy for herpesvirus surface eye infections evaluated in cat infection model. *PloS One*. 2023. Vol. 18, n° 1, pp. e0279462. DOI 10.1371/journal.pone.0279462.

LAZEAR, Helen M., SCHOGGINS, John W. et DIAMOND, Michael S., 2019. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity*. 16 avril 2019. Vol. 50, n° 4, pp. 907-923. DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.025.

LEAL, R. O., GIL, S., SEPÚLVEDA, N., MCGAHIE, D., DUARTE, A., NIZA, M. M. R. E. et TAVARES, L., 2014. Monitoring acute phase proteins in retrovirus infected cats undergoing feline interferon- ω therapy. *The Journal of Small Animal Practice*. janvier 2014. Vol. 55, n° 1, pp. 39-45. DOI 10.1111/jsap.12160.

LEAL, Rodolfo O., GIL, Solange, DUARTE, Ana, MCGAHIE, David, SEPÚLVEDA, Nuno, NIZA, Maria M. R. E. et TAVARES, Luís, 2015. Evaluation of viremia, proviral load and cytokine profile in naturally feline immunodeficiency virus infected cats treated with two different protocols of recombinant feline interferon omega. *Research in Veterinary Science*. avril 2015. Vol. 99, pp. 87-95. DOI 10.1016/j.rvsc.2015.02.008.

LEDBETTER, Eric C., BADANES, Zachary I., CHAN, Remington X., DONOHUE, Laura K., HAYOT, Nathalie L., HARMAN, Rebecca M., VAN DE WALLE, Gerlinde R. et MOHAMMED, Hussni O., 2022. Comparative Efficacy of Topical Ophthalmic Ganciclovir and Oral Famciclovir in Cats with Experimental Ocular Feline Herpesvirus-1 Epithelial Infection.

Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics. juin 2022. Vol. 38, n° 5, pp. 339-347. DOI 10.1089/jop.2022.0001.

LEDBETTER, Eric C, BADANES, Zachary I, CHAN, Remington X, DONOHUE, Laura K, HAYOT, Nathalie L, HARMAN, Rebecca M, VAN DE WALLE, Gerlinde R et MOHAMMED, Hussni O, 2022. Comparative Efficacy of Topical Ophthalmic Ganciclovir and Oral Famciclovir in Cats with Experimental Ocular Feline Herpesvirus-1 Epithelial Infection. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics.* 1 juin 2022. Vol. 38, n° 5, pp. 339-347. DOI 10.1089/jop.2022.0001.

LEDBETTER, Eric C., CUTLER, Timothy J. et IRBY, Nita L., 2024. Macrodendritic ulcerative keratitis and conjunctival lymphoid hyperplasia in horses with equine herpesvirus-2 and equine herpesvirus-5 infections. *Veterinary Ophthalmology.* 2024. Vol. 27, n° 3, pp. 277-285. DOI 10.1111/vop.13171.

LEDNICKY, John A, DUBACH, Jean, KINSEL, Michael J, MEEHAN, Thomas P, BOCCHETTA, Maurizio, HUNGERFORD, Laura L, SARICH, Nicolene A, WITECKI, Kelley E, BRAID, Michael D, PEDRAK, Casandra et HOUDE, Christiane M, 2004. Genetically distant American Canine distemper virus lineages have recently caused epizootics with somewhat different characteristics in raccoons living around a large suburban zoo in the USA. *Virology Journal.* 2 septembre 2004. Vol. 1, pp. 2. DOI 10.1186/1743-422X-1-2.

LEWIN, Andrew C., LIU, Chin-Chi, ALLING, Christopher, CAMACHO-LUNA, Pilar, MIESSLER, Bruna et CARTER, Renee T., 2021. In vitro efficacy of ganciclovir against feline herpesvirus type 1 and assessment of ocular tolerability in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* avril 2021. Vol. 23, n° 4, pp. 400-404. DOI 10.1177/1098612X20944363.

LI, Dengliang, CUI, Zhending, LI, Guohua, ZHANG, Liangting, ZHANG, Ying, ZHAO, Han, ZHANG, Shuang, GUO, Yanbing, ZHAO, Yanli, MEN, Fanxing, ZHAO, Shihui, SHAO, Jiang, DU, Dongju, HUANG, Hailong, WANG, Kai, HU, Guixue, LI, Tiansong et ZHAO, Yongkun, 2020. Antiviral effect of copper chloride on feline calicivirus and synergy with ribavirin in vitro. *BMC veterinary research.* 6 juillet 2020. Vol. 16, n° 1, pp. 231. DOI 10.1186/s12917-020-02441-0.

LI, Guangdi, HILGENFELD, Rolf, WHITLEY, Richard et DE CLERCQ, Erik, 2023. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. *Nature Reviews. Drug Discovery.* 2023. Vol. 22, n° 6, pp. 449-475. DOI 10.1038/s41573-023-00672-y.

LI, Yao, YI, Li, CHENG, Sipeng, WANG, Yongshan, WANG, Jiongjiong, SUN, Jing, ZHANG, Quan et XU, Xiulong, 2021. Inhibition of canine distemper virus replication by blocking pyrimidine nucleotide synthesis with A77 1726, the active metabolite of the anti-inflammatory drug leflunomide. *The Journal of General Virology.* mars 2021. Vol. 102, n° 3. DOI 10.1099/jgv.0.001534.

LINCOLN, S. D., GORHAM, J. R., OTT, R. L. et HEGREBERG, G. A., 1971. Etiologic Studies of Old Dog Encephalitis: I. Demonstration of Canine Distemper Viral Antigen in the Brain in two Cases. *Veterinary Pathology.* 1 janvier 1971. Vol. 8, n° 1, pp. 1-8. DOI 10.1177/030098587100800101.

- LITSTER, A. L., LOHR, B. R., BUKOWY, R. A., THOMASY, S. M. et MAGGS, D. J., 2015. Clinical and antiviral effect of a single oral dose of famciclovir administered to cats at intake to a shelter. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. février 2015. Vol. 203, n° 2, pp. 199-204. DOI 10.1016/j.tvjl.2014.11.011.
- LITTLE, Susan, LEVY, Julie, HARTMANN, Katrin, HOFMANN-LEHMANN, Regina, HOSIE, Margaret, OLAH, Glenn et DENIS, Kelly St, 2020. 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. janvier 2020. Vol. 22, n° 1, pp. 5-30. DOI 10.1177/1098612X19895940.
- LIU, Bin, JIAO, Xiao-Qian, DONG, Xu-Feng, GUO, Pei, WANG, Shu-Bai et QIN, Zhi-Hua, 2024. Saikosaponin B2, Punicalin, and Punicalagin in Vitro Block Cellular Entry of Feline Herpesvirus-1. *Viruses*. 1 février 2024. Vol. 16, n° 2, pp. 231. DOI 10.3390/v16020231.
- LIU, I-Jung, TSAI, Wan-Ting, HSIEH, Li-En et CHUEH, Ling-Ling, 2013. Peptides Corresponding to the Predicted Heptad Repeat 2 Domain of the Feline Coronavirus Spike Protein Are Potent Inhibitors of Viral Infection. *PLoS ONE*. 3 décembre 2013. Vol. 8, n° 12, pp. e82081. DOI 10.1371/journal.pone.0082081.
- LIU, Kun, XU, Peng, LI, Yuchen, QIN, Jiali, ZHU, Jiping et LI, Yi, 2024. Inhibition of canine parvovirus 2 (CPV-2) replication by TAT-scFv through targeting of the viral structural protein VP2 of CPV-2. *The New Microbiologica*. janvier 2024. Vol. 46, n° 4, pp. 381-389.
- LIU, P. C., CHEN, C. A., CHEN, C. M., YEN, C. H., LEE, M. H., CHUANG, C. K., TU, C. F. et SU, B. L., 2016. Application of xenogeneic anti-canine distemper virus antibodies in treatment of canine distemper puppies. *Journal of Small Animal Practice*. 2016. Vol. 57, n° 11, pp. 626-630. DOI 10.1111/jsap.12557.
- LIU, Yong-Guang, JIN, Su-Wei, ZHANG, Shan-Shan, XIA, Tian-Ji, LIAO, Yong-Hong, PAN, Rui-Le, YAN, Ming-Zhu et CHANG, Qi, 2024. Interferon lambda in respiratory viral infection: immunomodulatory functions and antiviral effects in epithelium. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15, pp. 1338096. DOI 10.3389/fimmu.2024.1338096.
- LU, Yangpeng, JIA, Yanan, XUE, Zihan, LI, Nannan, LIU, Junyu et CHEN, Haixia, 2021. Recent Developments in Inonotus obliquus (Chaga mushroom) Polysaccharides: Isolation, Structural Characteristics, Biological Activities and Application. *Polymers*. 29 avril 2021. Vol. 13, n° 9, pp. 1441. DOI 10.3390/polym13091441.
- LUNN, David P., BURGESS, Brandy A, DORMAN, David C., GOEHRING, Lutz S., GROSS, Peggy, OSTERRIEDER, Klaus, PUSTERLA, Nicola et SOBOLL HUSSEY, Gisela, 2024. Updated ACVIM consensus statement on equine herpesvirus-1. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 18 mars 2024. Vol. 38, n° 3, pp. 1290-1299. DOI 10.1111/jvim.17047.
- LUTZ, Hans, ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, HOSIE, Margaret J., LLORET, Albert, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, RADFORD, Alan D., THIRY, Etienne, TRUYEN, Uwe et HORZINEK, Marian C., 2009. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 1 juillet 2009. Vol. 11, n° 7, pp. 565-574. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.005.

LV, Jinbao, BAI, Yang, WANG, Yingyun, YANG, Liu, JIN, Yipeng et DONG, Jun, 2022. Effect of GS-441524 in combination with the 3C-like protease inhibitor GC376 on the treatment of naturally transmitted feline infectious peritonitis. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022. Vol. 9, pp. 1002488. DOI 10.3389/fvets.2022.1002488.

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

MAGGS, David J. et CLARKE, Heather E., 2004. In vitro efficacy of ganciclovir, cidofovir, penciclovir, foscarnet, idoxuridine, and acyclovir against feline herpesvirus type-1. *American Journal of Veterinary Research*. avril 2004. Vol. 65, n° 4, pp. 399-403. DOI 10.2460/ajvr.2004.65.399.

MAJOR, Andrea, CATTORI, Valentino, BOENZLI, Eva, RIOND, Barbara, OSSENT, Peter, MELI, Marina Luisa, HOFMANN-LEHMANN, Regina et LUTZ, Hans, 2010. Exposure of cats to low doses of FeLV: seroconversion as the sole parameter of infection. *Veterinary Research*. 1 mars 2010. Vol. 41, n° 2, pp. 1-10. DOI 10.1051/vetres/2009065.

MAJUMDER, Joydeb et MINKO, Tamara, 2021. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS journal*. 5 janvier 2021. Vol. 23, n° 1, pp. 14. DOI 10.1208/s12248-020-00532-2.

MAMATIS, John E., PELLIZZARI-DELANO, Isabella E., GALLARDO-FLORES, Carla E. et COLPITTS, Che C., 2022. Emerging Roles of Cyclophilin A in Regulating Viral Cloaking. *Frontiers in Microbiology* [en ligne]. 15 février 2022. Vol. 13. [Consulté le 18 juillet 2024]. DOI 10.3389/fmicb.2022.828078. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.828078/full>

MARINO, Morgan E., MIRONOVICH, Melanie A., INECK, Nikole E., CITINO, Scott B., EMERSON, Jessica A., MAGGS, David J., COGHILL, Lyndon M., DUBOVI, Edward J., TURNER, Rachel C., CARTER, Renee T. et LEWIN, Andrew C., 2021. Full Viral Genome Sequencing and Phylogenomic Analysis of Feline Herpesvirus Type 1 (FHV-1) in Cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Viruses*. novembre 2021. Vol. 13, n° 11, pp. 2307. DOI 10.3390/v13112307.

MARTELLA, Vito, ELIA, Gabrielle et BUONAVOGLIA, Canio, 2008. Canine Distemper Virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 juillet 2008. Vol. 38, n° 4, pp. 787-797. DOI 10.1016/j.cvsm.2008.02.007.

MARTIN, Virginie, NAJBAR, Wojciech, GUEGUEN, Sylvie, GROUSSON, Dominique, EUN, Hyone-Myong, LEBREUX, Bernard et AUBERT, André, 2002. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Veterinary Microbiology*. 22 octobre 2002. Vol. 89, n° 2, pp. 115-127. DOI 10.1016/S0378-1135(02)00173-6.

MATHES, L E, POLAS, P J, HAYES, K A, SWENSON, C L, JOHNSON, S et KOCIBA, G J, 1992. Pre- and postexposure chemoprophylaxis: evidence that 3'-azido-3'-dideoxythymidine inhibits feline leukemia virus disease by a drug-induced vaccine response. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. décembre 1992. Vol. 36, n° 12, pp. 2715-2721.

MATSUMOTO, Hirotaka, TESHIMA, Takahiro, IIZUKA, Yoshiyuki, SAKUSABE, Arihito, TAKAHASHI, Daiki, AMIMOTO, Akiteru et KOYAMA, Hidekazu, 2018. Evaluation of the efficacy of the subcutaneous low recombinant feline interferon-omega administration protocol for feline chronic gingivitis-stomatitis in feline calicivirus-positive cats. *Research in Veterinary Science*. décembre 2018. Vol. 121, pp. 53-58. DOI 10.1016/j.rvsc.2018.10.003.

MAXWELL, L. K., BENTZ, B. G., BOURNE, D. W. A. et ERKERT, R. S., 2008. Pharmacokinetics of valacyclovir in the adult horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. août 2008. Vol. 31, n° 4, pp. 312-320. DOI 10.1111/j.1365-2885.2008.00957.x.

MAXWELL, Lara K., 2017. Antiherpetic Drugs in Equine Medicine. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. avril 2017. Vol. 33, n° 1, pp. 99-125. DOI 10.1016/j.cveq.2016.12.002.

MAXWELL, Lara K., BENTZ, Bradford G., GILLIAM, Lyndi L., RITCHEY, Jerry W., PUSTERLA, Nicola, EBERLE, R., HOLBROOK, Todd C., MCFARLANE, Dianne, REZABEK, Grant B., MEINKOTH, James, WHITFIELD, Chase, GOAD, Carla L. et ALLEN, George P., 2017. Efficacy of the early administration of valacyclovir hydrochloride for the treatment of neuropathogenic equine herpesvirus type-1 infection in horses. *American journal of veterinary research*. octobre 2017. Vol. 78, n° 10, pp. 1126-1139. DOI 10.2460/ajvr.78.10.1126.

MAZZAFERRO, Elisa M., 2020. Update on Canine Parvoviral Enteritis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 novembre 2020. Vol. 50, n° 6, pp. 1307-1325. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.07.008.

MCCAW, D. L., BOON, G. D., JERGENS, A. E., KERN, M. R., BOWLES, M. H. et JOHNSON, J. C., 2001. Immunomodulation therapy for feline leukemia virus infection. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2001. Vol. 37, n° 4, pp. 356-363. DOI 10.5326/15473317-37-4-356.

MCDONAGH, Phillip, SHEEHY, Paul A., FAWCETT, Anne et NORRIS, Jacqueline M., 2015a. Antiviral effect of mefloquine on feline calicivirus in vitro. *Veterinary Microbiology*. 17 avril 2015. Vol. 176, n° 3-4, pp. 370-377. DOI 10.1016/j.vetmic.2015.02.007.

MCDONAGH, Phillip, SHEEHY, Paul A., FAWCETT, Anne et NORRIS, Jacqueline M., 2015b. In vitro inhibition of field isolates of feline calicivirus with short interfering RNAs (siRNAs). *Veterinary Microbiology*. 15 mai 2015. Vol. 177, n° 1-2, pp. 78-86. DOI 10.1016/j.vetmic.2015.02.015.

MCDONAGH, Phillip, SHEEHY, Paul A. et NORRIS, Jacqueline M., 2011. In vitro inhibition of feline coronavirus replication by small interfering RNAs. *Veterinary Microbiology*. 2 juin 2011. Vol. 150, n° 3, pp. 220-229. DOI 10.1016/j.vetmic.2011.01.023.

MCDONAGH, Phillip, SHEEHY, Paul A et NORRIS, Jacqueline M, 2014. Identification and characterisation of small molecule inhibitors of feline coronavirus replication. *Veterinary Microbiology*. 5 décembre 2014. Vol. 174, n° 3, pp. 438-447. DOI 10.1016/j.vetmic.2014.10.030.

MCDONAGH, Phillip, SHEEHY, Paul A. et NORRIS, Jacqueline M., 2015. Combination siRNA therapy against feline coronavirus can delay the emergence of antiviral resistance in

vitro. *Veterinary Microbiology*. 23 mars 2015. Vol. 176, n° 1, pp. 10-18. DOI 10.1016/j.vetmic.2014.12.009.

MCDONNEL, Samantha J., SPARGER, Ellen E. et MURPHY, Brian G., 2013. Feline immunodeficiency virus latency. *Retrovirology*. 6 juillet 2013. Vol. 10, pp. 69. DOI 10.1186/1742-4690-10-69.

MEIER, Pascal, DAUTHEVILLE-GUIBAL, Sandrine, RONCO, Pierre M. et ROSSERT, Jérôme, 2002. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. janvier 2002. Vol. 17, n° 1, pp. 148-149. DOI 10.1093/ndt/17.1.148.

MILLER, Michelle M. et FOGLE, Jonathan E., 2012. 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. DOI 10.3390/v4060954.

MINAGAWA, Tomonori, ISHIWATA, Kenji et KAJIMOTO, Tsunesuke, 1999. Feline interferon- ω treatment on canine parvovirus infection. *Veterinary Microbiology*. 1 septembre 1999. Vol. 69, n° 1, pp. 51-53. DOI 10.1016/S0378-1135(99)00087-5.

MIRONOVICH, Melanie A., YOON, Angela, MARINO, Morgan E., INECK, Nikole E., LIU, Chin-Chi, CARTER, Renee T. et LEWIN, Andrew C., 2023. Evaluation of compounded cidofovir, famciclovir, and ganciclovir for the treatment of feline herpesvirus ocular surface disease in shelter-housed cats. *Veterinary Ophthalmology*. avril 2023. Vol. 26 Suppl 1, pp. 143-153. DOI 10.1111/vop.13031.

MISTRY, Mielen, SHEA, Amanda, GIGUÈRE, Pierre et NGUYEN, My-Linh, 2016. Evaluation of Sodium Polystyrene Sulfonate Dosing Strategies in the Inpatient Management of Hyperkalemia. *Annals of Pharmacotherapy*. 1 juin 2016. Vol. 50, n° 6, pp. 455-462. DOI 10.1177/1060028016641427.

MOCHIZUKI, M., NAKATANI, H. et YOSHIDA, M., 1994. Inhibitory effects of recombinant feline interferon on the replication of feline enteropathogenic viruses in vitro. *Veterinary Microbiology*. mars 1994. Vol. 39, n° 1-2, pp. 145-152. DOI 10.1016/0378-1135(94)90095-7.

MODROW, Susanne, FALKE, Dietrich, TRUYEN, Uwe et SCHÄTZL, Hermann, 2013. Viruses: Definition, Structure, Classification. In : MODROW, Susanne, FALKE, Dietrich, TRUYEN, Uwe et SCHÄTZL, Hermann (éd.), *Molecular Virology* [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer. pp. 17-30. [Consulté le 20 septembre 2024]. ISBN 978-3-642-20718-1. Disponible à l'adresse : https://doi.org/10.1007/978-3-642-20718-1_2

MOHSENI, Nazleen, ROYSTER, Austin, REN, Songyang, MA, Yutian, PINTADO, Melissa, MIR, Mohammad et MIR, Sheema, 2023. A novel compound targets the feline infectious peritonitis virus nucleocapsid protein and inhibits viral replication in cell culture. *The Journal of Biological Chemistry*. mars 2023. Vol. 299, n° 3, pp. 102976. DOI 10.1016/j.jbc.2023.102976.

MONNE RODRIGUEZ, Josep Maria, LEEMING, Gail, KÖHLER, Kernt et KIPAR, Anja, 2017. Feline Herpesvirus Pneumonia: Investigations Into the Pathogenesis. *Veterinary Pathology*. novembre 2017. Vol. 54, n° 6, pp. 922-932. DOI 10.1177/0300985817720982.

- MORFIN, Florence et THOUVENOT, Danielle, 2003. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. janvier 2003. Vol. 26, n° 1, pp. 29-37. DOI 10.1016/s1386-6532(02)00263-9.
- MOULTON, Jon D., 2017. Using Morpholinos to Control Gene Expression. *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*. mars 2017. Vol. 68, n° 1, pp. 4301-43029. DOI 10.1002/cpnc.21.
- MUKHERJI, E., AU, J. L. et MATHES, L. E., 1994. Differential antiviral activities and intracellular metabolism of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 2',3'-dideoxyinosine in human cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. juillet 1994. Vol. 38, n° 7, pp. 1573-1579. DOI 10.1128/AAC.38.7.1573.
- MÜLLER, B. et KRÄUSSLICH, Hans-Georg, 2009. Antiviral strategies. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009. Vol. 189, n° 189, pp. 1-24. DOI 10.1007/978-3-540-79086-0_1.
- MULLIGAN, Aidan J. et BROWNING, Megan E., 2024. Quality assessment and characterization of unregulated antiviral drugs for feline infectious peritonitis: implications for treatment, safety, and efficacy. *American Journal of Veterinary Research*. 29 janvier 2024. pp. 1-9. DOI 10.2460/ajvr.23.10.0221.
- MURPHY, B. G., PERRON, M., MURAKAMI, E., BAUER, K., PARK, Y., ECKSTRAND, C., LIEPNIEKS, M. et PEDERSEN, N. C., 2018. The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Veterinary Microbiology*. 1 juin 2018. Vol. 219, pp. 226-233. DOI 10.1016/j.vetmic.2018.04.026.
- MURPHY, Brian, VAPNIARSKY, Natasha, HILLMAN, Chad, CASTILLO, Diego, MCDONNELL, Samantha, MOORE, Peter, LUCIW, Paul A. et SPARGER, Ellen E., 2012. FIV establishes a latent infection in feline peripheral blood CD4+ T lymphocytes in vivo during the asymptomatic phase of infection. *Retrovirology*. 7 février 2012. Vol. 9, pp. 12. DOI 10.1186/1742-4690-9-12.
- MYLONAKIS, Mathios E., KALLI, Iris et RALLIS, Timoleon S., 2016. Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Medicine (Auckland, N.Z.)*. 2016. Vol. 7, pp. 91-100. DOI 10.2147/VMRR.S80971.
- NAN, Yuchen et ZHANG, Yan-Jin, 2018. Antisense Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers as Novel Antiviral Compounds. *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9, pp. 750. DOI 10.3389/fmicb.2018.00750.
- NANDI, S. et KUMAR, Manoj, 2010. Canine parvovirus: current perspective. *Indian Journal of Virology: An Official Organ of Indian Virological Society*. juin 2010. Vol. 21, n° 1, pp. 31-44. DOI 10.1007/s13337-010-0007-y.
- NASIR, Lubna et CAMPO, M. Saveria, 2008. Bovine papillomaviruses: their role in the aetiology of cutaneous tumours of bovids and equids. *Veterinary Dermatology*. octobre 2008. Vol. 19, n° 5, pp. 243-254. DOI 10.1111/j.1365-3164.2008.00683.x.

NASISSE, M. P., DORMAN, D. C., JAMISON, K. C., WEIGLER, B. J., HAWKINS, E. C. et STEVENS, J. B., 1997. Effects of valacyclovir in cats infected with feline herpesvirus 1. *American Journal of Veterinary Research*. octobre 1997. Vol. 58, n° 10, pp. 1141-1144.

NASISSE, M. P., GUY, J. S., DAVIDSON, M. G., SUSSMAN, W. et DE CLERCQ, E., 1989. In vitro susceptibility of feline herpesvirus-1 to vidarabine, idoxuridine, trifluridine, acyclovir, or bromovinyldeoxyuridine. *American Journal of Veterinary Research*. janvier 1989. Vol. 50, n° 1, pp. 158-160.

NAZIR, Farah, JOHN KOMBE KOMBE, Arnaud, KHALID, Zunera, BIBI, Shaheen, ZHANG, Hongliang, WU, Songquan et JIN, Tengchuan, 2024. SARS-CoV-2 replication and drug discovery. *Molecular and Cellular Probes*. 23 juillet 2024. Vol. 77, pp. 101973. DOI 10.1016/j.mcp.2024.101973.

NEGASH, Rosa, LI, Emma, JACQUE, Nicole, NOVICOFF, Wendy et EVANS, Samantha J. M., 2024. Owner experience and veterinary involvement with unlicensed GS-441524 treatment of feline infectious peritonitis: a prospective cohort study. *Frontiers in Veterinary Science*. 2024. Vol. 11, pp. 1377207. DOI 10.3389/fvets.2024.1377207.

NESINA, Stefanie, KATRIN HELFER-HUNGERBUEHLER, A., RIOND, Barbara, BORETTI, Felicitas S., WILLI, Barbara, MELI, Marina L., GREST, Paula et HOFMANN-LEHMANN, Regina, 2015. Retroviral DNA--the silent winner: blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naïve recipient cats. *Retrovirology*. 21 décembre 2015. Vol. 12, pp. 105. DOI 10.1186/s12977-015-0231-z.

NOGUEIRA, Sandra A. F., TORRES, Sheila M. F., MALONE, Erin D., DIAZ, Sandra F., JESSEN, Carl et GILBERT, Sophie, 2006. 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. DOI 10.1111/j.1365-3164.2006.00526.x.

NORELLI, Sandro, EL DAKER, Sary, D'OSTILIO, Daniela, MELE, Federico, MANCINI, Fabiola, TAGLIA, Fabiana, RUGGIERI, Anna, CICCOCZZI, Massimo, CAUDA, Roberto, CIERVO, Alessandra, BARRECA, Maria L., PISTELLO, Mauro, BENDINELLI, Mauro et SAVARINO, Andrea, 2008. 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. DOI 10.2174/157016208785132527.

NORMAND, Camille, THIEULENT, Côme J., FORTIER, Christine, SUTTON, Gabrielle, SENAMAUD-BEAUFORT, Catherine, JOURDREN, Laurent, BLUGEON, Corinne, VIDALAIN, Pierre-Olivier, PRONOST, Stéphane et HUE, Erika S., 2024. A Screening Study Identified Decitabine as an Inhibitor of Equid Herpesvirus 4 That Enhances the Innate Antiviral Response. *Viruses*. 8 mai 2024. Vol. 16, n° 5, pp. 746. DOI 10.3390/v16050746.

NORTH, T. W., NORTH, G. L. et PEDERSEN, N. C., 1989. Feline immunodeficiency virus, a model for reverse transcriptase-targeted chemotherapy for acquired immune deficiency syndrome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. juin 1989. Vol. 33, n° 6, pp. 915-919. DOI 10.1128/AAC.33.6.915.

OFFER, Katie S., DIXON, Claire E. et SUTTON, David G. M., 2024. Treatment of equine sarcoids: A systematic review. *Equine Veterinary Journal*. 2024. Vol. 56, n° 1, pp. 12-25. DOI 10.1111/evj.13935.

OGŁUSZKA, Magdalena, STARZYŃSKI, Rafał Radosław, PIERZCHAŁA, Mariusz, OTROCKA-DOMAGAŁA, Iwona et RAŚ, Andrzej, 2021. Equine Sarcoids—Causes, Molecular Changes, and Clinicopathologic Features: A Review. *Veterinary Pathology*. 1 mai 2021. Vol. 58, n° 3, pp. 472-482. DOI 10.1177/0300985820985114.

O'HANLON, Ryan et SHAW, Megan L, 2019. Baloxavir marboxil: the new influenza drug on the market. *Current Opinion in Virology*. 1 avril 2019. Vol. 35, pp. 14-18. DOI 10.1016/j.coviro.2019.01.006.

OHSHIMA, Takahisa et MOCHIZUKI, Masami, 2009. Evidence for Recombination Between Feline Panleukopenia Virus and Canine Parvovirus Type 2. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2009. Vol. 71, n° 4, pp. 403-408. DOI 10.1292/jvms.71.403.

OLADUNNI, Fatai S., HOROHOV, David W. et CHAMBERS, Thomas M., 2019. EHV-1: A Constant Threat to the Horse Industry. *Frontiers in Microbiology*. 3 décembre 2019. Vol. 10, pp. 2668. DOI 10.3389/fmicb.2019.02668.

OLIVEIRA, Amanda, CARGNELUTTI, Juliana, MORTARI, Ana, FLORES, Eduardo et WEIBLEN, Rudi, 2018. In vitro activity of six antiviral drugs against equid alphaherpesvirus type 1 indicates ganciclovir as promising drug for in vivo studies. *Ciência Rural*. 3 décembre 2018. Vol. 48. DOI 10.1590/0103-8478cr20180085.

ONS, Ellen, VAN BRUSSEL, Leen, LANE, Stephen, KING, Vickie, CULLINANE, Ann, KENNA, Rachel, LYONS, Pamela, HAMMOND, Toni-Ann, SALT, Jeremy et RAUE, Rudiger, 2014. Efficacy of a *Parapoxvirus ovis*-based immunomodulator against equine herpesvirus type 1 and *Streptococcus equi equi* infections in horses. *Veterinary Microbiology*. 10 octobre 2014. Vol. 173, n° 3, pp. 232-240. DOI 10.1016/j.vetmic.2014.07.015.

OWENS, J. G., NASISSE, M. P., TADEPALLI, S. M. et DORMAN, D. C., 1996. Pharmacokinetics of acyclovir in the cat. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. décembre 1996. Vol. 19, n° 6, pp. 488-490. DOI 10.1111/j.1365-2885.1996.tb00087.x.

OZKANLAR, Y., ULAS, N., SOZDUTMAZ, I. et OZKANLAR, S., 2023. Clinical evaluation of antiviral combination treatment in cats with feline herpesvirus-1 infection. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 12 décembre 2023. Vol. 26, n° 4, pp. 705-713. DOI 10.24425/pjvs.2023.148290.

PACHOTA, Magdalena, GRZYWA, Renata, IWANEJKO, Jakub, SYNOWIEC, Aleksandra, IWAN, Dominika, KAMIŃSKA, Karolina, SKOREŃSKI, Marcin, BIELECKA, Ewa, SZCZUBIAŁKA, Krzysztof, NOWAKOWSKA, Maria, MACKERETH, Cameron D., WOJACZYŃSKA, Elżbieta, SIĘNCZYK, Marcin et PYRĆ, Krzysztof, 2023. Novel inhibitors of HSV-1 protease effective in vitro and in vivo. *Antiviral Research*. mai 2023. Vol. 213, pp. 105604. DOI 10.1016/j.antiviral.2023.105604.

PAESHUYSE, Jan, DALLMEIER, Kai et NEYTS, Johan, 2011. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action. *Current*

Opinion in Virology. décembre 2011. Vol. 1, n° 6, pp. 590-598.
DOI 10.1016/j.coviro.2011.10.030.

PAILLOT, R., CASE, R., ROSS, J., NEWTON, R. et NUGENT, J., 2008. Equine Herpes Virus-1: Virus, Immunity and Vaccines. *The Open Veterinary Science Journal*. 1 janvier 2008. Vol. 2, n° 1, pp. 68-91. DOI 10.2174/1874318808002010068.

PEDERSEN, Niels C., 2014. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. août 2014. Vol. 201, n° 2, pp. 123-132. DOI 10.1016/j.tvjl.2014.04.017.

PEDERSEN, Niels C., KIM, Yunjeong, LIU, Hongwei, GALASITI KANKANAMALAGE, Anushka C., ECKSTRAND, Chrissy, GROUTAS, William C., BANNASCH, Michael, MEADOWS, Juliana M. et CHANG, Kyeong-Ok, 2018. Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. avril 2018. Vol. 20, n° 4, pp. 378-392. DOI 10.1177/1098612X17729626.

PEDERSEN, Niels C., PERRON, Michel, BANNASCH, Michael, MONTGOMERY, Elizabeth, MURAKAMI, Eisuke, LIEPNIEKS, Molly et LIU, Hongwei, 2019. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. avril 2019. Vol. 21, n° 4, pp. 271-281. DOI 10.1177/1098612X19825701.

PEDRAZINI, Maria Cristina, DA SILVA, Mariliza Henrique et GROPPPO, Francisco Carlos, 2022. L-lysine: Its antagonism with L-arginine in controlling viral infection. Narrative literature review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. novembre 2022. Vol. 88, n° 11, pp. 4708-4723. DOI 10.1111/bcp.15444.

PEDRETTI, E., PASSERI, B., AMADORI, M., ISOLA, P., PEDE, P. Di, TELERA, A., VESCOVINI, R., QUINTAVALLA, F. et PISTELLO, M., 2006. Low-dose interferon- α treatment for feline immunodeficiency virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 février 2006. Vol. 109, n° 3, pp. 245-254. DOI 10.1016/j.vetimm.2005.08.020.

PENNINGTON, Matthew R., FORT, Michael W., LEDBETTER, Eric C. et VAN DE WALLE, Gerlinde R., 2016. A novel corneal explant model system to evaluate antiviral drugs against feline herpesvirus type 1 (FHV-1). *The Journal of General Virology*. juin 2016. Vol. 97, n° 6, pp. 1414-1425. DOI 10.1099/jgv.0.000451.

PENNINGTON, Matthew R., VOORHEES, Ian E. H., CALLAWAY, Heather M., DEGHANPIR, Shannon D., BAINES, Joel D., PARRISH, Colin R. et VAN DE WALLE, Gerlinde R., 2018. The HIV Integrase Inhibitor Raltegravir Inhibits Felid Alphaherpesvirus 1 Replication by Targeting both DNA Replication and Late Gene Expression. *Journal of Virology*. 15 octobre 2018. Vol. 92, n° 20, pp. e00994-18. DOI 10.1128/JVI.00994-18.

PERKINS, Gillian A., VAN DE WALLE, Gerlinde R., PUSTERLA, Nicola, ERB, Hollis N. et OSTERRIEDER, Nikolaus, 2013. Evaluation of metaphylactic RNA interference to prevent equine herpesvirus type 1 infection in experimental herpesvirus myeloencephalopathy in horses. *American Journal of Veterinary Research*. février 2013. Vol. 74, n° 2, pp. 248-256. DOI 10.2460/ajvr.74.2.248.

PETTERSSON, Carina M., BROSTRÖM, Hans, HUMBLLOT, Patrice et BERGVALL, Kerstin E., 2020. Topical treatment of equine sarcoids with imiquimod 5% cream or *Sanguinaria canadensis* and zinc chloride - an open prospective study. *Veterinary Dermatology*. décembre 2020. Vol. 31, n° 6, pp. 471-e126. DOI 10.1111/vde.12900.

POLAS, P. J., SWENSON, C. L., SAMS, R., CHENEY, C. M., HAYES, K. A., TARR, M. J., KOCIBA, G. J. et MATHES, L. E., 1990. In vitro and in vivo evidence that the antiviral activity of 2',3'-dideoxycytidine is target cell dependent in a feline retrovirus animal model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. juillet 1990. Vol. 34, n° 7, pp. 1414-1421. DOI 10.1128/AAC.34.7.1414.

PRESSANTI, C. et CADIERGUES, M. -C., 2013. Mécanismes d'action de l'imiquimod et implication dans le traitement des affections cutanées virales humaines et animales. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1 octobre 2013. Vol. 48, n° 4, pp. 105-112. DOI 10.1016/j.anicom.2013.10.001.

PRIOR, Allan M., KIM, Yunjeong, WEERASEKARA, Sahani, MOROZE, Meghan, ALLISTON, Kevin R., UY, Roxanne Adeline Z., GROUTAS, William C., CHANG, Kyeong-Ok et HUA, Duy H., 2013. Design, synthesis, and bioevaluation of viral 3C and 3C-like protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1 décembre 2013. Vol. 23, n° 23, pp. 6317-6320. DOI 10.1016/j.bmcl.2013.09.070.

PUSTERLA, Nicola et HUSSEY, Gisela Soboll, 2014. Equine herpesvirus 1 myeloencephalopathy. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. décembre 2014. Vol. 30, n° 3, pp. 489-506. DOI 10.1016/j.cveq.2014.08.006.

QUENTIN-FROIGNANT, Charlotte, 2021. *Construction d'un herpesvirus auto-fluorescent ANCHOR et développement de quantifications automatisées de l'effet cytopathique pour l'identification de molécules antivirales en médecine vétérinaire : application à l'herpesvirus équin de type 1* [en ligne]. These de doctorat. Toulouse, INPT. [Consulté le 27 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://theses.fr/2021INPT0058>

RADFORD, Alan D., ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, HOSIE, Margaret J., LLORET, Albert, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, THIRY, Etienne, TRUYEN, Uwe et HORZINEK, Marian C., 2009. Feline calicivirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juillet 2009. Vol. 11, n° 7, pp. 556-564. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.004.

RAGLAND III, W. L., KEOWN, G. H. et SPENCER, G. R., 1970. Equine Sarcoid. *Equine Veterinary Journal*. 1970. Vol. 2, n° 1, pp. 2-11. DOI 10.1111/j.2042-3306.1970.tb04145.x.

RÉDA, Clémence, KAUFMANN, Emilie et DELAHAYE-DURIEZ, Andrée, 2020. Machine learning applications in drug development. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2020. Vol. 18, pp. 241-252. DOI 10.1016/j.csbj.2019.12.006.

REED, Stephen M. et TORIBIO, Ramiro E., 2004. Equine herpesvirus 1 and 4. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. décembre 2004. Vol. 20, n° 3, pp. 631-642. DOI 10.1016/j.cveq.2004.09.001.

Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez

l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), 2022. [en ligne]. [Consulté le 23 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1255/oj?locale=fr

Règlement d'exécution (UE) 2024/1973 de la Commission du 18 juillet 2024 établissant une liste des antimicrobiens qui ne doivent pas être utilisés conformément aux articles 112 et 113 du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil ou qui ne peuvent être utilisés conformément auxdits articles que sous certaines conditions, 2024. [en ligne]. [Consulté le 23 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/1973/oj/fra

Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), 2018. [en ligne]. [Consulté le 24 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj/fra>

REINHARD, Chelsea L., MCCOBB, Emily, STEFANOVSKI, Darko et SHARP, Claire R., 2020. A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Famciclovir in Shelter Cats with Naturally Occurring Upper Respiratory Tract Disease. *Animals: an open access journal from MDPI*. 19 août 2020. Vol. 10, n° 9, pp. 1448. DOI 10.3390/ani10091448.

RITZ, Susanne, EGBERINK, Herman et HARTMANN, Katrin, 2007. Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007. Vol. 21, n° 6, pp. 1193-1197. DOI 10.1892/06-302.1.

ROBERT-TISSOT, Céline, MELI, Marina L., RIOND, Barbara, HOFMANN-LEHMANN, Regina et LUTZ, Hans, 2012. Induction of a systemic antiviral state in vivo in the domestic cat with a class A CpG oligonucleotide. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 novembre 2012. Vol. 150, n° 1-2, pp. 1-9. DOI 10.1016/j.vetimm.2012.07.015.

ROBERT-TISSOT, Céline, RÜEGGER, Vera L., CATTORI, Valentino, MELI, Marina L., RIOND, Barbara, MOORE, Peter F., ENGELS, Monika, FRANCHINI, Marco, HOFMANN-LEHMANN, Regina et LUTZ, Hans, 2012. Stimulation with a class A CpG oligonucleotide enhances resistance to infection with feline viruses from five different families. *Veterinary Research*. 20 août 2012. Vol. 43, n° 1, pp. 60. DOI 10.1186/1297-9716-43-60.

RODRIGUES, Ana, ALVES, Paula M., COROADINHA, Ana, RODRIGUES, Ana, ALVES, Paula M. et COROADINHA, Ana, 2011. Production of Retroviral and Lentiviral Gene Therapy Vectors: Challenges in the Manufacturing of Lipid Enveloped Virus. In : *Viral Gene Therapy* [en ligne]. IntechOpen. [Consulté le 9 août 2024]. ISBN 978-953-307-539-6. Disponible à l'adresse : <https://www.intechopen.com/chapters/16776>

ROHAYEM, Jacques, BERGMANN, Mirko, GEBHARDT, Julia, GOULD, Ernest, TUCKER, Paul, MATTEVI, Andrea, UNGE, Torsten, HILGENFELD, Rolf et NEYTS, Johan, 2010. Antiviral strategies to control calicivirus infections. *Antiviral Research*. 1 août 2010. Vol. 87, n° 2, pp. 162-178. DOI 10.1016/j.antiviral.2010.05.002.

ROJKO, Jennifer L., HOOVER, Edward A., MATHES, Lawrence E., OLSEN, Richard G. et SCHALLER, Joseph P., 1979. Pathogenesis of Experimental Feline Leukemia Virus Infection2.

JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1 septembre 1979. Vol. 63, n° 3, pp. 759-768. DOI 10.1093/jnci/63.3.759.

ROSSIGNOL, J.-F., 2006. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1 septembre 2006. Vol. 24, n° 5, pp. 887-894. DOI 10.1111/j.1365-2036.2006.03033.x.

ROTH, Megan, MCDANIEL, Yumeng Z., DALY, Michele B., TALLEGE, Nathaniel, GREGGS, Willie M., PATTERSON, Steven E., KIM, Baek et MANSKY, Louis M., 2021. Distinct Antiretroviral Mechanisms Elicited by a Viral Mutagen. *Journal of Molecular Biology*. 3 septembre 2021. Vol. 433, n° 18, pp. 167111. DOI 10.1016/j.jmb.2021.167111.

ROY, Meagan, JACQUE, Nicole, NOVICOFF, Wendy, LI, Emma, NEGASH, Rosa et EVANS, Samantha J. M., 2022. Unlicensed Molnupiravir is an Effective Rescue Treatment Following Failure of Unlicensed GS-441524-like Therapy for Cats with Suspected Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 20 octobre 2022. Vol. 11, n° 10, pp. 1209. DOI 10.3390/pathogens11101209.

ROYALL, Elizabeth et LOCKER, Nicolas, 2016. Translational Control during Calicivirus Infection. *Viruses*. avril 2016. Vol. 8, n° 4, pp. 104. DOI 10.3390/v8040104.

SADOWSKI, Lauren A., UPADHYAY, Rista, GREELEY, Zachary W. et MARGULIES, Barry J., 2021. Current Drugs to Treat Infections with Herpes Simplex Viruses-1 and -2. *Viruses*. 25 juin 2021. Vol. 13, n° 7, pp. 1228. DOI 10.3390/v13071228.

SAMUEL, C. E., 2001. Antiviral actions of interferons. *Clinical Microbiology Reviews*. octobre 2001. Vol. 14, n° 4, pp. 778-809, table of contents. DOI 10.1128/CMR.14.4.778-809.2001.

SANDMEYER, Lynne S., KELLER, Charlotte B. et BIENZLE, Dorothee, 2005a. Effects of cidofovir on cell death and replication of feline herpesvirus-1 in cultured feline corneal epithelial cells. *American Journal of Veterinary Research*. février 2005. Vol. 66, n° 2, pp. 217-222. DOI 10.2460/ajvr.2005.66.217.

SANDMEYER, Lynne S., KELLER, Charlotte B. et BIENZLE, Dorothee, 2005b. Effects of interferon-alpha on cytopathic changes and titers for feline herpesvirus-1 in primary cultures of feline corneal epithelial cells. *American Journal of Veterinary Research*. février 2005. Vol. 66, n° 2, pp. 210-216. DOI 10.2460/ajvr.2005.66.210.

SANTOS, Carla Regina Gomes Rodrigues, FERREIRA, Isabela Torres, BERANGER, Renata, SANTI, Julia Possebon, JARDIM, Mariana Palha de Brito et DE SOUZA, Heloisa Justen Moreira, 2022. Undetectable proviral DNA and viral RNA levels after raltegravir administration in two cats with natural feline leukemia virus infection. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*. 2022. Vol. 44, pp. e003522. DOI 10.29374/2527-2179.bjvm003522.

SASE, Okihito, 2023. Molnupiravir treatment of 18 cats with feline infectious peritonitis: A case series. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2023. Vol. 37, n° 5, pp. 1876-1880. DOI 10.1111/jvim.16832.

SASE, Okihito, IWAMI, Tomoko, SASAKI, Takeru et SANO, Tadashi, 2024. GS-441524 and molnupiravir are similarly effective for the treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Frontiers in Veterinary Science*. 2024. Vol. 11, pp. 1422408. DOI 10.3389/fvets.2024.1422408.

- SAVIGNY, Michelle R. et MACINTIRE, Douglass K., 2010. Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*. février 2010. Vol. 20, n° 1, pp. 132-142. DOI 10.1111/j.1476-4431.2009.00404.x.
- SAYED-AHMED, Mohamed, 2015. Investigation of the Antiviral effect of Acyclovir on Canine Parvovirus Infection. *Pharm Pharmacol Int J*. 14 mars 2015. Vol. 2. DOI 10.15406/ppij.2015.02.00014.
- SCHWARTZ, Anita M., MCCRACKIN, Mary Ann, SCHINAZI, Raymond F., HILL, Peter B., VAHLENKAMP, Thomas W., TOMPKINS, Mary B. et HARTMANN, Katrin, 2014. Antiviral efficacy of nine nucleoside reverse transcriptase inhibitors against feline immunodeficiency virus in feline peripheral blood mononuclear cells. *American Journal of Veterinary Research*. mars 2014. Vol. 75, n° 3, pp. 273-281. DOI 10.2460/ajvr.75.3.273.
- SCHWARZ, B., SCHWENDENWEIN, I. et VAN DEN HOVEN, R., 2013. Successful outcome in a case of equine multinodular pulmonary fibrosis (EMPF) treated with valacyclovir. *Equine Veterinary Education*. 2013. Vol. 25, n° 8, pp. 389-392. DOI 10.1111/j.2042-3292.2012.00425.x.
- SEAHORN, T. L., CARTER, G. K., MARTENS, J. G., CRANDELL, R. A., MARTIN, M. T., SCRUTCHFIELD, W. L., CUMMINS, J. M. et MARTENS, R. J., 1990. Effects of human alpha interferon on experimentally induced equine herpesvirus-1 infection in horses. *American Journal of Veterinary Research*. décembre 1990. Vol. 51, n° 12, pp. 2006-2010.
- SEBBAG, Lionel, THOMASY, Sara M., WOODWARD, Andrew P., KNYCH, Heather K. et MAGGS, David J., 2016. Pharmacokinetic modeling of penciclovir and BRL42359 in the plasma and tears of healthy cats to optimize dosage recommendations for oral administration of famciclovir. *American Journal of Veterinary Research*. août 2016. Vol. 77, n° 8, pp. 833-845. DOI 10.2460/ajvr.77.8.833.
- SEIFERT, Roland, 2014. Vidarabine is neither a potent nor a selective AC5 inhibitor. *Biochemical Pharmacology*. 15 février 2014. Vol. 87, n° 4, pp. 543-546. DOI 10.1016/j.bcp.2013.12.025.
- SENTSUI, Hiroshi, WU, Donglai, MURAKAMI, Kenji, KONDO, Takashi et MATSUMURA, Tomio, 2010. Antiviral effect of recombinant equine interferon-gamma on several equine viruses. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 mai 2010. Vol. 135, n° 1-2, pp. 93-99. DOI 10.1016/j.vetimm.2009.11.006.
- SHIBA, Nozomi, MAEDA, Ken, KATO, Hiroto, MOCHIZUKI, Masami et IWATA, Hiroyuki, 2007. Differentiation of feline coronavirus type I and II infections by virus neutralization test. *Veterinary Microbiology*. 6 octobre 2007. Vol. 124, n° 3-4, pp. 348-352. DOI 10.1016/j.vetmic.2007.04.031.
- SIEBECK, Nicola, HURLEY, David J., GARCIA, Maricarmen, GREENE, Craig E., KÖSTLIN, Roberto G., MOORE, Phillip A. et DIETRICH, Ursula M., 2006. Effects of human recombinant alpha-2b interferon and feline recombinant omega interferon on in vitro replication of feline herpesvirus-1. *American Journal of Veterinary Research*. août 2006. Vol. 67, n° 8, pp. 1406-1411. DOI 10.2460/ajvr.67.8.1406.

SIMV, 2024. Syndicat de l'Industrie du Médicament et Diagnostic Vétérinaires (Med'Vet). [en ligne]. 2024. [Consulté le 3 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://medvet.fr/produits/aliment/lysine-tvm/51d363d4-bc3f-48ad-a3c4-32074533a12d>

SLACK, Jessica M., STILES, Jean, LEUTENEGGER, Christian M., MOORE, George E. et POGRANICHNIY, Roman M., 2013. Effects of topical ocular administration of high doses of human recombinant interferon alpha-2b and feline recombinant interferon omega on naturally occurring viral keratoconjunctivitis in cats. *American Journal of Veterinary Research*. février 2013. Vol. 74, n° 2, pp. 281-289. DOI 10.2460/ajvr.74.2.281.

SMITH, Alvin W., IVERSEN, Patrick L., O'HANLEY, Peter D., SKILLING, Douglas E., CHRISTENSEN, Janet R., WEAVER, Sherry S., LONGLEY, Kimberli, STONE, Michael A., POET, Steve E. et MATSON, David O., 2008. 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. DOI 10.2460/ajvr.69.1.23.

SMITH, K O, GALLOWAY, K S, HODGES, S L, OGILVIE, K K, RADATUS, B K, KALTER, S S et HEBERLING, R L, 1983. Sensitivity of equine herpesviruses 1 and 3 in vitro to a new nucleoside analogue, 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethoxy] methyl] guanine. *American journal of veterinary research*. 1 juin 1983. Vol. 44, n° 6, pp. 1032-1035.

SONG, Lingling, SHAN, Hu et HUANG, Juan, 2023. Development of HEK293T-produced recombinant receptor-Fc proteins as potential candidates against canine distemper virus. *Frontiers in Veterinary Science*. 2023. Vol. 10, pp. 1180673. DOI 10.3389/fvets.2023.1180673.

SORRELL, Stephanie, PUGALENDHI, Sneha Joseph et GUNN-MOORE, Daniëlle, 2022. Current treatment options for feline infectious peritonitis in the UK. *Companion Animal*. 2 juin 2022. Vol. 27, n° 6, pp. 79-90. DOI 10.12968/coan.2022.0016.

SPADA, Eva, PEREGO, Roberta, SGAMMA, Elena Assunta et PROVERBIO, Daniela, 2018. Survival time and effect of selected predictor variables on survival in owned pet cats seropositive for feline immunodeficiency and leukemia virus attending a referral clinic in northern Italy. *Preventive Veterinary Medicine*. 1 février 2018. Vol. 150, pp. 38-46. DOI 10.1016/j.prevetmed.2017.12.001.

SPERTUS, Chloe B., PENNINGTON, Matthew R., VAN DE WALLE, Gerlinde R., BADANES, Zachary I., JUDD, Bonnie E., MOHAMMED, Hussni O. et LEDBETTER, Eric C., 2019. Effects of orally administered raltegravir in cats with experimentally induced ocular and respiratory feline herpesvirus-1 infection. *American Journal of Veterinary Research*. mai 2019. Vol. 80, n° 5, pp. 490-497. DOI 10.2460/ajvr.80.5.490.

STACHULSKI, Andrew V., ROSSIGNOL, Jean-Francois, PATE, Sophie, TAUJANSKAS, Joshua, ROBERTSON, Craig M., AERTS, Rudi, PASCAL, Etienne, PIACENTINI, Sara, FRAZIA, Simone La, SANTORO, M. Gabriella et O'NEILL, Paul M., 2021. Synthesis, antiviral activity, preliminary pharmacokinetics and structural parameters of thiazolide amine salts. *Future Medicinal Chemistry*. octobre 2021. Vol. 13, n° 20, pp. 1731-1741. DOI 10.4155/fmc-2021-0055.

STADLER, S., KAINZBAUER, C., HARALAMBUS, R., BREHM, W., HAINISCH, E. et BRANDT, S., 2011. Successful treatment of equine sarcoids by topical aciclovir application. *The Veterinary Record*. 19 février 2011. Vol. 168, n° 7, pp. 187. DOI 10.1136/vr.c5430.

STELITANO, Debora, LA FRAZIA, Simone, AMBROSINO, Annalisa, ZANNELLA, Carla, TAY, Daniel, IOVANE, Valentina, MONTAGNARO, Serena, DE FILIPPIS, Anna, SANTORO, Maria Gabriella, POROTTO, Matteo et GALDIERO, Massimiliano, 2023. Antiviral activity of nitazoxanide against Morbillivirus infections. *Journal of Virus Eradication*. décembre 2023. Vol. 9, n° 4, pp. 100353. DOI 10.1016/j.jve.2023.100353.

STILES, J., 1995. Treatment of cats with ocular disease attributable to herpesvirus infection: 17 cases (1983-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 1995. Vol. 207, n° 5, pp. 599-603.

STILES, Jean, GUPTILL-YORAN, Lynn, MOORE, George E. et POGGRANICHNIY, Roman M., 2008. Effects of lambda-carrageenan on in vitro replication of feline herpesvirus and on experimentally induced herpetic conjunctivitis in cats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. avril 2008. Vol. 49, n° 4, pp. 1496-1501. DOI 10.1167/iovs.07-1245.

STOCKDALE, Alexander J. et KHOO, Saye, 2022. Doravirine: its role in HIV treatment. *Current Opinion in HIV and AIDS*. janvier 2022. Vol. 17, n° 1, pp. 4. DOI 10.1097/COH.0000000000000709.

STODDART, M. E., GASKELL, R. M., HARBOUR, D. A. et GASKELL, C. J., 1988. Virus shedding and immune responses in cats inoculated with cell culture-adapted feline infectious peritonitis virus. *Veterinary Microbiology*. février 1988. Vol. 16, n° 2, pp. 145-158. DOI 10.1016/0378-1135(88)90039-9.

STRAW, J. A., LOO, T. L., DE VERA, C. C., NELSON, P. D., TOMPKINS, W. A. et BAI, S. A., 1992. Pharmacokinetics of potential anti-AIDS agents thiofoscarnet and foscarnet in the cat. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1992. Vol. 5, n° 9, pp. 936-942.

STUETZER, Bianca, BRUNNER, Konstanze, LUTZ, Hans et HARTMANN, Katrin, 2013. A trial with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine and human interferon- α in cats naturally infected with feline leukaemia virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. août 2013. Vol. 15, n° 8, pp. 667-671. DOI 10.1177/1098612X12473468.

STÜTZER, B., MÜLLER, F., MAJZOUB, M., LUTZ, H., GREENE, C. E., HERMANNNS, W. et HARTMANN, K., 2010. Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 1, pp. 192-197. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0417.x.

STÜTZER, Bianca, SIMON, Karin, LUTZ, Hans, MAJZOUB, Monir, HERMANNNS, Walter, HIRSCHBERGER, Johannes, SAUTER-LOUIS, Carola et HARTMANN, Katrin, 2011. Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 1 février 2011. Vol. 13, n° 2, pp. 81-87. DOI 10.1016/j.jfms.2010.09.015.

SU, Xia, ZHOU, Hongzhan, HAN, Ziwei, XU, Fuzhou, XIAO, Bing, ZHANG, Jin, QI, Qi, LIN, Lulu, ZHANG, Huanhuan, LI, Songping et YANG, Bing, 2024. Transcriptional Differential Analysis of Nitazoxanide-Mediated Anticanine Parvovirus Effect in F81 Cells. *Viruses*. 12 février 2024. Vol. 16, n° 2, pp. 282. DOI 10.3390/v16020282.

SUN, Heting, LI, Yuanguo, JIAO, Weiyi, LIU, Cunfa, LIU, Xiujuan, WANG, Haijun, HUA, Fuyou, DONG, Jianxiu, FAN, Shengtao, YU, Zhijun, GAO, Yuwei et XIA, Xianzhu, 2014.

Isolation and Identification of Feline Herpesvirus Type 1 from a South China Tiger in China. *Viruses*. mars 2014. Vol. 6, n° 3, pp. 1004-1014. DOI 10.3390/v6031004.

SWEET, Arjun N., ANDRÉ, Nicole M., STOUT, Alison E., LICITRA, Beth N. et WHITTAKER, Gary R., 2022. Clinical and Molecular Relationships between COVID-19 and Feline Infectious Peritonitis (FIP). *Viruses*. mars 2022. Vol. 14, n° 3, pp. 481. DOI 10.3390/v14030481.

ŚWIERCZYŃSKA, Magdalena, MIROWSKA-GUZEL, Dagmara M. et PINDELSKA, Edyta, 2022. Antiviral Drugs in Influenza. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 4 mars 2022. Vol. 19, n° 5, pp. 3018. DOI 10.3390/ijerph19053018.

SYNOWIEC, Aleksandra, DĄBROWSKA, Agnieszka, PACHOTA, Magdalena, BAOUCHE, Meriem, OWCZAREK, Katarzyna, NIŻAŃSKI, Wojciech et PYRC, Krzysztof, 2023. Feline herpesvirus 1 (FHV-1) enters the cell by receptor-mediated endocytosis. *Journal of Virology*. 31 août 2023. Vol. 97, n° 8, pp. e0068123. DOI 10.1128/jvi.00681-23.

SYNOWIEC, Aleksandra, GRYNIUK, Irma, PACHOTA, Magdalena, STRZELEC, Łukasz, ROMAN, Olga, KŁYSIK-TRZCIAŃSKA, Katarzyna, ZAJĄC, Mateusz, DREBOT, Inga, GULA, Katarzyna, ANDRUCHOWICZ, Aleksandra, RAJFUR, Zenon, SZCZUBIAŁKA, Krzysztof, NOWAKOWSKA, Maria et PYRC, Krzysztof, 2019. Cat flu: Broad spectrum polymeric antivirals. *Antiviral Research*. octobre 2019. Vol. 170, pp. 104563. DOI 10.1016/j.antiviral.2019.104563.

TABERNERO, Josep, TAIEB, Julien, PRAGER, Gerald W., CIARDIELLO, Fortunato, FAKIH, Marwan, LEGER, Catherine, FOUGERAY, Ronan, AMELLAL, Nadia et VAN CUTSEM, Eric, 2021. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. *Future Oncology (London, England)*. juin 2021. Vol. 17, n° 16, pp. 1977-1985. DOI 10.2217/fon-2020-1238.

TAGORTI, Ghada, 2018. Prevalence of canine parvovirus infection in Grand Tunis, Tunisia. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. 1 mars 2018. Vol. 5, pp. 93. DOI 10.5455/javar.2018.e251.

TAHARAGUCHI, Satoshi, MATSUHIRO, Takahisa, HARIMA, Hayato, SATO, Atsuko, OHE, Kyoko, SAKAI, Sachi, TAKAHASHI, Toshikazu et HARA, Motonobu, 2012. Suppression of Feline Calicivirus Replication Using Small Interfering RNA Targeted to Its Polymerase Gene. *Biocontrol Science*. 2012. Vol. 17, n° 2, pp. 87-91. DOI 10.4265/bio.17.87.

TAKANO, Tomomi, AKIYAMA, Misuzu, DOKI, Tomoyoshi et HOHDATSU, Tsutomu, 2019. Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection. *Veterinary Research*. 18 janvier 2019. Vol. 50, n° 1, pp. 5. DOI 10.1186/s13567-019-0625-3.

TAKANO, Tomomi, ENDOH, Misaki, FUKATSU, Hiroaki, SAKURADA, Haruko, DOKI, Tomoyoshi et HOHDATSU, Tsutomu, 2017. The cholesterol transport inhibitor U18666A inhibits type I feline coronavirus infection. *Antiviral Research*. septembre 2017. Vol. 145, pp. 96-102. DOI 10.1016/j.antiviral.2017.07.022.

TAKANO, Tomomi, KATOH, Yasuichiro, DOKI, Tomoyoshi et HOHDATSU, Tsutomu, 2013. Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral Research*. août 2013. Vol. 99, n° 2, pp. 100-107. DOI 10.1016/j.antiviral.2013.04.016.

TAKANO, Tomomi, NAKANO, Kenta, DOKI, Tomoyoshi et HOHDATSU, Tsutomu, 2015. Differential effects of viroporin inhibitors against feline infectious peritonitis virus serotypes I and II. *Archives of Virology*. mai 2015. Vol. 160, n° 5, pp. 1163-1170. DOI 10.1007/s00705-015-2370-x.

TAKANO, Tomomi, SATOH, Kumi, DOKI, Tomoyoshi, TANABE, Taishi et HOHDATSU, Tsutomu, 2020. Antiviral Effects of Hydroxychloroquine and Type I Interferon on In Vitro Fatal Feline Coronavirus Infection. *Viruses*. 24 mai 2020. Vol. 12, n° 5, pp. 576. DOI 10.3390/v12050576.

TAKANO, Tomomi, WAKAYAMA, Yumeho et DOKI, Tomoyoshi, 2019. Endocytic Pathway of Feline Coronavirus for Cell Entry: Differences in Serotype-Dependent Viral Entry Pathway. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 16 décembre 2019. Vol. 8, n° 4, pp. 300. DOI 10.3390/pathogens8040300.

TALLMADGE, Rebecca L., ŽYGELYTĖ, Emilija, VAN DE WALLE, Gerlinde R., KRISTIE, Thomas M. et FELIPPE, M. Julia B., 2018. Effect of a Histone Demethylase Inhibitor on Equine Herpesvirus-1 Activity In Vitro. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018. Vol. 5, pp. 34. DOI 10.3389/fvets.2018.00034.

TANABE, T. et YAMAMOTO, J. K., 2001. Feline immunodeficiency virus lacks sensitivity to the antiviral activity of feline IFN-gamma. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. décembre 2001. Vol. 21, n° 12, pp. 1039-1046. DOI 10.1089/107999001317205169.

TANABE, Taishi, FUKUDA, Yurina, KAWASHIMA, Kazuhiko, YAMAMOTO, Satomi, KASHIMOTO, Takashige et SATO, Hisaaki, 2021. Transcriptional inhibition of feline immunodeficiency virus by alpha-amanitin. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 21 janvier 2021. Vol. 83, n° 1, pp. 158-161. DOI 10.1292/jvms.20-0182.

TANAKA, Yoshikazu, SATO, Yuka, OSAWA, Shuichi, INOUE, Mai, TANAKA, Satoka et SASAKI, Takashi, 2012. Suppression of feline coronavirus replication in vitro by cyclosporin A. *Veterinary Research*. 2012. Vol. 43, n° 1, pp. 41. DOI 10.1186/1297-9716-43-41.

TANAKA, Yoshikazu, SATO, Yuka et SASAKI, Takashi, 2013. Suppression of Coronavirus Replication by Cyclophilin Inhibitors. *Viruses*. 22 mai 2013. Vol. 5, n° 5, pp. 1250-1260. DOI 10.3390/v5051250.

TANAKA, Yoshikazu, SATO, Yuka, TAKAHASHI, Daiki, MATSUMOTO, Hirotaka et SASAKI, Takashi, 2015. Treatment of a case of feline infectious peritonitis with cyclosporin A. *Veterinary Record Case Reports*. 2015. Vol. 3, n° 1, pp. e000134. DOI 10.1136/vetreccr-2014-000134.

TASKER, Séverine, ADDIE, Diane D., EGBERINK, Herman, HOFMANN-LEHMANN, Regina, HOSIE, Margaret J., TRUYEN, Uwe, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, FRYMUS, Tadeusz, LLORET, Albert, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, THIRY, Etienne, MÖSTL, Karin et HARTMANN, Katrin, 2023. Feline Infectious Peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases Guidelines. *Viruses*. 31 août 2023. Vol. 15, n° 9, pp. 1847. DOI 10.3390/v15091847.

TAVARES, L., RONEKER, C., JOHNSTON, K., LEHRMAN, S. N. et DE NORONHA, F., 1987. 3'-Azido-3'-deoxythymidine in feline leukemia virus-infected cats: a model for therapy and prophylaxis of AIDS. *Cancer Research*. 15 juin 1987. Vol. 47, n° 12, pp. 3190-3194.

TAVARES, L., RONEKER, C., POSTIE, L. et DE NORONHA, F., 1989. Testing of nucleoside analogues in cats infected with feline leukemia virus: a model. *Intervirology*. 1989. Vol. 30 Suppl 1, pp. 26-35. DOI 10.1159/000150121.

TAYLOR, Samantha S., COGGINS, Sally, BARKER, Emi N., GUNN-MOORE, Daniëlle, JEEVARATNAM, Kamalan, NORRIS, Jacqueline M., HUGHES, David, STACEY, Emily, MACFARLANE, Laura, O'BRIEN, Carolyn, KORMAN, Rachel, MCLAUCHLAN, Gerard, SALORD TORRES, Xavier, TAYLOR, Aimee, BONGERS, Jos, ESPADA CASTRO, Laura, FOREMAN, Max, MCMURROUGH, James, THOMAS, Bethany, ROYAUX, Emilie, CALVO SAIZ, Isabel, BERTOLDI, Guido, HARLOS, Caroline, WORK, Megan, PRIOR, Cameron, SORRELL, Stephanie, MALIK, Richard et TASKER, Séverine, 2023. Retrospective study and outcome of 307 cats with feline infectious peritonitis treated with legally sourced veterinary compounded preparations of remdesivir and GS-441524 (2020-2022). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. septembre 2023. Vol. 25, n° 9, pp. 1098612X231194460. DOI 10.1177/1098612X231194460.

TELFORD, E. A., WATSON, M. S., MCBRIDE, K. et DAVISON, A. J., 1992. The DNA sequence of equine herpesvirus-1. *Virology*. juillet 1992. Vol. 189, n° 1, pp. 304-316. DOI 10.1016/0042-6822(92)90706-u.

TESHIMA, Takahiro, YASUMURA, Yuyo, SUZUKI, Ryohei et MATSUMOTO, Hirotaka, 2022. Antiviral Effects of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Secretome against Feline Calicivirus and Feline Herpesvirus Type 1. *Viruses*. 30 juillet 2022. Vol. 14, n° 8, pp. 1687. DOI 10.3390/v14081687.

THEERAWATANASIRIKUL, Sirin, KUO, Chih Jung, PHECHARAT, Nanthawan, CHOOTIP, Jullada, LEKCHAROENSUK, Chalernpol et LEKCHAROENSUK, Porn Tippa, 2020. Structural-based virtual screening and in vitro assays for small molecules inhibiting the feline coronavirus 3CL protease as a surrogate platform for coronaviruses. *Antiviral Research*. octobre 2020. Vol. 182, pp. 104927. DOI 10.1016/j.antiviral.2020.104927.

THEERAWATANASIRIKUL, Sirin, KUO, Chih Jung, PHETCHARAT, Nanthawan et LEKCHAROENSUK, Porn Tippa, 2020. In silico and in vitro analysis of small molecules and natural compounds targeting the 3CL protease of feline infectious peritonitis virus. *Antiviral Research*. février 2020. Vol. 174, pp. 104697. DOI 10.1016/j.antiviral.2019.104697.

THIEULENT, Côme, FORTIER, Christine, MUNIER-LEHMANN, Hélène, SUZANNE, Peggy, DALLEMAGNE, Patrick, ZIENTARA, Stephan, HANS, Aymeric, PAILLOT, Romain, VIDALAIN, Pierre-Olivier, PRONOST, Stéphane et HUE, Erika, 2020. Screening of potential antiviral molecules against equid herpesvirus-1 using cellular impedance measurement: Dataset of 2,891 compounds. *Data in Brief*. 5 novembre 2020. Vol. 33, pp. 106492. DOI 10.1016/j.dib.2020.106492.

THIEULENT, Côme, HUE, Erika S., SUTTON, Gabrielle, FORTIER, Christine, DALLEMAGNE, Patrick, ZIENTARA, Stephan, MUNIER-LEHMANN, Hélène, HANS, Aymeric, PAILLOT, Romain, VIDALAIN, Pierre-Olivier et PRONOST, Stéphane, 2020. Identification of antiviral compounds against equid herpesvirus-1 using real-time cell assay

screening: Efficacy of decitabine and valganciclovir alone or in combination. *Antiviral Research*. novembre 2020. Vol. 183, pp. 104931. DOI 10.1016/j.antiviral.2020.104931.

THIEULENT, Côme J., SUTTON, Gabrielle, TOQUET, Marie-Pierre, FREMAUX, Samuel, HUE, Erika, FORTIER, Christine, PLÉAU, Alexis, DESLIS, Alain, ABRIOUX, Stéphane, GUITTON, Edouard, PRONOST, Stéphane et PAILLOT, Romain, 2022. Oral Administration of Valganciclovir Reduces Clinical Signs, Virus Shedding and Cell-Associated Viremia in Ponies Experimentally Infected with the Equid Herpesvirus-1 C2254 Variant. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 4 mai 2022. Vol. 11, n° 5, pp. 539. DOI 10.3390/pathogens11050539.

THIRY, Etienne, ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, HOSIE, Margaret J., LLORET, Albert, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, RADFORD, Alan D., TRUYEN, Uwe et HORZINEK, Marian C., 2009. Feline herpesvirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juillet 2009. Vol. 11, n° 7, pp. 547-555. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.003.

THOMASY, Sara M., LIM, Christine C., REILLY, Christopher M., KASS, Philip H., LAPPIN, Michael R. et MAGGS, David J., 2011. 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. DOI 10.2460/ajvr.72.1.85.

THOMASY, Sara M. et MAGGS, David J., 2016. A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1. *Veterinary Ophthalmology*. 2016. Vol. 19, n° S1, pp. 119-130. DOI 10.1111/vop.12375.

THOMASY, Sara M., SHULL, Olivia, OUTERBRIDGE, Catherine A., LIM, Christine C., FREEMAN, Kate S., STROM, Ann R., KASS, Philip H. et MAGGS, David J., 2016. Oral administration of famciclovir for treatment of spontaneous ocular, respiratory, or dermatologic disease attributed to feline herpesvirus type 1: 59 cases (2006-2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2016. Vol. 249, n° 5, pp. 526-538. DOI 10.2460/javma.249.5.526.

TIAN, Jin, HU, Xiaoliang, LIU, Dafei, WU, Hongxia et QU, Liandong, 2017. Identification of *Inonotus obliquus* polysaccharide with broad-spectrum antiviral activity against multi-feline viruses. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1 février 2017. Vol. 95, pp. 160-167. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2016.11.054.

TIZARD, Ian R., 2020. Vaccination against coronaviruses in domestic animals. *Vaccine*. 14 juillet 2020. Vol. 38, n° 33, pp. 5123-5130. DOI 10.1016/j.vaccine.2020.06.026.

TOGAMI, Hiroaki, SHIMURA, Kazuya, OKAMOTO, Munehiro, YOSHIKAWA, Rokusuke, MIYAZAWA, Takayuki et MATSUOKA, Masao, 2013. Comprehensive in vitro analysis of simian retrovirus type 4 susceptibility to antiretroviral agents. *Journal of Virology*. avril 2013. Vol. 87, n° 8, pp. 4322-4329. DOI 10.1128/JVI.03208-12.

TOISHI, Yuko, TSUNODA, Nobuo et KIRISAWA, Rikio, 2017. Occurrence of equine coital exanthema (ECE) in stallions in Japan and effectiveness of treatment with valacyclovir for ECE. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 23 mars 2017. Vol. 79, n° 3, pp. 632-635. DOI 10.1292/jvms.16-0511.

TOISHI, Yuko, TSUNODA, Nobuo et KIRISAWA, Rikio, 2020. Period of excretion of equine herpesvirus 3 (EHV-3) from a stallion before showing clinical signs of equine coital exanthema and the effect of acyclovir treatment on the duration of EHV-3 excretion. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 24 septembre 2020. Vol. 82, n° 9, pp. 1299-1305. DOI 10.1292/jvms.20-0056.

TOMPA, Dharma Rao, IMMANUEL, Aruldoss, SRIKANTH, Srimari et KADHIRVEL, Saraboji, 2021. Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1 mars 2021. Vol. 172, pp. 524-541. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.076.

TREJO-AVILA, Laura M., MORALES-MARTÍNEZ, Maria Elena, RICQUE-MARIE, Denis, CRUZ-SUAREZ, L. Elizabeth, ZAPATA-BENAVIDES, Pablo, MORÁN-SANTIBAÑEZ, Karla et RODRÍGUEZ-PADILLA, Cristina, 2014. In vitro anti-canine distemper virus activity of fucoidan extracted from the brown alga *Cladosiphon okamuranus*. *Virusdisease*. décembre 2014. Vol. 25, n° 4, pp. 474-480. DOI 10.1007/s13337-014-0228-6.

TRIRATAPIBAN, Chanittha, LUEANGARAMKUL, Varanya, PHECHARAT, Nantawan, PANTANAM, Achiraya, LEKCHAROENSUK, Porntippa et THEERAWATANASIRIKUL, Sirin, 2023. First study on in vitro antiviral and virucidal effects of flavonoids against feline infectious peritonitis virus at the early stage of infection. *Veterinary World*. mars 2023. Vol. 16, n° 3, pp. 618-630. DOI 10.14202/vetworld.2023.618-630.

TRUYEN, Uwe, ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, HOSIE, Margaret J., LLORET, Albert, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, RADFORD, Alan D., THIRY, Etienne et HORZINEK, Marian C., 2009. Feline panleukopenia. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juillet 2009. Vol. 11, n° 7, pp. 538-546. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.002.

TUTEJA, Deepika, BANU, Kauser et MONDAL, Bhairab, 2022. Canine parvovirology – A brief updated review on structural biology, occurrence, pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and prevention. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 1 mars 2022. Vol. 82, pp. 101765. DOI 10.1016/j.cimid.2022.101765.

UCKUN, Fatih M., 2006. Stampidine as a novel nucleoside reverse transcriptase inhibit with potent anti-HIV activity. *Arzneimittel-Forschung*. février 2006. Vol. 56, n° 2A, pp. 121-135. DOI 10.1055/s-0031-1296800.

ULAS, Nergis, OZKANLAR, Yunusemre, OZKANLAR, Seckin, TIMURKAN, Mehmet Ozkan et AYDIN, Hakan, 2024. Clinical and inflammatory response to antiviral treatments in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Science*. janvier 2024. Vol. 25, n° 1, pp. e11. DOI 10.4142/jvs.23139.

UMEHASHI, Misako, IMAMURA, Takashi, AKIYAMA, Shunsuke, KIMACHI, Kazuhiko, TOKIYOSHI, Sachio et MIKAMI, Takeshi, 2002. Post-exposure treatment of cats with mouse-cat chimeric antibodies against feline herpesvirus type 1 and feline calicivirus. *The Journal of Veterinary Medical Science*. novembre 2002. Vol. 64, n° 11, pp. 1017-1021. DOI 10.1292/jvms.64.1017.

- VAHLENKAMP, T. W., DE RONDE, A., BALZARINI, J., NAESENS, L., DE CLERCQ, E., VAN EIJK, M. J., HORZINEK, M. C. et EGBERINK, H. F., 1995. (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine is a potent inhibitor of feline immunodeficiency virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. mars 1995. Vol. 39, n° 3, pp. 746-749. DOI 10.1128/AAC.39.3.746.
- VAN DER MEULEN, K., GARRÉ, B., CROUBELS, S. et NAUWYNCK, H., 2006. In vitro comparison of antiviral drugs against feline herpesvirus 1. *BMC veterinary research*. 26 avril 2006. Vol. 2, pp. 13. DOI 10.1186/1746-6148-2-13.
- VEIR, Julia K., KNORR, Ruth, CAVADINI, Christoph, SHERRILL, Scott J., BENYACOUB, Jalil, SATYARAJ, Ebenezer et LAPPIN, Michael R., 2007. Effect of supplementation with *Enterococcus faecium* (SF68) on immune functions in cats. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. 2007. Vol. 8, n° 4, pp. 229-238.
- VERMA, Shalu, TEWARI, S. C. et YADAV, M. P., 1999. Use of polyherbal immunomodulator in conjunction with inactivated vaccine against equine herpes virus-1. *Indian Journal of Virology*. Vol. 15, No. 1. Hisar, India, 1999. pp. 63-67 ref. 24.
- VISSANI, A., TORDOYA, S., BECERRA, L., THIRY, E. et BARRANDEGUY, M., 2012. Effect of acyclovir, ganciclovir and cidofovir on equid herpesvirus 3 in vitro. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2012. Vol. 10 Supplement, n° 32, pp. S78-S79. DOI 10.1016/j.jevs.2012.08.167.
- VISSANI, M. Aldana, PERGLIONE, Cecilia Olguin, ZABAL, Osvaldo, ALVAREZ, Gustavo, THIRY, Etienne, BARRANDEGUY, María et PARREÑO, Viviana, 2020. Topical Ganciclovir Reduces Viral Excretion in Mares With Equine Coital Exanthema. *Journal of Equine Veterinary Science*. novembre 2020. Vol. 94, pp. 103199. DOI 10.1016/j.jevs.2020.103199.
- VISSANI, María A., THIRY, Etienne, DAL POZZO, Fabiana et BARRANDEGUY, María, 2016. Antiviral agents against equid alphaherpesviruses: Current status and perspectives. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. janvier 2016. Vol. 207, pp. 38-44. DOI 10.1016/j.tvjl.2015.06.010.
- VISSANI, María A., ZABAL, Osvaldo, TORDOYA, María S., PARREÑO, Viviana, THIRY, Etienne et BARRANDEGUY, María, 2018. In vitro comparison of acyclovir, ganciclovir and cidofovir against equid alphaherpesvirus 3 and evaluation of their efficacy against six field isolates. *Revista Argentina De Microbiologia*. 2018. Vol. 50, n° 4, pp. 380-390. DOI 10.1016/j.ram.2018.01.003.
- VISSANI, María Aldana, DAMIANI, Armando Mario et BARRANDEGUY, María Edith, 2021. Equine Coital Exanthema: New Insights on the Knowledge and Leading Perspectives for Treatment and Prevention. *Pathogens*. 20 août 2021. Vol. 10, n° 8, pp. 1055. DOI 10.3390/pathogens10081055.
- VIVIANO, Katrina R., 2022. Glucocorticoids, Cyclosporine, Azathioprine, Chlorambucil, and Mycophenolate in Dogs and Cats: Clinical Uses, Pharmacology, and Side Effects. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mai 2022. Vol. 52, n° 3, pp. 797-817. DOI 10.1016/j.cvsm.2022.01.009.

VOBIS, M., D'HAESE, J., MEHLHORN, H. et MENCKE, N., 2003. Evidence of horizontal transmission of feline leukemia virus by the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Parasitology Research*. décembre 2003. Vol. 91, n° 6, pp. 467-470. DOI 10.1007/s00436-003-0949-8.

WALTER, Jasmin, SEEH, Christoph, FEY, Kerstin, BLEUL, Ulrich et OSTERRIEDER, Nikolaus, 2016. Prevention of equine herpesvirus myeloencephalopathy - Is heparin a novel option? A case report. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*. 12 octobre 2016. Vol. 44, n° 5, pp. 313-317. DOI 10.15653/TPG-150451.

WEISS, R. C., 1989. Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication. *American Journal of Veterinary Research*. octobre 1989. Vol. 50, n° 10, pp. 1672-1677.

WEISS, R. C., COX, N. R. et BOUDREAUX, M. K., 1993. Toxicologic effects of ribavirin in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1993. Vol. 16, n° 3, pp. 301-316. DOI 10.1111/j.1365-2885.1993.tb00177.x.

WEISS, R. C., COX, N. R. et OOSTROM-RAM, T., 1990. Effect of interferon or *Propionibacterium acnes* on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats. *American Journal of Veterinary Research*. mai 1990. Vol. 51, n° 5, pp. 726-733.

WEISS, R. C., CUMMINS, J. M. et RICHARDS, A. B., 1991. Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 novembre 1991. Vol. 199, n° 10, pp. 1477-1481.

WEISS, R. C. et TOIVIO-KINNUCAN, M., 1988. Inhibition of feline infectious peritonitis virus replication by recombinant human leukocyte (alpha) interferon and feline fibroblastic (beta) interferon. *American Journal of Veterinary Research*. août 1988. Vol. 49, n° 8, pp. 1329-1335.

WESTMAN, M. E., HALL, E., NORRIS, J. M., MEILI, T., HOFMANN-LEHMANN, R. et MALIK, R., 2024. Antiviral therapy in cats progressively infected with feline leukaemia virus: lessons from a series of 18 consecutive cases from Australia. *Australian Veterinary Journal*. 23 juillet 2024. DOI 10.1111/avj.13363.

WHITE, Constance N., JONES, Gareth, BAKER, Sarah, DEAN, Rachel S. et BRENNAN, Marnie L., 2018. Variation in the Reported Management of Canine Prolapsed Nictitans Gland and Feline Herpetic Keratitis. *Veterinary Sciences*. 1 juin 2018. Vol. 5, n° 2, pp. 54. DOI 10.3390/vetsci5020054.

WILKINS, Pamela A., PAPICH, Mark et SWEENEY, Raymond W., 2005. Pharmacokinetics of acyclovir in adult horses. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2005. Vol. 15, n° 3, pp. 174-178. DOI 10.1111/j.1476-4431.2005.00145.x.

WILLIAMS, Courtney R., SYKES, Jane E., MEHL, Margo, MACLEOD, Jennifer S., LINDSAY, LeAnn L., POLAND, Amy M., CHEN, Yi-Je, KYLES, Andrew E., WALDMAN, W. James et GREGORY, Clare R., 2007. In vitro effects of the active metabolite of leflunomide, A77 1726, on feline herpesvirus-1. *American Journal of Veterinary Research*. septembre 2007. Vol. 68, n° 9, pp. 1010-1015. DOI 10.2460/ajvr.68.9.1010.

WILLIAMS, D. L., FITZMAURICE, T., LAY, L., FORSTER, K., HEFFORD, J., BUDGE, C., BLACKMORE, K., ROBINSON, J. C. et FIELD, H. F., 2004. Efficacy of antiviral agents in feline herpetic keratitis: results of an in vitro study. *Current Eye Research*. 2004. Vol. 29, n° 2-3, pp. 215-218. DOI 10.1080/02713680490504849.

WILLIAMS, D. L., ROBINSON, J. C., LAY, E. et FIELD, H., 2005. Efficacy of topical aciclovir for the treatment of feline herpetic keratitis: results of a prospective clinical trial and data from in vitro investigations. *The Veterinary Record*. 27 août 2005. Vol. 157, n° 9, pp. 254-257. DOI 10.1136/vr.157.9.254.

WONG, D. M., MAXWELL, L. K. et WILKINS, P. A., 2010. Use of antiviral medications against equine herpes virus associated disorders. *Equine Veterinary Education*. 2010. Vol. 22, n° 5, pp. 244-252. DOI 10.1111/j.2042-3292.2010.00048.x.

WU, Hongxia, LIU, Yongxiang, ZU, Shaopo, SUN, Xue, LIU, Chunguo, LIU, Dafei, ZHANG, Xiaozhan, TIAN, Jin et QU, Liandong, 2016. In vitro antiviral effect of germacrone on feline calicivirus. *Archives of Virology*. juin 2016. Vol. 161, n° 6, pp. 1559-1567. DOI 10.1007/s00705-016-2825-8.

WU, Hongxia, ZHANG, Xiaozhan, LIU, Chunguo, LIU, Dafei, LIU, Jiasen, TIAN, Jin et QU, Liandong, 2015. Antiviral effect of lithium chloride on feline calicivirus in vitro. *Archives of Virology*. 1 décembre 2015. Vol. 160, n° 12, pp. 2935-2943. DOI 10.1007/s00705-015-2534-8.

WU, Qiaoxing, WU, Hongchao, HE, Shunfu, LIU, Yuxiu, CHEN, Yalei, QI, Xinzhang, GU, Xiangyang, WEN, Yifan, JIN, Xuelin, JIN, Yipeng et TIAN, Kegong, 2022. Feline herpesvirus infection and pathology in captive snow leopard. *Scientific Reports*. 28 avril 2022. Vol. 12, n° 1, pp. 4989. DOI 10.1038/s41598-022-08994-4.

WU, Zong-Mei, YU, Zhen-Jiang, CUI, Zhen-Qiang, PENG, Lu-Yuan, LI, Hao-Ran, ZHANG, Chun-Lei, SHEN, Hai-Qing, YI, Peng-Fei et FU, Ben-Dong, 2017. In vitro antiviral efficacy of caffeic acid against canine distemper virus. *Microbial Pathogenesis*. septembre 2017. Vol. 110, pp. 240-244. DOI 10.1016/j.micpath.2017.07.006.

XUE, Xianghong, ZHU, Yelei, YAN, Lina, WONG, Gary, SUN, Peilu, ZHENG, Xuexing et XIA, Xianzhu, 2019. Antiviral efficacy of favipiravir against canine distemper virus infection in vitro. *BMC veterinary research*. 2 septembre 2019. Vol. 15, n° 1, pp. 316. DOI 10.1186/s12917-019-2057-8.

YAMAMOTO, Janet K., SANOU, Missa P., ABBOTT, Jeffrey R. et COLEMAN, James K., 2010. Feline immunodeficiency virus model for designing HIV/AIDS vaccines. *Current HIV research*. janvier 2010. Vol. 8, n° 1, pp. 14-25. DOI 10.2174/157016210790416361.

YAMASHITA, Mitsuaki, SAWANO, Jun, UMEDA, Ryuji, TATSUMI, Ayuka, KUMEDA, Yuko et IIDA, Akira, 2021. Structure-Activity Relationship Studies of Antimicrobial Naphthoquinones Derived from Constituents of *Tabebuia avellanada*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2021. Vol. 69, n° 7, pp. 661-673. DOI 10.1248/cpb.c21-00208.

YAN, Yuanyuan, LI, Jia, JIAO, Zhe, YANG, Mengfang, LI, Lisha, WANG, Gang, CHEN, Yixi, LI, Mengxia, SHEN, Zhou, SHI, Yuejun et PENG, Guiqing, 2023. Better therapeutic effect of oral administration of GS441524 compared with GC376. *Veterinary Microbiology*. août 2023. Vol. 283, pp. 109781. DOI 10.1016/j.vetmic.2023.109781.

YAN, Yuanyuan, YANG, Mengfang, JIAO, Yuzhou, LI, Lisha, LIU, Zirui, SHI, Jiale, SHEN, Zhou et PENG, Guiqing, 2024. Drug screening identified that handelin inhibits feline calicivirus infection by inhibiting HSP70 expression in vitro. *The Journal of General Virology*. janvier 2024. Vol. 105, n° 1. DOI 10.1099/jgv.0.001936.

YIN, Yiya, LI, Ting, WANG, Chaohao, LIU, Xiaoya, OUYANG, Hehao, JI, Wanfeng, LIU, Jiahao, LIAO, Xueyu, LI, Junyi et HU, Changmin, 2021. A retrospective study of clinical and laboratory features and treatment on cats highly suspected of feline infectious peritonitis in Wuhan, China. *Scientific Reports*. 4 mars 2021. Vol. 11, n° 1, pp. 5208. DOI 10.1038/s41598-021-84754-0.

YU, Jane, KIMBLE, Benjamin, NORRIS, Jacqueline M. et GOVENDIR, Merran, 2020. Pharmacokinetic Profile of Oral Administration of Mefloquine to Clinically Normal Cats: A Preliminary In-Vivo Study of a Potential Treatment for Feline Infectious Peritonitis (FIP). *Animals: an Open Access Journal from MDPI*. 8 juin 2020. Vol. 10, n° 6, pp. 1000. DOI 10.3390/ani10061000.

ZEIDNER, N. S., MYLES, M H, MATHIASON-DUBARD, C K, DREITZ, M J, MULLINS, J I et HOOVER, E A, 1990. Alpha interferon (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. septembre 1990. Vol. 34, n° 9, pp. 1749-1756. DOI 10.1128/aac.34.9.1749.

ZEIDNER, N. S., ROSE, L. M., MATHIASON-DUBARD, C. K., MYLES, M. H., HILL, D. L., MULLINS, J. I. et HOOVER, E. A., 1990. Zidovudine in combination with alpha interferon and interleukin-2 as prophylactic therapy for FeLV-induced immunodeficiency syndrome (FeLV-FAIDS). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1990. Vol. 3, n° 8, pp. 787-796.

ZEIDNER, N. S., STROBEL, J. D., PERIGO, N. A., HILL, D. L., MULLINS, J. I. et HOOVER, E. A., 1989. Treatment of FeLV-induced immunodeficiency syndrome (FeLV-FAIDS) with controlled release capsular implantation of 2',3'-dideoxycytidine. *Antiviral Research*. avril 1989. Vol. 11, n° 3, pp. 147-160. DOI 10.1016/0166-3542(89)90026-0.

ZENCHENKOVA, Anna P., ПЕТРОВНА, Зенченко Анна, VATNIKOV, Yury A. et АНАТОЛЬЕВИЧ, Ватников Юрий, 2023. Efficacy of COP-based protocol used with raltegravir in treatment of cats with mediastinal lymphoma and progressive viral leukemia. *RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries*. 28 septembre 2023. Vol. 18, n° 3, pp. 411-417. DOI 10.22363/2312-797X-2023-18-3-411-417.

ZHANG, Jianlou, CUI, Dan, ZUO, Yuzhu, ZHENG, Zhiqiang, WU, Fengyang, LI, Wenyan, ZHANG, Yonghong, HUO, Shanshan, LI, Nan, LI, Lanhui, GUAN, Yueqiang et ZHONG, Fei, 2021. Donkey-derived anti-CDV IgG, as a passive immunotherapy agent, can effectively increase survival rates of the experimental CDV-infected dogs. *BMC Veterinary Research*. 6 août 2021. Vol. 17, pp. 266. DOI 10.1186/s12917-021-02982-y.

ZHANG, Weijiang, MAULDIN, Jeffrey K., SCHMIEDT, Chad W., BROCKUS, Charles W., BOUDINOT, F. Douglas et MCCRACKIN, Stevenson M. A., 2004. Pharmacokinetics of lamivudine in cats. *American Journal of Veterinary Research*. juin 2004. Vol. 65, n° 6, pp. 841-846. DOI 10.2460/ajvr.2004.65.841.

ZHENG, Sushuang, HAUSMANN, Stéphane, LIU, Quansheng, GHOSH, Agnidipta, SCHWER, Beate, LIMA, Christopher D. et SHUMAN, Stewart, 2006. Mutational Analysis of Encephalitozoon cuniculi mRNA Cap (Guanine-N7) Methyltransferase, Structure of the Enzyme Bound to Sinefungin, and Evidence That Cap Methyltransferase Is the Target of Sinefungin's Antifungal Activity *. *Journal of Biological Chemistry*. 24 novembre 2006. Vol. 281, n° 47, pp. 35904-35913. DOI 10.1074/jbc.M607292200.

ZHOU, Hongzhan, SU, Xia, LIN, Lulu, ZHANG, Jin, QI, Qi, GUO, Fangfang, XU, Fuzhou et YANG, Bing, 2019. Inhibitory Effects of Antiviral Drug Candidates on Canine Parvovirus in F81 cells. *Viruses*. août 2019. Vol. 11, n° 8, pp. 742. DOI 10.3390/v11080742.

ZHOU, Mengxin, HAN, Yutong, LI, Mengxia, YE, Gang et PENG, Guiqing, 2021. Two Inhibitors Against the 3C-Like Proteases of Swine Coronavirus and Feline Coronavirus. *Virologica Sinica*. décembre 2021. Vol. 36, n° 6, pp. 1421-1430. DOI 10.1007/s12250-021-00415-6.

ZHOU, Pei, FU, Xinliang, YAN, Zhongshan, FANG, Bo, HUANG, San, FU, Cheng, HONG, Malin et LI, Shoujun, 2015. Antiviral effect of lithium chloride on infection of cells by canine parvovirus. *Archives of Virology*. 1 novembre 2015. Vol. 160, n° 11, pp. 2799-2805. DOI 10.1007/s00705-015-2577-x.

ZHU, Yu, ANTONY, Joseph M., MARTINEZ, Jose A., GLERUM, D. Moira, BRUSSEE, Valentine, HOKE, Ahmet, ZOCHODNE, Douglas et POWER, Christopher, 2007. Didanosine causes sensory neuropathy in an HIV/AIDS animal model: impaired mitochondrial and neurotrophic factor gene expression. *Brain: A Journal of Neurology*. août 2007. Vol. 130, n° Pt 8, pp. 2011-2023. DOI 10.1093/brain/awm148.

ZIROFSKY, Dara, REKERS, Wendy, POWELL, Cynthia, HAWLEY, Jennifer, VEIR, Julia et LAPPIN, Michael, 2018. Feline Herpesvirus 1 and Mycoplasma spp. Conventional PCR Assay Results From Conjunctival Samples From Cats in Shelters With Suspected Acute Ocular Infections. *Topics in Companion Animal Medicine*. juin 2018. Vol. 33, n° 2, pp. 45-48. DOI 10.1053/j.tcam.2018.05.001.

ZUZZI-KREBITZ, Anna-M., BUCHTA, Katharina, BERGMANN, Michèle, KRENTZ, Daniela, ZWICKLBAUER, Katharina, DORSCH, Roswitha, WESS, Gerhard, FISCHER, Andrea, MATIASEK, Kaspar, HÖNL, Anne, FIEDLER, Sonja, KOLBERG, Laura, HOFMANN-LEHMANN, Regina, MELI, Marina L., SPIRI, Andrea M., HELFER-HUNGERBUEHLER, A. Katrin, FELTEN, Sandra, ZABLOTSKI, Yury, ALBERER, Martin, BOTH, Ulrich von et HARTMANN, Katrin, 2024. Short Treatment of 42 Days with Oral GS-441524 Results in Equal Efficacy as the Recommended 84-Day Treatment in Cats Suffering from Feline Infectious Peritonitis with Effusion-A Prospective Randomized Controlled Study. *Viruses*. 16 juillet 2024. Vol. 16, n° 7, pp. 1144. DOI 10.3390/v16071144.

ZWICKLBAUER, Katharina, KRENTZ, Daniela, BERGMANN, Michèle, FELTEN, Sandra, DORSCH, Roswitha, FISCHER, Andrea, HOFMANN-LEHMANN, Regina, MELI, Marina L., SPIRI, Andrea M., ALBERER, Martin, KOLBERG, Laura, MATIASEK, Kaspar, ZABLOTSKI, Yury, VON BOTH, Ulrich et HARTMANN, Katrin, 2023. Long-term follow-up of cats in complete remission after treatment of feline infectious peritonitis with oral GS-441524. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. août 2023. Vol. 25, n° 8, pp. 1098612X231183250. DOI 10.1177/1098612X231183250.

Toulouse, 2024

NOM : **FOURNIER**

PRENOM : **Chloé**

TITRE : **LES MOLÉCULES ANTIVIRALES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE : NATURES, PRINCIPES, ET USAGES**

RESUME : Comme dans la population humaine, la récente augmentation du nombre et de la densité d'animaux de compagnie s'accompagne d'une émergence accrue d'épidémies virales. Actuellement, le traitement des infections virales en médecine vétérinaire repose essentiellement sur des soins symptomatiques de soutien jusqu'à la guérison éventuelle de l'animal. Ce travail vise à synthétiser les recherches sur les molécules antivirales, en répertoriant celles qui sont applicables en clinique et en explorant les perspectives futures. Chez le chat et le cheval, certains résultats sont prometteurs, avec des traitements à la fois simples d'utilisation et abordables. En revanche, chez le chien, les données sont insuffisantes ou peu satisfaisantes, soulignant la nécessité de mener de nouvelles études avant d'envisager une utilisation clinique.

MOTS-CLES : virus, antiviraux, chat, chien, cheval, médecine vétérinaire, traitement

TITLE : **ANTIVIRAL MOLECULES IN VETERINARY MEDECINE : NATURE, PRINCIPLES AND USES**

ABSTRACT : As in the human population, the recent increase in the number and density of companion animals is associated with a growing emergence of viral epidemics. At present, the treatment of viral infections in veterinary medicine is essentially based on supportive symptomatic care until the animal is eventually cured. The aim of this paper is to summarize research into antiviral molecules, listing those that are clinically applicable and exploring future prospects. In cats and horses, some results are promising, with treatments that are both easy to use and affordable, making them suitable for clinical use. In dogs, on the other hand, data are insufficient or unsatisfactory, underlining the need for further studies before clinical use can be considered.

KEY-WORDS : virus, antivirals, cat, dog, horse, veterinary medicine, treatment