
Année 2022

**TRAITEMENTS CONTRE LA PÉRITONITE INFECTIEUSE
FÉLINE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET APPORTS POUR
LE TRAITEMENT DE LA COVID-19**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 22 juillet 2022

par

Noémi, Marguerite, Helen SAUVAGET

sous la direction de

Sophie LE PODER

JURY

Présidente du jury :	Mme Sabine CHAHORY	Professeure à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Sophie LE PODER	Professeure à L'EnvA
Examinatrice :	Mme Morgane CANONNE-GUIBERT	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigé	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Bencheikroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambon	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagré	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespoullhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

À Mme Sabine Chahory, Présidente du Jury de cette thèse, Professeure à l'EnvA,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Sincères remerciements.

À Mme Sophie LE PODER, Professeure à l'EnvA,
Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse passionnant et m'avoir fait l'honneur d'en être la directrice.
Sincères remerciements.

À Mme Morgane CANONNE-GUIBERT, Maître de conférences à l'EnvA,
Qui m'a fait l'honneur d'être l'assesseur de cette thèse.
Sincères remerciements.

À ma famille, pour leur présence, leur amour et leur soutien indéfectible durant ces années de labeur parfois dur. Merci à mes parents d'avoir mis toutes les chances de mon côté pour m'aider à atteindre mon rêve. Merci à mon frère et à ma sœur, sur qui je peux toujours compter. Merci à ma grand-mère, qui n'a jamais cessé de croire en moi. Et une pensée particulière pour mon grand-père, merci pour tout.

À mes amis, pour leur présence et leur amitié sans faille, même dans les moments de fatigue et de doutes. J'ai tellement de chance de vous avoir dans ma vie. Merci.

À mes camarades d'étude, pour leur solidarité durant ces nombreuses années.

À l'ensemble des professeurs et des équipes de l'ENVA, pour leur enseignement et leur soutien. Je serai fière toute ma vie de faire partie de la communauté de docteurs vétérinaires formés par l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

À tous mes animaux, qui ont contribué à cette vocation.

Table des matières

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations.....	11
Introduction	15
Première partie : Rappels virologiques sur la famille des <i>Coronaviridae</i> et comparaison des virus à l'origine de la péritonite infectieuse féline et de la COVID-19	17
I. Découverte des coronavirus félins et émergence du SARS-CoV-2	17
A) Définition et histoire de la péritonite infectieuse féline	17
B) Emergence du SARS-CoV-2.....	18
II. Classification des Coronavirus	19
A) Taxinomie.....	19
B) Biotypes des coronavirus félins.....	21
C) Sérotypes de coronavirus félins	21
III. Propriétés virologiques des coronavirus.....	22
A) Structure et morphologie des coronavirus.....	22
B) Organisation génomique des coronavirus.....	24
C) Propriétés physico-chimiques des coronavirus.....	26
D) Propriétés biologiques des coronavirus	26
1) Cycle viral	26
2) Le rôle des mutations	27
2.1) Mutations et FCoV.....	27
2.2) Mutations et SARS-CoV-2	29
IV. Physiopathogénie : comparaison de la PIF et de la COVID-19	30
A) Infection virale	30
1) Voie de transmission	30
2) Récepteurs cellulaires et tropisme.....	30
B) Immunité.....	31
1) Le rôle des cytokines	31
2) Le rôle de l'immunité humorale et cellulaire	32
2.1) Immunité et PIF.....	32
2.2) Immunité et COVID-19.....	33
C) Formation des lésions	34
1) Formation des lésions de PIF	34
1.1) Forme humide.....	34
1.2) Forme sèche.....	36
2) Formation des lésions COVID-19	38
Deuxième partie : Etude clinique de la péritonite infectieuse féline et de la COVID-19	43
I. Etude clinique de la péritonite infectieuse féline	43
A) Epidémiologie	43
1) Epidémiologie descriptive	43
1.1) Espèces sensibles	43
1.2) Prévalence et répartition	43
1.3) Facteurs de risques	43
a) Age	43
b) Sexe	44
c) Race	44

d) Mode de vie	44
e) Stress	44
f) Maladies concomitantes	44
2) Epidémiologie analytique	45
B) Présentations cliniques	46
1) Infection par le FECV : forme bénigne	46
2) Infection par le FIPV : forme fatale	46
2.1) Forme humide	47
2.2) Forme sèche	49
3) Diagnostic différentiel	51
C) Conduite diagnostique lors d'une suspicion de PIF	53
1) Les outils diagnostiques d'orientation de la PIF	53
1.1) Examens hématologiques	53
1.2) Examens biochimiques et analyse urinaire	54
a) Bilan biochimique et analyse d'urine	54
b) Protéines totales et ratio albumine/globulines	54
c) Electrophorèse des protéines sériques	55
d) Dosage des protéines de la phase aiguë de l'inflammation	55
1.3) Analyse standard du liquide d'épanchement	57
a) Analyse macroscopique	57
b) Analyse biochimique	57
c) Examen cytologique	58
d) Test de Rivalta	58
1.4) Examens d'imagerie médicale	59
a) Examen radiographique	59
b) Examen échographique	60
c) Examen d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et scanner	63
1.5) Analyse standard du liquide cérébro-spinal (LCS)	63
1.6) Analyse standard de l'humeur aqueuse	64
2) Les outils diagnostiques de présomption de la PIF	64
2.1) Sérologie	64
a) Sérologie qualitative et sérologie quantitative	65
b) Interprétation des résultats	65
2.2) RT-PCR	66
a) RT-PCR sur le sang	67
b) RT-PCR sur le liquide d'épanchement	67
c) RT-PCR sur les tissus	68
d) RT-PCR sur le LCS	68
e) RT-PCR sur l'humeur aqueuse	68
f) RT-PCR sur les fèces	69
2.3) Recherche des mutations du gène de la protéine S par RT-PCR	69
2.4) Histologie conventionnelle	69
3) Les outils diagnostiques de confirmation de la PIF : immunohistochimie, immunocytochimie et immunofluorescence	70
3.1) Immunohistochimie	70
3.2) Immunocytochimie et immunofluorescence	71
II. Etude clinique de la COVID-19	73
A) Epidémiologie	73
1) Epidémiologie descriptive	73
1.1) Espèces sensibles	73
1.2) Prévalence et répartition	75
1.3) Facteurs de risques	75
a) Age	76
b) Sexe	76
c) Mode de vie	76
d) Maladies concomitantes	77
2) Epidémiologie analytique	77

B) Présentations cliniques de la COVID-19	78
1) Signes cliniques chez l'Homme	78
2) Complications de la COVID-19 chez l'Homme	81
3) Signes cliniques chez les animaux	82
C) Conduite diagnostique lors d'une suspicion de COVID-19	82
1) Examens hématologiques et biochimiques	82
2) Examens d'imagerie	83
2.1) La radiographie thoracique conventionnelle	83
2.2) L'examen tomodensitométrique thoracique (scanner).....	84
3) Méthodes de détection des anticorps	85
3.1) Les tests d'immunochromatographie sur bandelette (ICB).....	85
a) Principe	85
b) Interprétation des résultats	86
3.2) Les tests ELISA	86
a) Principe	86
b) Interprétation des résultats	86
3.3) Limites des tests de détection des anticorps	86
4) Méthodes de détection des antigènes	87
5) Détection du génome viral par RT-PCR	87
6) Nouvelles méthodes de détection du SARS-CoV-2	88

Troisième partie : Prises en charge thérapeutique et préventive de la péritonite infectieuse féline et apports pour la COVID-19 91

I. Prise en charge thérapeutique de la péritonite infectieuse féline	91
A) Approche thérapeutique	91
1) Traitement symptomatique palliatif	92
2) Traitement par des immunomodulateurs	92
2.1) Traitements par des immunosuppresseurs.....	92
a) Corticothérapie	92
b) Inhibiteurs cytokiniques : pentoxifylline et propentofylline	93
c) Agents alkylants : chlorambucil et cyclophosphamide.....	93
2.2) Traitement par des immunostimulants non spécifiques.....	93
3) Autres perspectives thérapeutiques : les molécules antivirales	94
3.1) La cyclosporine A.....	94
3.2) La curcumine	94
3.3) La ribavirine	95
3.4) Les interférons	95
3.5) L'itraconazole et les anticorps anti-TNF-alpha d'origine humaine	95
3.6) La chloroquine, l'hydroxychloroquine et la méfloquine	96
3.7) L'inhibiteur du transport du cholestérol U18666A.....	97
3.8) Les inhibiteurs des protéases virales : l'agglutinine de <i>Galantus nivalis</i> , le nelfinavir et les inhibiteurs des 3CL-protéases.....	97
a) L'agglutinine de <i>Galantus nivalis</i> et le nelfinavir	97
b) Les inhibiteurs des 3CL-protéases	98
3.9) ARN et peptides synthétiques.....	99
a) ARN synthétiques	99
b) Peptides synthétiques	99
4) Les analogues nucléosidiques de l'adénosine : une perspective thérapeutique très prometteuse.....	100
4.1) La GS-441524, une molécule prometteuse pour la lutte contre la PIF	100
4.2) Utilisation et efficacité de la GS-441524 sur le terrain	102
4.3) Protocole pour le traitement par la GS-441524	103
4.4) Conditions d'utilisation de la GS-441524	105
a) GS-441524 et chattes gestantes	105
b) GS-441524 et chats atteints par le FeLV	106
c) GS-441524, stérilisation et vaccination	106

d) GS-441524 et autres traitements en association	106
B) Pronostic	106
II. Options de traitement de la COVID-19 et apport des connaissances sur la péritonite infectieuse féline	107
A) Options thérapeutiques pour la COVID-19.....	107
1) Traitements symptomatiques et gestion des complications lors de COVID-19	108
1.1) Utilisation des glucocorticoïdes	108
1.2) Utilisation des AINS	108
1.3) Utilisation de bronchodilatateurs et vasodilatateurs.....	109
1.4) Utilisation de la ventilation mécanique et de l'oxygénation nasale à haut débit	109
1.5) Traitement des autres complications de la COVID-19.....	110
2) Les principales stratégies thérapeutiques face à la COVID-19	111
2.1) Molécules inhibant l'entrée du virus	111
a) L'umifénovir (Arbidol).....	111
b) Le mésilate de Camostat.....	111
c) La chloroquine et l'hydroxychloroquine	111
d) Autres stratégies.....	112
2.2) Molécules inhibant la réplication du virus	112
a) La ribavirine	112
b) Le remdesivir	112
c) Le favilavir (ou favipiravir).....	113
d) Le lopinavir et le ritonavir.....	114
e) Ivermectine	114
2.3) Les agents immunomodulateurs.....	114
a) La dexaméthasone	115
b) Les inhibiteurs des IL-6 et autres molécules pro-inflammatoires	115
c) Les interférons	115
2.4) L'immunoglobulinothérapie	116
a) Thérapie au plasma convalescent.....	116
b) Les anticorps monoclonaux.....	116
B) Liens entre les options thérapeutiques de la PIF et de la COVID-19.....	117
1) La PIF, un modèle extrapulmonaire de la COVID-19	117
2) L'apport des traitements contre la PIF pour la COVID-19	118
3) L'impact de la COVID-19 sur les traitements contre la PIF : l'espoir d'un traitement légal avec l'utilisation du remdesivir	120
C) Approche préventive de la PIF et liens avec la prise en charge prophylactique de la COVID-19	123
1) Prophylaxie sanitaire	123
1.1) Mesures sanitaires dans une collectivité féline infectée par le FECV.....	123
1.2) Mesures sanitaires dans une collectivité féline saine	124
1.3) Mesures sanitaires lorsque des chats sont atteints de PIF.....	124
2) Prophylaxie médicale.....	125
2.1) La vaccination	125
2.2) L'utilisation de Mutian X préventivement chez les chats infectés par le FECV.....	126
Conclusion.....	127
Liste des références bibliographiques.....	129

Liste des figures

Figure 1 : Frise chronologique des évènements clés de l'histoire de la COVID-19 (Hu <i>et al.</i> , 2021)	19
Figure 2 : Relations phylogénétiques dans la sous-famille des <i>Coronavirinae</i> (Cui <i>et al.</i> , 2019) ...	20
Figure 3 : Image d'un coronavirus de bronchite infectieuse aviaire observé au microscope électronique à gauche et illustration en trois dimensions de la structure caractéristique d'un coronavirus à droite (« Coronavirus », 2020)	22
Figure 4 : Représentation schématique de la structure d'un coronavirus (Chams <i>et al.</i> , 2020).....	23
Figure 5 : Organisation génomique des coronavirus félins (Tasker, 2018).....	24
Figure 6 : Organisation génomique du SARS-CoV-2 (Giovanetti <i>et al.</i> , 2021)	25
Figure 7 : Organisation génomique des 4 genres de coronavirus (Chen <i>et al.</i> , 2020).....	25
Figure 8 : Cycle viral des coronavirus (Hasöksüz <i>et al.</i> , 2020)	27
Figure 9 : Cavité abdominale et viscères d'un chat atteint d'une forme humide de PIF (Pedersen, 2009)	35
Figure 10 : Pyogranulomes à la surface des viscères abdominaux d'un chat atteint d'une forme humide de PIF (Pedersen, 2009)	35
Figure 11 : Granulomes rénaux chez un chat atteint d'une forme sèche de PIF (Pedersen, 2009)	36
Figure 12 : Multiples granulomes localisés sur la séreuse et sur le trajet des vaisseaux (phlébite et/ou périphlébite indiqué par la flèche) du jéjunum de chats atteints de PIF sèche (Kipar et Meli, 2014)	37
Figure 13 : Lésions granulomateuses localisées à l'encéphale d'un chat atteint de PIF sèche (Kipar et Meli, 2014).....	37
Figure 14 : Distribution des lésions de PIF (Kipar et Meli, 2014)	38
Figure 15 : Distension abdominale marquée chez un chat atteint de PIF humide (Hartmann, 2005)	47
Figure 16 : Dilatation abdominale et scrotale marquées chez un chaton atteint de PIF humide (Pedersen, 2009).....	48
Figure 17 : Liquide d'épanchement ponctionné chez un chat atteint de PIF humide (Tasker, 2018)	48
Figure 18 : Ictère chez un chat atteint de PIF humide (Tasker, 2021)	49
Figure 19 : Ataxie et augmentation du polygone de sustentation chez un chat atteint d'une forme nerveuse de PIF (Tasker, 2021).....	50

Figure 20 : Uvéite antérieure avec précipités kératiques et déformation irienne chez un chat atteint de PIF sèche (Pedersen, 2009)	51
Figure 21 : Uvéite antérieure avec hyphéma, effet Tyndall et dyscorie chez un chat atteint de PIF sèche (Addie <i>et al.</i> , 2009)	51
Figure 22 : Nodules cutanés en arrière de la tête (Redford et Al-Dissi, 2019) et syndrome de fragilité cutanée exposant le tissu sous-cutané et musculaire nuchal (Trotman <i>et al.</i> , 2007) chez des chats atteints de PIF.....	51
Figure 23 : Tracé électrophorétique d'un chat atteint de PIF montrant un pic en alpha2-globuline et un pic en gamma-globuline (Hartmann, 2016).....	55
Figure 24 : Liquide d'épanchement caractéristique de la PIF prélevé par abdominocentèse	57
Figure 25 : Aspect cytologique caractéristique d'un épanchement de chat atteint de PIF (Hartmann, 2005)	58
Figure 26 : Test de Rivalta positif chez un chat atteint de PIF (Hartmann, 2005).....	59
Figure 27 : Radiographie thoracique montrant un épanchement pleural chez un chat atteint de PIF (Hartmann, 2016)	60
Figure 28 : Radiographie abdominale montrant une importante ascite chez un chat atteint de PIF (Hartmann, 2016)	60
Figure 29 : Images échographiques des reins gauche (G) et droit (D) d'un chat atteint de PIF (Lewis et O'Brien, 2010).....	62
Figure 30 : Image échographique d'un épanchement abdominal chez un chat atteint de PIF humide (Tasker, 2021)	63
Figure 31 : Aspect microscopique de l'humeur aqueuse d'un chat atteint de PIF (Wiggans <i>et al.</i> , 2014)	64
Figure 32 : Détection d'anticorps sériques anti-FCoV par immunofluorescence indirecte sur des cellules de porcs infectées par le TGEV (Le Poder, 2005)	65
Figure 33 : Néphrite interstitielle chronique avec une infiltration périvasculaire modérée de macrophages et de lymphocytes à l'analyse histopathologique d'une biopsie d'un chat atteint de PIF (Stranieri <i>et al.</i> , 2020)	70
Figure 34 : Immunohistochimie d'une lésion de néphrite interstitielle chronique d'un chat atteint de PIF, coloration à l'hématoxyline-éosine (Stranieri <i>et al.</i> , 2020)	71
Figure 35 : Macrophages positifs à l'immunocytochimie (têtes de flèches) d'un épanchement abdominal (à gauche) et pleural (à droite) de chats atteints de PIF (Felten <i>et al.</i> , 2017b)	72
Figure 36 : Diagramme représentant l'état des connaissances actuelles sur les infections et transmissions du SARS-CoV-2 aux animaux et la relation aux infections humaines (Prince <i>et al.</i> , 2021)	75
Figure 37 : Mode de transmission de la COVID-19 (Umakanthan <i>et al.</i> , 2020).....	78

Figure 38 : Caractéristiques cliniques de la COVID-19 (Hu <i>et al.</i> , 2021).....	81
Figure 39 : Radiographie thoracique (à gauche) montrant des opacités pulmonaires médianes et inférieures périphériques gauches inégales (flèche noire) correspondant aux opacités en verre dépoli (flèche blanche) sur l'image du scanner thoracique (à droite) (Jacobi <i>et al.</i> , 2020)	85
Figure 40 : Cibles thérapeutiques envisagées pour la COVID-19 (Hu <i>et al.</i> , 2021).....	117
Figure 41 : Passage du remdesivir à la forme active intracellulaire de la GS-441524 (Yan et Muller, 2020)	119

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales lésions pulmonaires rencontrées chez des malades atteints de COVID-19 (n=129) (Polak <i>et al.</i> , 2020).....	39
Tableau 2 : Tableau comparatif de la virologie, la pathogénie et l'immunopathogénie des FCoV et du SARS-CoV-2 (Paltrinieri <i>et al.</i> , 2020).....	41
Tableau 3 : Diagnostic différentiel des manifestations cliniques de la PIF (Le Poder, 2005 ; Cachon et Chuzel, 2005 ; Guidez, 2014)	52
Tableau 4 : Signes cliniques les plus fréquents lors de COVID-19 d'après une étude chinoise sur 1099 cas confirmés (Guan <i>et al.</i> , 2020b)	80
Tableau 5 : Recommandations actuelles pour les dosages et durées de traitement au remdesivir et à la GS-441524 (Malik, 2021b)	122

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ACE2 : Angiotensin-converting enzyme 2

ADE : Antibody-dependant enhancement

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire

AGP : acide alpha-1-glycoprotéine

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Alb : albumine

APN : aminopeptidase N

ARN : acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

CHUVA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort

CITV : Comité International de Taxonomie des Virus

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CK : créatine kinase

CoV : Coronavirus

COV : Composés organiques volatils

CCoV : Canine Coronavirus

COVID-19 : Coronavirus disease 19

EDTA : Ethylene diamine tetraacetic acid

ELISA : Enzym linked immunosorbent assay

FDA : Food and Drug Administration

FECV : Feline enteric coronavirus

FelV : Feline Leukemia Virus

FCoV : Feline coronavirus

fDC-SIGN : feline C-type lectin dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin

FIPV : Feline infectious peritonitis virus

FIV : Feline Immunodeficiency Virus

FN : Faux négatif

FP : Faux positif

G-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GISAID : Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data

Glob : globuline

HCoV : Human coronavirus

Ht : Hématocrite

Hp : Haptoglobuline

IBV : Bronchite infectieuse aviaire

ICB : Immunochromatographie sur bandelette

Ig : Immunoglobuline

IFN : Interféron

IFAT : Indirect immunofluorescent antibody test

IL : interleukine

Kb : kilobase = 1000 nucléotides

kDa : Kilo Dalton

LCS : Liquide cérebrospinal

LDH : lactate deshydrogénase

MCP1 : protéine chimio-attractante des monocytes 1

MERS : Middle East Respiratory Syndrome coronavirus

MHV : Murine Hepatitis Virus

MIS-C : Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

MIP1 α : Protéine inflammatoire macrophagique 1- α

MM9 : Métalloprotéase Matricielle 9

NL : Nœud lymphatique

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : Open reading frame

PAL : Phosphatase alcaline

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDF : Produits de dégradation du fibrinogène

PIF : Péritonite infectieuse féline

PPA : Protéines de la phase inflammatoire aiguë

PT : Protéine totale

RCMI : réponse immunitaire à médiation cellulaire

RdRp : ARN-polymérase-ARN-dépendante

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

RT-qPCR : Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction

SAA : substance amyloïde A

SAAf : substance amyloïde A féline

SARS : syndrome aigu respiratoire sévère

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SC : Sous-cutané

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

siRNA : Petit ARN interférent

SIRS : Syndrome de réaction inflammatoire systémique

SNC : Système nerveux central

TNF : facteur de nécrose tumoral

TQ : Temps de Quick

TCA : Temps de céphaline activée

UMES : Unité de Médecine de l'Élevage et du Sport

USPPI : Urgence de Santé Publique de Portée Internationale

VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

2019-nCoV : 2019 – novel CoronaVirus

Introduction

La COVID-19 (coronavirus disease 2019), a profondément bouleversé le cours de nos vies en causant des millions de victimes à travers le monde, et en modifiant toutes nos habitudes et modes de vie. Cette nouvelle pandémie a totalement remanié le fonctionnement de nos systèmes de santé, avec des impacts financiers conséquents.

Ainsi d'importants efforts collectifs sont menés depuis le début de cette crise sanitaire dans la recherche sur ce virus, et sur le développement d'un traitement approprié.

L'ensemble des connaissances dont on dispose sur les coronavirus est mis à contribution. Les coronavirus sont particulièrement connus du monde vétérinaire. De très nombreuses espèces animales sont en effet concernées par diverses maladies impliquant ces virus. Plusieurs épidémies majeures survenues ces dernières décennies sont d'ailleurs directement liées à un coronavirus d'origine animale (infection par le SARS-CoV ou le MERS-CoV), et ont permis de renforcer l'intérêt scientifique porté sur cette famille virale.

La péritonite infectieuse féline est une maladie causée par un coronavirus félin (FCoV) ; elle est très connue des vétérinaires pour son extrême mortalité. Découverte dans les années soixante aux Etats-Unis, elle est maintenant signalée partout dans le monde. Elle survient suite à la mutation du FECV, coronavirus entérique bénin, en virus de la péritonite infectieuse féline (FIPV). Bien que cette maladie reste encore énigmatique sur de nombreux points et est toujours un véritable défi diagnostique, la compréhension de sa pathogénie et la recherche d'options thérapeutiques sont en nette progression ces dernières années. Un des traitements les plus prometteurs contre la PIF, le GS-441524, correspond au métabolite actif du Remdesivir, l'une des options thérapeutiques étudiée pour la COVID-19.

Ainsi l'ensemble des informations dont on dispose sur ces coronavirus félins grâce aux efforts effectués en médecine vétérinaire permet de voir des similitudes avec le SARS-CoV-2 et d'établir des stratégies prophylactiques et thérapeutiques.

L'objectif de cette thèse est de réaliser un état des connaissances sur les traitements actuellement étudiés pour la péritonite infectieuse féline, et d'établir de potentiels liens avec certaines options thérapeutiques de la COVID-19.

Dans une première partie, nous étudierons les caractéristiques virologiques de la grande famille des *Coronaviridae* et plus précisément, nous comparerons les spécificités des coronavirus félins et du SARS-CoV-2 et notamment leur physiopathogénie. Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons à la présentation clinique et à la démarche diagnostique de la PIF et de la COVID-19. Enfin, dans une dernière partie, nous étudierons les options thérapeutiques de la PIF et ses apports pour le traitement de la COVID-19.

Première partie : Rappels virologiques sur la famille des *Coronaviridae* et comparaison des virus à l'origine de la péritonite infectieuse féline et de la COVID-19

L'intérêt porté à l'étude des coronavirus ne cesse de croître ces dernières décennies depuis l'émergence de multiples pandémies d'origine animale. Le SARS-CoV apparu entre 2002 et 2003, le MERS-CoV depuis 2012 et plus récemment le SARS-CoV-2 depuis décembre 2019 sont trois virus ayant franchi la barrière inter-espèce pour s'introduire chez un hôte intermédiaire puis infecter l'Homme. De nombreux coronavirus sont connus de la médecine vétérinaire, ils sont notamment présents chez les carnivores domestiques, les ruminants, les porcs, les chevaux, les dromadaires, les oiseaux, et au sein la faune sauvage dont les chauves-souris. Les coronavirus sont principalement responsables, à quelques exceptions près, de symptômes gastro-intestinaux et/ou respiratoires.

I. Découverte des coronavirus félines et émergence du SARS-CoV-2

Les coronavirus ont été rapportés pour la première fois en 1937 avec la découverte du virus IBV (Infectious Bronchitis Virus) par Beaudette et Hudson suite à des maladies respiratoires décrites chez des volailles d'élevage (Hasöksüz *et al.*, 2020). Mais c'est seulement dans les années soixante que les coronavirus humains (HCoVs) sont mis en évidence et permettent de mettre en relation différentes maladies animales liées à des coronavirus.

A) Définition et histoire de la péritonite infectieuse féline

La péritonite infectieuse féline (PIF) est une maladie mortelle des félinés domestiques et sauvages causée par un coronavirus, le FIPV (Feline Infectious Peritonitis Virus). Il s'agit d'un virus touchant principalement les jeunes animaux de moins de 2 ans et s'exprimant cliniquement sous deux formes : la forme dite « humide » caractérisée par des épanchements cavitaires et la forme « sèche » caractérisée par des lésions granulomateuses pouvant concerner divers organes (Pedersen, 2009).

La PIF est décrite pour la première fois par Holzworth en 1963 (Holzworth, 1963) à L'Angell Memorial animal Hospital à Boston. Ce dernier évoque « un trouble important chez le chat » d'origine très probablement infectieuse mais dont l'agent étiologique n'était alors pas encore identifié. Rapidement, différentes études viennent appuyer ces hypothèses (Pedersen, 2009) : en 1966, Wolfe et Griesmer sont les premiers à proposer une origine virale pour la PIF et en 1968, Zook *et al.* mettent en évidence des particules virales au sein de tissus de chats infectés

expérimentalement. Finalement c'est Ward en 1970 qui reconnaît d'importantes similarités entre le FIPV trouvé dans les tissus et les membres de la famille des *Coronaviridae*. En 1972, les deux formes de PIF sont décrites pour la première fois par Montali et Strandberg : la forme « granulomateuse » (ou sèche, parenchymateuse) et la forme « effusive » (ou humide, non-parenchymateuse) (Pedersen, 2009).

Depuis, la PIF s'est répandue partout dans le monde et est l'une des principales causes de mort d'origine infectieuse au sein des collectivités de jeunes chats. C'est une maladie qui reste cependant relativement rare mais qui est un véritable challenge diagnostique et thérapeutique pour les vétérinaires.

B) Emergence du SARS-CoV-2

Les coronavirus humains (HCoVs) sont décrits pour la première fois dans les années 60 chez certains patients manifestants de simples rhumes. Depuis, plusieurs souches de HCoVs ont été mises en évidence comme par exemple les souches 229E, OC43, NL63, HKU1, peu sévères, mais aussi deux virus à l'origine de pandémies de maladies respiratoires mortelles, le SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) et le MERS-CoV (Middle East Respiratory Symptome) (Su *et al.*, 2016). Ces virus ont une origine animale et résultent d'une transgression de la barrière inter-espèces (Su *et al.*, 2016).

C'est fin décembre 2019, en Chine, que l'on entend parler pour la première fois de ce qui sera la 3^{ème} majeure pandémie mortelle, la COVID-19. L'article de Hasöksüz *et al.* (Hasöksüz *et al.*, 2020) résume la chronologie des faits :

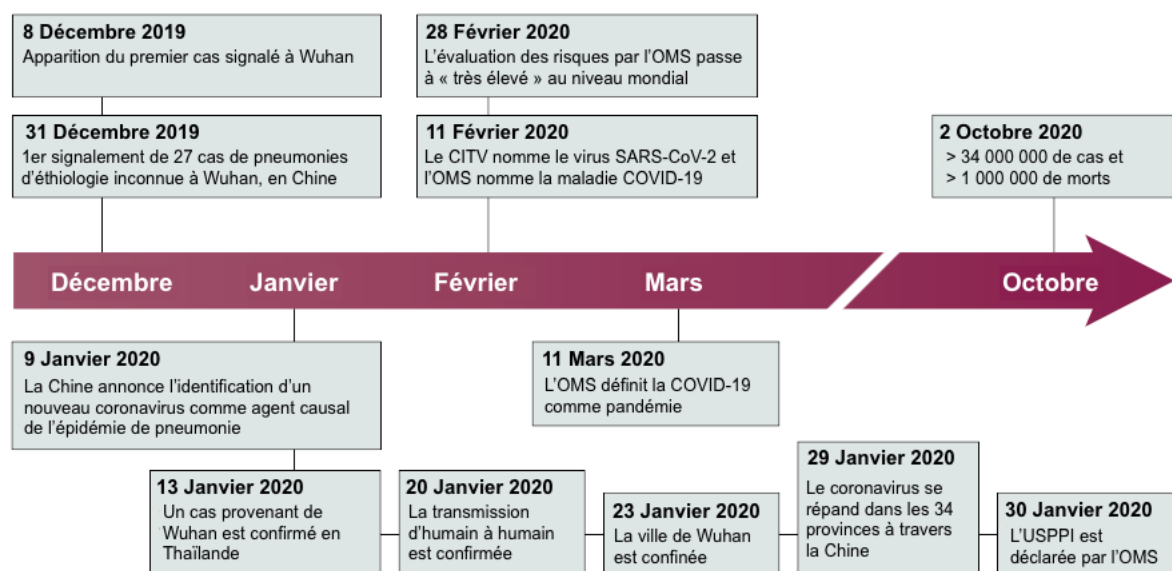
Un homme de 41 ans, sans aucun antécédent médical, est admis à l'hôpital central de Wuhan, six jours après le début de ses symptômes soit l'apparition d'une hyperthermie, d'inconfort thoracique, d'une toux non productive, de douleurs et d'une faiblesse généralisée. Des investigations épidémiologiques ensuite réalisées par le centre de contrôle et prévention des maladies de Wuhan (Wuhan Center for Disease Control and Prevention) permettent de découvrir que le patient travaillait dans un marché couvert local vendant poissons, fruits de mer mais également une variété d'animaux sauvages vivants comme des hérissons, blaireaux, serpents ou encore oiseaux, ainsi que des carcasses. Les autorités chinoises de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont alertées le 31 décembre 2019 d'une multitude de nouveaux cas similaires de pneumonie d'étiologie inconnue à Wuhan, dans la province chinoise d'Hubei. En trois jours, un total de 44 patients présentant ces mêmes symptômes est rapporté à l'OMS. Un lien avec le marché local de Wuhan est suggéré du fait que de nombreux patients ont indiqué s'y être rendus entre novembre et décembre. C'est le 7 janvier 2020 que les chercheurs chinois isolent et identifient un tout nouveau coronavirus, initialement appelé le 2019-nCoV (2019 – novel CoronaVirus). Fin janvier, 34 provinces de Chine sont impactées et des milliers de nouveaux cas sont rapportés. Le 13 janvier 2020, la Thaïlande est le premier pays à confirmer en laboratoire une importation de ce virus, suivis en l'espace de quelques jours par le Japon et la Corée. Le virus, aujourd'hui nommé SARS-CoV-2, est maintenant mondialement répandu et est à l'origine de centaines de millions de cas et de plusieurs millions de décès.

Avec le recul et la prise en compte de certains premiers cas de COVID-19 n'ayant pas de lien épidémiologique avec le marché de Wuhan, l'implication de ce marché comme source primaire d'infection par le SARS-CoV-2 est aujourd'hui remise en question (Hu *et al.*, 2021). Une étude

française a notamment identifié le virus par PCR dans un échantillon stocké d'un patient présentant une pneumonie fin 2019 et suggérerait que le SARS-CoV-2 pourrait s'être propagé beaucoup plus précocement que la date initialement avancée de l'apparition de l'épidémie en France, soit fin janvier 2020 (Deslandes *et al.*, 2020). Cependant, le résultat ne concernant qu'un seul échantillon, un faux positif ne peut pas être exclu, et ce résultat ne suffit pas à confirmer cette nouvelle hypothèse.

Le SARS-CoV-2 est plus contagieux que les deux précédents virus SARS-CoV et MERS-CoV (Umakanthan *et al.*, 2020). La COVID-19 est responsable dans les formes les plus graves de pneumonies mortelles mais peut également se manifester par des formes plus bénignes avec des signes pseudo-grippaux moins spécifiques. La figure 1 résume chronologiquement les faits.

Figure 1 : Frise chronologique des événements clés liés à l'émergence de la COVID-19 (Hu *et al.*, 2021) CITV : Comité International de Taxonomie des Virus ; USPPi : Urgence de Santé Publique de Portée Internationale



II. Classification des Coronavirus

A) Taxinomie

Le virus SARS-CoV-2 à l'origine de la COVID-19 et les FCoV sont taxonomiquement relativement éloignés.

Les Coronavirus (CoVs) composent le plus large groupe de virus au sein de l'ordre des *Nidovirales* qui comprend les familles des *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Roniviridae* et *Mesoniviridae*. La famille des *Coronaviridae* est, elle-même, divisée en deux sous-familles : les *Coronavirinae* et les *Torovirinae* (Wang Y. *et al.*, 2020). Sur la base de l'analyse comparative des séquences génomiques et des relations phylogénétiques, les *Coronavirinae* sont séparés en quatre genres : les *Alphacoronavirus*, les *Betacoronavirus*, les *Gammacoronavirus* et les *Deltacoronavirus* (Haake *et al.*, 2020). Les coronavirus félins appartiennent au genre des *Alphacoronavirus*, tandis que les SARS-CoVs appartiennent au genre des *Betacoronavirus*.

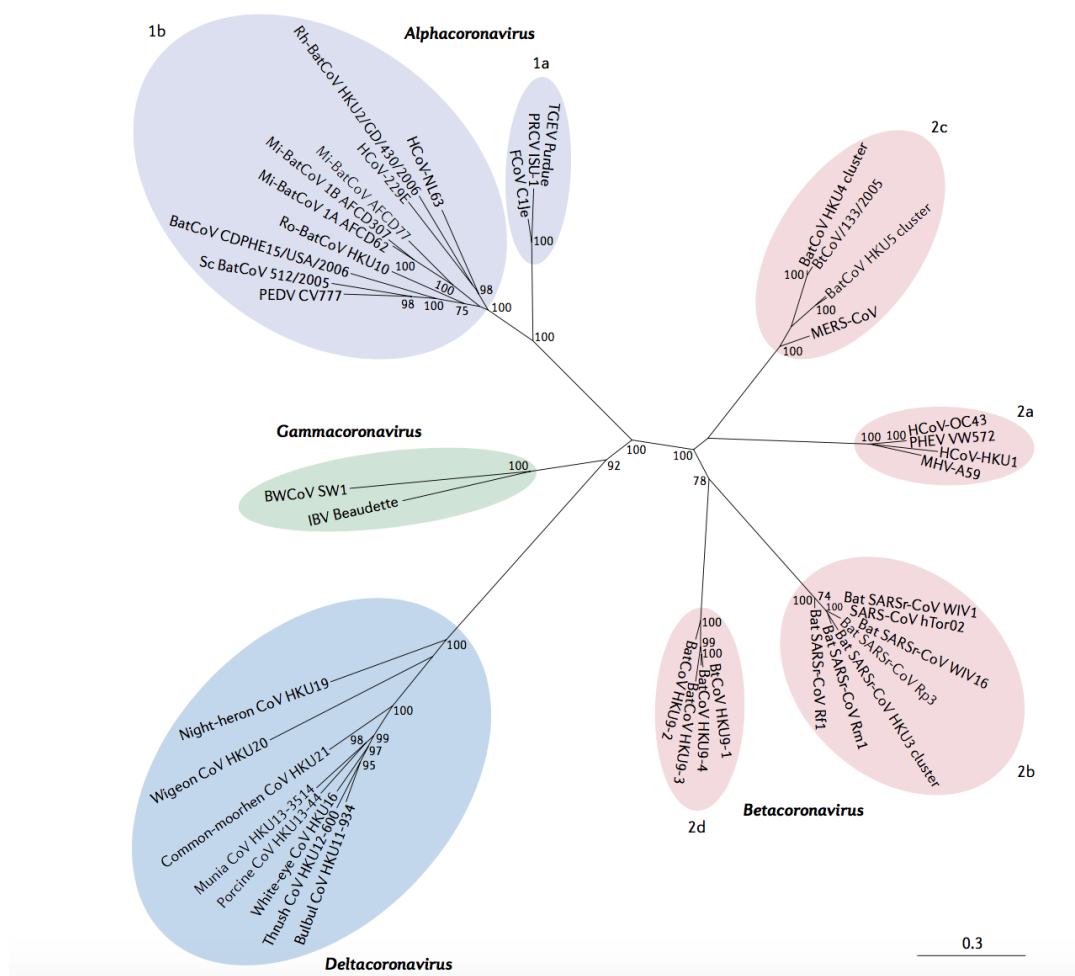
(Hasöksüz *et al.*, 2020). La figure 2 montre les relations phylogénétiques dans la sous-famille des *Coronavirinae* (Cui *et al.*, 2019).

Les *Alphacoronavirus* sont classiquement rangés en deux sous-groupes présentant une proximité antigénique : 1a et 1b, et les *Betacoronavirus* en quatre sous-groupes : 2a, 2b, 2c et 2d. Les FCoV sont classés dans le sous-groupe 1a, et sont ainsi phylogénétiquement proches des virus de la gastroentérite transmissible du porc (TGEV) et du coronavirus canin (CCoV). Les SARS-CoVs appartiennent au sous-groupe 2b des *Betacoronavirus*.

Les *Alphacoronavirus* et les *Betacoronavirus* infectent uniquement des mammifères tandis que les *Gammacoronavirus* et les *Deltacoronavirus* infectent oiseaux et mammifères.

Le SARS-CoV-2 appartient au genre des *Betacoronavirus* et à l'espèce des coronavirus liée au syndrome respiratoire aigu sévère. Il s'agit d'un tout nouveau virus dont l'origine suspectée est la recombinaison entre les CoVs d'autres espèces, probablement à travers un ou plusieurs hôtes intermédiaires. De nombreuses études considèrent les chauves-souris comme le réservoir le plus probable à ce stade (Paltrinieri *et al.*, 2020).

Figure 2 : Relations phylogénétiques dans la sous-famille des *Coronavirinae* (Cui *et al.*, 2019) *Alphacoronavirus* (violet), *Betacoronavirus* (rose), *Gammacoronavirus* (vert), *Deltacoronavirus* (bleu)



B) Biotypes des coronavirus félins

Dans le cas des coronavirus félins, il existe deux biotypes se distinguant par leur virulence (Pedersen, 2014a):

- le FECV (Feline Enteric CoronaVirus) qui est présent chez la plupart des chats vivants en collectivité et qui est essentiellement responsable d'infections asymptomatiques ou de diarrhées bénignes. Il est donc peu pathogène ;

- le FIPV (Feline Infectious Peritonitis Virus) responsable de la PIF, forme beaucoup plus agressive et sévère.

Actuellement, ces deux biotypes sont indistinguables aussi bien sur le plan moléculaire qu'antigénique. Ainsi, il n'existe pour l'instant aucun test de diagnostic permettant de distinguer les chats infectés par des souches de biotype FIPV ou FECV (Le Poder, 2005).

Plusieurs hypothèses existent quant au passage d'une forme à l'autre. La principale hypothèse, qui est évoquée par de nombreux auteurs et qui sera détaillée dans une prochaine partie, est le passage du FECV au FIPV par l'apparition de mutations dans le génome du FECV. Cela provoquerait des modifications de tropisme et de pathogénicité à l'origine de la PIF, maladie systémique. Cependant, cette hypothèse est remise en question car il a été mis en évidence des FCoV « systémiques », qui par définition ne sont donc pas des FECV, mais qui ne sont pas des FIPV non plus car ils ne provoquent pas la PIF, ce qui va à l'encontre du concept de FECV/FIPV (Porter *et al.*, 2014).

C) Sérotypes de coronavirus félins

Concernant les coronavirus félins, seulement deux sérotypes sont actuellement connus : les FCoV de sérotype I et les FCoV de sérotype II. On les différencie selon leur réactivité vis-à-vis des anticorps dirigés contre la protéine virale S (Le Poder, 2005). On retrouve des souches des biotypes FECV et FIPV parmi ces deux sérotypes. Chacun de ces deux sérotypes peut être à l'origine de la PIF et de la forme entérique bénigne.

L'origine du sérotype I n'est pas connue mais on sait que la plupart des coronavirus du genre *Alphacoronavirus* proviennent de coronavirus des chauves-souris (Paltrinieri *et al.*, 2020). Les souches de sérotypes I sont les plus fréquemment rencontrées lors des cas d'infections sur le terrain : cela représenterait 80 à 95% des infections naturelles en Europe et aux Etats-Unis (Tekes et Thiel, 2016). Cependant ces souches sont difficilement cultivables *in vitro*.

Les souches de sérotype II sont issues d'une double recombinaison homologue entre les souches FCoV de sérotype I et le coronavirus canin CCoV, notamment au niveau de la séquence codant pour la protéine S (Herrewegh *et al.*, 1998). Ces souches sont principalement retrouvées en Asie avec jusqu'à 25% des infections naturelles sur le terrain (Tekes et Thiel, 2016). Leur culture est beaucoup plus aisée en laboratoire et permet l'étude des coronavirus félins. Cette double recombinaison serait en effet à l'origine d'une modification de la biologie des souches de types II avec une différence dans le processus d'entrée dans la cellule hôte : les souches de sérotypes I rentreraient dans le cytosol par le biais d'endosomes tardifs contrairement aux types II qui rentreraient par les endosomes précoces (Takano *et al.*, 2019a).

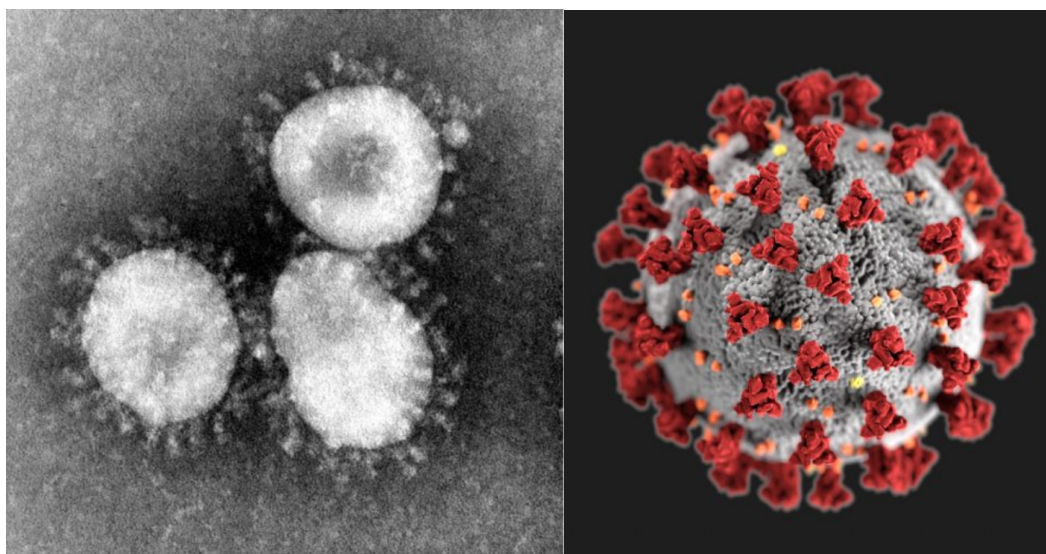
Concernant le virus du SARS-CoV-2, l'hypothèse de souches de différents sérotypes est avancée mais les informations sur l'hétérogénéité génétique des souches ne sont pas encore considérées comme concluantes. Des études sont en cours pour étayer cette hypothèse. En revanche, la diversité des signes cliniques que l'on peut observer lors de COVID-19 (symptômes pseudo-grippaux légers contre pneumonie mortelle par exemple) pourrait justifier l'hypothèse de souches de différente virulence (Paltrinieri *et al.*, 2020).

III. Propriétés virologiques des coronavirus

A) Structure et morphologie des coronavirus

Les coronavirus sont des virus enveloppés à ARN simple brin et de polarité positive à l'origine de maladies respiratoires, entériques ou systémiques à sévérité très variable (Haake *et al.*, 2020). Ce sont des virus sphériques de grande taille : ils font en moyenne 125 nanomètres (Bárcena *et al.*, 2009). Le nom de « Coronavirus » provient de la structure en couronne de leur enveloppe causée par les protéines de surface. Tous les coronavirus partagent des similarités dans l'organisation et l'expression de leur génome et donc dans leur structure (Su *et al.*, 2016). La figure 3 présente l'aspect des coronavirus au microscope électronique et une illustration en trois dimensions de la structure des coronavirus.

Figure 3 : Image d'un coronavirus de bronchite infectieuse aviaire observé au microscope électronique à gauche et illustration en trois dimensions de la structure caractéristique d'un coronavirus à droite (« Coronavirus », 2020)



L'enveloppe virale est constituée d'une bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte dans laquelle sont enchâssées 3 types de protéines de structure d'origine virale (Le Poder, 2005) :

- La protéine S, ou péplomère, ou encore protéine Spike, forme les projections responsables de la structure caractéristique en couronne (« corona » en latin) du virion. Elle s'assemble en trimère et est glycosylée. Elle a un poids moléculaire de 200 kDa et est constituée de deux sous-unités : la sous-unité S1, de forme globulaire, qui est responsable de la reconnaissance et de la fixation du virion aux récepteurs membranaires des cellules hôtes, et la

sous-unité S2, de forme allongée ancrée dans l'enveloppe, qui permet la fusion membranaire (Jaimes *et al.*, 2020) et induit les anticorps neutralisants.

- La protéine M, qui est la plus abondante des protéines structurales, fait 25 à 30 kDa et est responsable de la forme du virion. Elle est essentiellement présente dans la bicouche lipidique et possède trois domaines transmembranaires (Yuhang Wang *et al.*, 2020). Elle est nécessaire à la maturation des particules virales.

- La protéine E, qui est un polypeptide transmembranaire d'environ 80 acides aminés et d'une dizaine de kilodaltons, se retrouve en petite quantité au sein du virion et permet, en association avec la protéine M, de réguler l'assemblage et le bourgeonnement des particules virales.

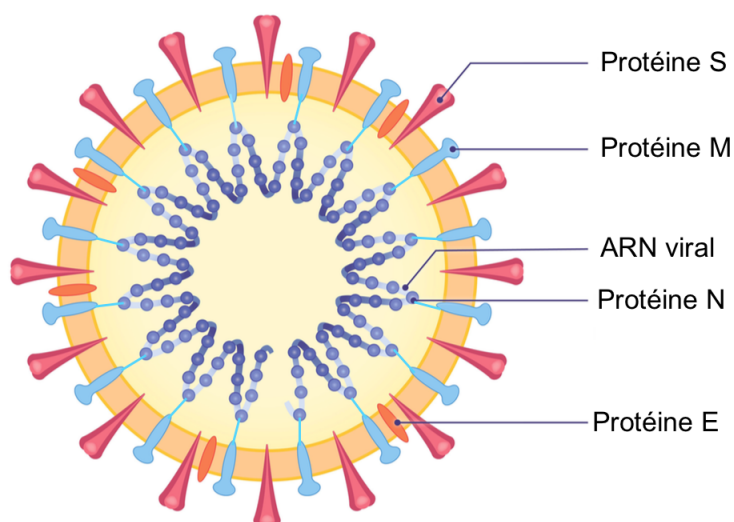
Tous les coronavirus possèdent également un quatrième type de protéine structurale, d'environ 50 kDa, étroitement associée à la molécule d'ARN : il s'agit de la protéine N formant une nucléocapside hélicoïdale. Celle-ci est stabilisée en se liant en partie aux protéines M. Elle permet notamment de protéger le génome du virion et de favoriser son lien avec le complexe de réplication/transcription (Y. Chen *et al.*, 2020). Elle intervient donc dans la synthèse de l'ARN et des protéines virales.

Un sous-groupe de *Betacoronavirus* possède une structure un peu plus complexe avec la présence d'une protéine d'hémagglutinine estérase (HE) à la surface du virion. Cette protéine semblerait contribuer à la fixation du virion à la cellule hôte. Son implication dans le tropisme cellulaire et la pathogénèse n'est pas encore bien étudiée (de Groot, 2006). Cela ne concerne pas le virus du SARS-CoV-2.

Enfin, en plus de ces protéines structurales, les coronavirus disposent aussi d'un certain nombre de protéines non-structurales et accessoires dont les rôles ne sont pas encore tous bien élucidés. Les protéines non-structurales sont notamment impliquées dans le complexe de réplication/transcription du génome. Les protéines accessoires ne semblent pas avoir de rôle majeur dans la réplication du virus mais interviennent dans les interactions virus/hôte. Certaines d'entre elles pourraient augmenter la virulence *in vivo* : par exemple des protéines accessoires de SARS-CoV s'opposent au développement des réponses liées aux interférons de type I (Haake *et al.*, 2020).

La figure 4 illustre l'organisation schématique de la structure d'un coronavirus.

Figure 4 : Représentation schématique de la structure d'un coronavirus (Chams *et al.*, 2020)



B) Organisation génomique des coronavirus

Les coronavirus possèdent les plus grands génomes à ARN connus, avec des tailles variant de 27.6 à 31 kb (Decaro et Lorusso, 2020). Le génome est contenu dans la nucléocapside formée par les protéines N qui s'associent à un ARN simple brin, linéaire, de polarité positive. L'organisation du génome est commune à tous les coronavirus.

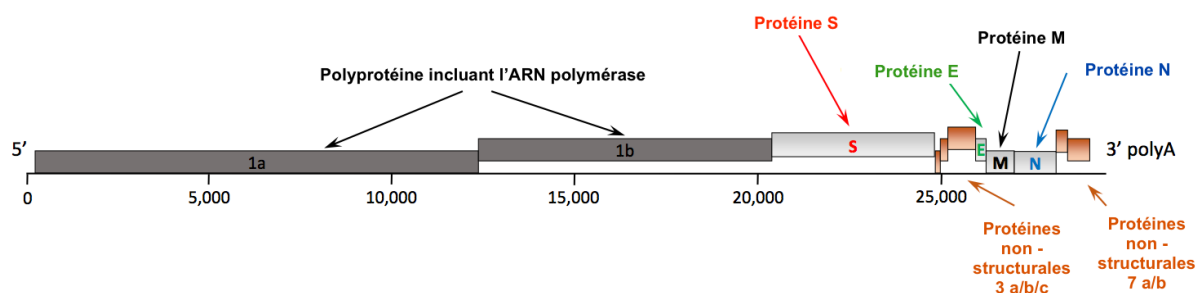
Les FCoV illustrent l'organisation typique du génome des coronavirus. Leur génome est constitué de deux régions non codantes : l'une à l'extrémité 5' de 200 nucléotides et l'autre à l'extrémité 3' de 400 nucléotides. Le génome comprend ensuite 11 séquences codantes en région centrale, toujours disposées dans le même ordre de l'extrémité 5' à 3' (Pedersen, 2014a ; Haake *et al.*, 2020). Il y a ainsi :

- deux gènes POL ou ORF (Open Reading Frames) qui représentent les deux tiers du génome, soit 20 kb au total : l'ORF 1a et l'ORF 1b. Ces ORF codent pour des polyprotéines 1a ou 1ab qui sont ensuite clivées par des protéases virales (comme par exemple les protéases 3CL^{pro} ou M^{pro}) pour former seize protéines non-structurales. Ces protéines non-structurales formeront le complexe de réplication/transcription par interaction avec des composants de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique ;

- un gène ORF S qui code pour la protéine structurale S ;
- un gène ORF 3abc codant pour les protéines accessoires 3a, 3b et 3c ;
- un gène ORF E qui code pour la protéine structurale d'enveloppe E ;
- un gène ORF M qui code pour la protéine structurale de membrane M ;
- un gène ORF N qui code pour la protéine structurale N
- un gène ORF 7ab codant pour les protéines accessoires 7a et 7b.

L'organisation du génome du coronavirus félin est illustrée par la figure 5.

Figure 5 : Organisation génomique des coronavirus félin (Tasker, 2018)



Le nombre de gènes accessoires, leur taille et leur ordre peuvent remarquablement varier entre les différents coronavirus (Decaro et Lorusso, 2020). Par exemple, le génome du virus SARS-CoV-2 contient 6 gènes ORF codant pour des protéines accessoires dont les rôles sont largement inexplorés : l'ORF 3a, l'ORF 6, l'ORF 7a, l'ORF 8 et l'ORF 10 (Giovanetti *et al.*, 2021). Certains *Betacoronavirus* ont également un gène codant pour la protéine structurale HE. Ces variations sont illustrées par la figure 6 et la figure 7.

La comparaison des séquences génomiques de différents CoVs a permis de montrer 58% d'identité sur les régions codant pour les protéines non-structurales et 43% d'identité sur la région codant pour les protéines structurales et accessoires, avec 54% d'identité sur l'ensemble du génome. Cela suggère que les protéines non-structurales sont plus conservées et les protéines structurales sont plus diverses et ont besoin d'être adaptées à de nouveaux hôtes (Y. Chen *et al.*, 2020).

L'organisation génomique du SARS-CoV-2 partage environ 89% d'identité dans sa séquence avec les autres coronavirus. Et l'analyse comparative de sa séquence génomique montre d'importantes similarités avec un coronavirus de la chauve-souris : il y aurait 96,2% d'identité avec le virus RaTG13 (Ludwig et Zarbock, 2020). Cette espèce virale est ainsi très probablement à l'origine de la pandémie, par le biais de recombinaisons entre coronavirus (Benvenuto *et al.*, 2020). Des coronavirus de pangolins et le SARS-CoV-2 montrent aussi de fortes similarités au niveau des domaines de fixation aux récepteurs suggérant que cette espèce pourrait également intervenir dans le développement de ce nouveau virus (Paltrinieri *et al.*, 2020). Des études restent toutefois nécessaires pour affirmer ces différentes hypothèses.

Figure 6 : Organisation génomique du SARS-CoV-2 (Giovanetti *et al.*, 2021)

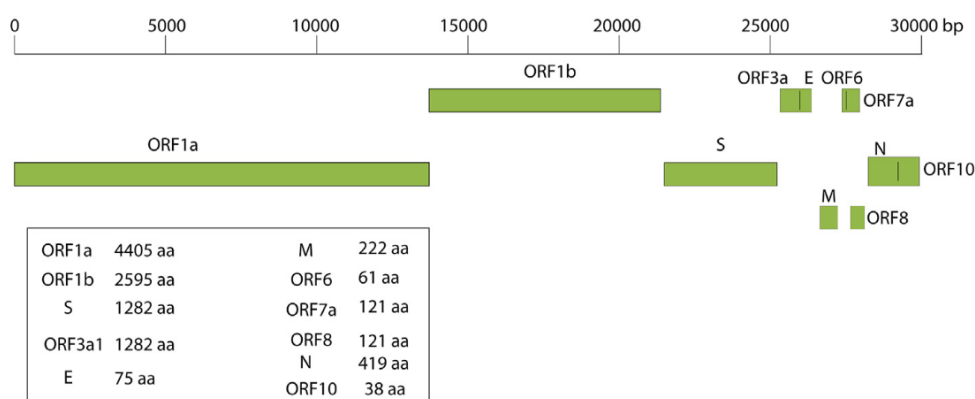
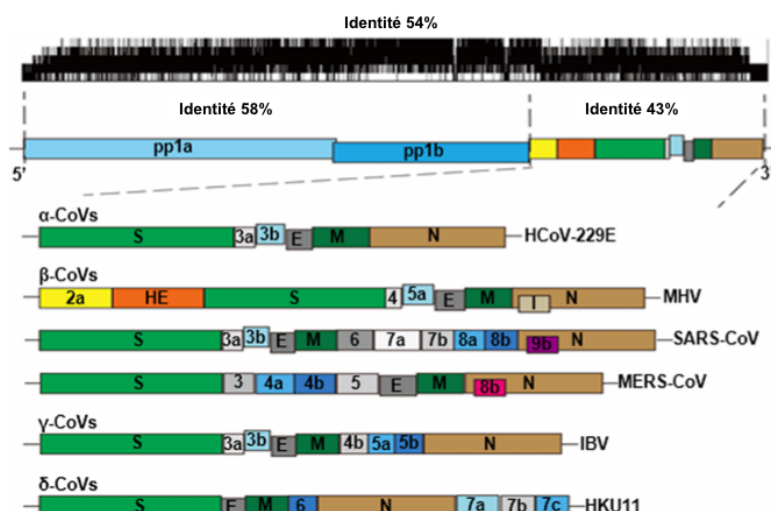


Figure 7 : Organisation génomique des 4 genres de coronavirus (Y. Chen *et al.*, 2020)

HCoV, coronavirus humain ; MHV, coronavirus de l'hépatite murine ; IBV, coronavirus de la bronchite infectieuse ; HKU, coronavirus identifiés par l'université d'Hong Kong



Les coronavirus, comme tous les virus à ARN, sont caractérisés par une très grande variabilité génétique qui leur permet d'évoluer rapidement, de changer leur profil antigénique, leur tropisme, leur virulence, leur pathogénicité ou encore de passer la barrière inter-espèce. Cela s'explique d'une part par l'apparition de mutations ponctuelles lors de la transcription, qui ne sont pas corrigées par l'ARN-polymérase virale, dont l'activité de réparation est peu efficace. Il y aurait une erreur pour 10 000 nucléotides à chaque réplication (Pedersen, 2014a). D'autre part, de nombreux phénomènes de recombinaisons intergénomiques sont décrits. En effet, dans le cas de co-infections par plus d'un coronavirus, l'ARN polymérase peut passer d'un brin d'ARN à un autre et former un nouvel ARN hybride contenant des séquences des deux virus (Decaro et Lorusso, 2020). Cela peut se faire entre deux coronavirus (recombinaisons homologues) ou deux virus différents (recombinaisons hétérologues). Ces phénomènes ont été observés dans l'apparition des virus SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2 notamment (Su *et al.*, 2016).

C) Propriétés physico-chimiques des coronavirus

Les coronavirus sont des virus enveloppés et sont relativement fragiles dans le milieu extérieur. Il s'agit cependant des virus enveloppés les plus résistants. Ils sont parmi les seuls virus enveloppés résistants à des pH acides comme le pH stomacal, ce qui permet à certains d'avoir un tropisme entérique. Ils sont également relativement stables à basses températures, notamment jusqu'à 4°C, mais deviennent inactifs au bout de 24-48h à température ambiante (Muller, 2014). Dans un milieu sec, les coronavirus peuvent survivre jusqu'à 7 semaines, et jusqu'à 2 semaines en milieu humide comme dans les matières fécales par exemple (Muller, 2014). Des études montrent que les virus SARS-CoV-2 et SARS-CoV-1 étaient détectés dans les aérosols jusqu'à 3h après aérosolisation, jusqu'à 4h sur le cuivre, 24h sur le carton, et jusqu'à 2 à 3 jours sur le plastique et l'acier inoxydable (van Doremalen *et al.*, 2020).

Cependant, les coronavirus sont inactivés par la plupart des détergents et solvants lipidiques comme l'éther, l'éthanol, les désinfectants contenant du chlore, l'acide peroxyacétique et le chloroforme, à l'exception de la chlorhexidine (Hasöksüz *et al.*, 2020). Cela facilite grandement la désinfection de l'environnement. Ils sont également sensibles à la chaleur et aux rayons ultraviolets (Rabenau *et al.*, 2005).

D) Propriétés biologiques des coronavirus

1) Cycle viral

Le cycle viral des coronavirus se déroule en plusieurs étapes (Stadler *et al.*, 2003 ; Haake *et al.*, 2020). Il commence par la fixation du virion à la membrane cellulaire de la cellule hôte. Cela est permis par la liaison entre la protéine virale S du coronavirus et un récepteur cellulaire présent à la surface de la cellule hôte. La cible de la protéine S varie entre les différents coronavirus : c'est cette protéine qui détermine les espèces cibles et le tropisme cellulaire de chaque coronavirus. La fixation est plus particulièrement permise par la sous-unité S1, et des changements de conformation de la sous-unité S2 entraînent la fusion des membranes cellulaires et virales.

La nucléocapside contenue à l'intérieur du virion est alors libérée dans le cytoplasme de la cellule hôte et l'ARN viral est ensuite décapsidé. Les mécanismes de traduction de la cellule hôte permettent la traduction des ORF 1a et 1b de cet ARN et ainsi la formation d'une unique

polyprotéine qui sera ensuite clivée par des protéines virales pour former le complexe de réplication avec la formation de l'ARN-polymérase ARN-dépendante.

Cette ARN-polymérase ARN-dépendante permet la transcription du brin d'ARN viral de polarité positive en un ARN de polarité négative qui servira de matrice pour la synthèse de différents ARN sub-génomiques et de l'ARN génomique.

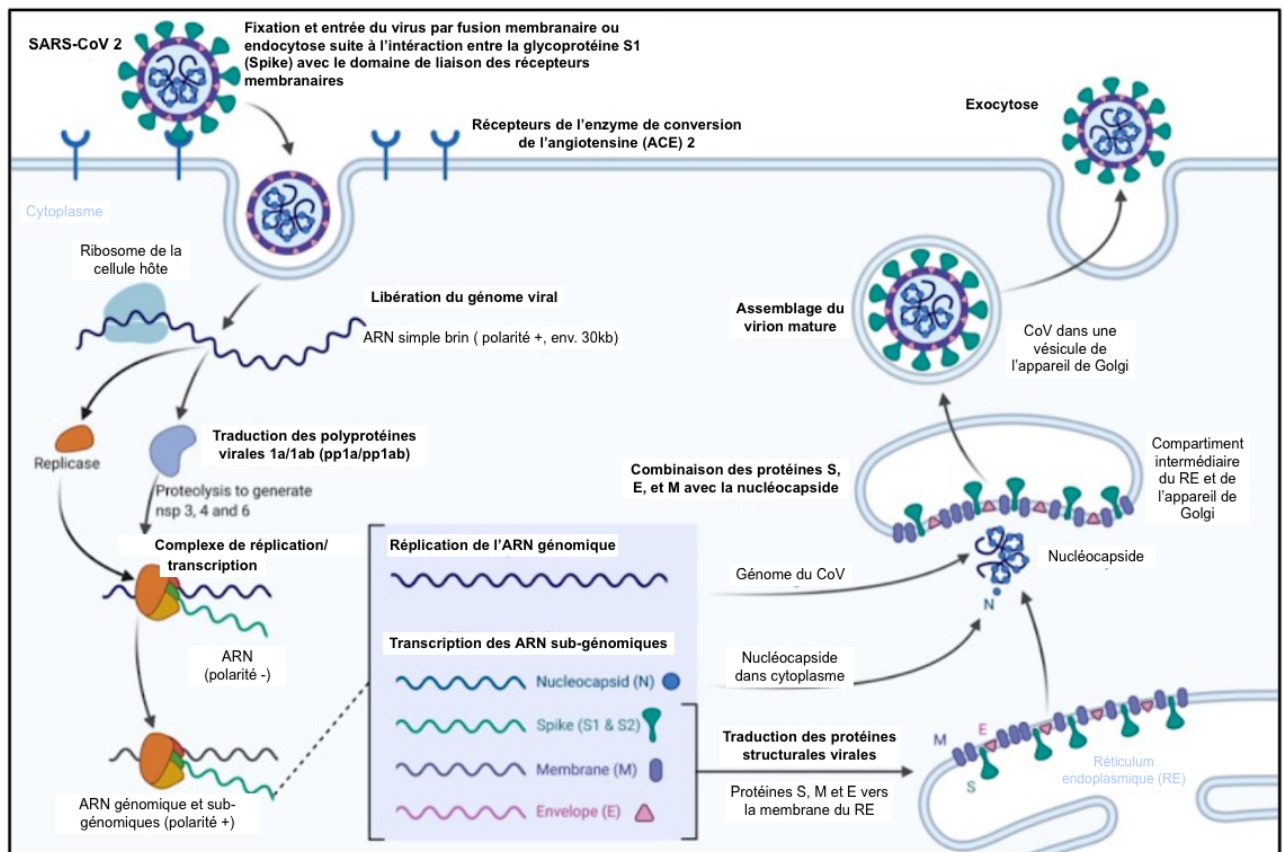
La traduction de la partie 5' des ARN-subgénomiques permet la synthèse des protéines de structures S, M, E et N ainsi que de protéines non structurales. L'ARN génomique est quant à lui encapsidé par les protéines N dans le cytoplasme pour former la nucléocapside hélicoïdale.

La maturation des particules virales s'effectue ensuite dans le réticulum endoplasmique granuleux (REG) et l'appareil de Golgi.

Enfin les nouveaux virions matures sont libérés par exocytose.

L'ensemble du cycle viral dure en moyenne huit à dix heures. La figure 8 schématise l'ensemble du cycle viral.

Figure 8 : Cycle viral des coronavirus (Hasöksüz et al., 2020)



2) Le rôle des mutations

2.1) Mutations et FCoV

Concernant, les FCoVs, plusieurs hypothèses sont émises sur les liens entre FeCV et FIPV.

La théorie admise par la majorité des auteurs est la mutation *in vivo* chez les chats du virus FeCV bénin et entérique en son mutant pathogène et systémique, le FIPV. Nous avons vu que les

virus à ARN étaient particulièrement sujets à la survenue de mutations au cours de chaque cycle viral. Actuellement, trois gènes seraient responsables de cette conversion : le gène accessoire ORF 3c, le gène S et le gène accessoire ORF 7ab (Pedersen, 2014a).

- Le gène ORF 3c :

La fonction de la protéine non structurale exprimée par l'ORF 3c n'est pas encore connue. Les études comparant le génome des FCoV de chats sains et de chats atteints de PIF ont mis en évidence que les FIPVs contenus dans les tissus et épanchements des chats malades présentaient une protéine 3c tronquée alors que les FeCVs présents dans les selles des chats sains présentaient une protéine 3c intacte (Felten et Hartmann, 2019). Il a été montré dans une étude que deux tiers des FIPVs de chats infectés naturellement ou expérimentalement avaient des mutations du gène ORF 3c causant des protéines tronquées par délétions et insertions nucléotidiques et formations prématurées de codons stop, à l'origine d'un changement de tropisme des particules virales (Pedersen, 2014a). Une protéine 3c intacte semble indispensable à la réplication des FCoV dans l'épithélium intestinal (Chang *et al.*, 2012 ; Pedersen *et al.*, 2012) car aucune protéine tronquée n'était retrouvée excrétée dans les selles. La perte de fonction du gène 3c provoquerait ainsi la réplication au sein des macrophages et une dissémination systémique.

- Le gène S :

La protéine S exprimée par ce gène joue un rôle majeur dans le tropisme cellulaire puisqu'elle permet la fixation et la fusion de la particule virale avec la cellule hôte. Des mutations du gène S et plus spécifiquement dans la région à l'origine de la sous-unité S2 (responsable de la fusion du virus avec la cellule hôte) entraîneraient un changement de tropisme des FCoV par des substitutions d'acides aminés. En effet, une étude a identifié deux codons alternatifs au sein du gène S responsables de la substitution d'acides aminés dans deux régions de la protéine S2, et ce chez plus de 95% des FIPV isolés et séquencés chez des chats atteints de PIF humide et sèche. Ces mutations sont nommées selon la localisation des substitutions : M1058L et S1060A. Ces changements seraient responsables de la réplication accrue au sein des monocytes et macrophages et ainsi permettraient le développement de la PIF (Chang *et al.*, 2012). Des mutations au niveau du site de clivage S1/S2 ont également été identifiées et interviendraient aussi dans le développement de la PIF (Licitra *et al.*, 2013) : deux tiers des FIPVs séquencés présentaient ces mutations.

- Le gène ORF 7ab :

Ce gène permet la formation des protéines accessoires 7a et 7b dont les fonctions sont inconnues actuellement. Des mutations dans ce gène ont été identifiées dans certains cas de PIF, et il se pourrait que cela impacte la virulence des virus (Kennedy, 2020). Ces protéines accessoires sont le sujet de quelques études dont les résultats sont contradictoires (Felten et Hartmann, 2019). Par exemple, une étude menée sur l'analyse des séquences du gène 7a de FeCVs et FIPVs de chats Persans montre que des délétions concernant ce gène seraient associées au développement de la PIF (Kennedy *et al.*, 2001). Cependant aucune autre étude n'a permis de confirmer cette association.

Des mutations dans la séquence du gène codant pour la protéine structurale membranaire M des FIPVs ont également été décrites par plusieurs études comme intervenant dans le développement de la PIF. Cependant, d'autres recherches ne montrent pas d'association entre la survenue de ces changements et l'apparition de PIF. Il se pourrait en réalité que plusieurs mutations soient effectivement nécessaires pour développer la PIF et que ces mutations puissent varier d'un FIPV à l'autre (Kennedy, 2020).

Il existe d'autres théories alternatives aux mutations chez les FCoV :

- l'hypothèse de l'existence de souches virulentes et non virulentes : le FIPV et le FeCV seraient deux types de coronavirus félins distincts circulant indépendamment au sein de la population féline (Brown *et al.*, 2009). Une étude réalisée sur une petite population de chats sains et infectés dans un refuge à New York a permis de mettre en évidence deux types distincts de coronavirus par analyses phylogénétiques, l'un causant la PIF et l'autre non. Ces deux coronavirus diffèrent de cinq acides aminés au niveau de la protéine M. Cependant les études appuyant cette théorie étaient biaisées par le faible nombre de chats utilisé et par le fait que ces chats provenaient de différentes régions géographiques pouvant provoquer des différences génétiques. Des études alternatives prenant en compte ces biais n'ont pas permis de confirmer l'existence de deux souches distinctes (Pedersen, 2014a).

- l'hypothèse de l'existence de « quasi-espèces » : le taux de réplication très élevé des FCoV dans les intestins associé à la haute fréquence des mutations de leur ARN peuvent aboutir à la formation d'une population virale hétérogène constituée de différents variants. Couplés à une réponse immunitaire particulière chez les chats infectés, ces nouveaux variants peuvent porter des mutations jouant un rôle dans la pathogénèse de la PIF (Paltrinieri *et al.*, 2020).

2.2) Mutations et SARS-CoV-2

On possède pour l'instant peu d'informations concernant l'hétérogénéité génétique des souches de SARS-CoV-2. La dissémination rapide du virus nous interroge sur l'implication potentielle de mutations. Plusieurs études rapportent des mutations au sein du génome du SARS-CoV-2 pouvant potentiellement affecter la virulence et la transmissibilité du virus. La diversité des symptômes observés lors de COVID-19 (qui peut s'exprimer par un simple rhume, par un état pseudo-grippal ou par une pneumonie mortelle) soutient l'hypothèse de l'existence de souches de virulence variable (Paltrinieri *et al.*, 2020).

Deux variants ont d'ailleurs été mis en évidence par les chercheurs chinois dans les débuts de la pandémie à Wuhan : le variant « S », qui est le plus ancestral et représente 30% des souches testées et le variant dérivé « L », prédominant avec 70% des souches, et plus agressif et contagieux à Wuhan (Ludwig et Zarbock, 2020 ; Awadasseid *et al.*, 2021). Le type « L » serait même divisé en deux différents sous-types par l'action d'autres mutations (Awadasseid *et al.*, 2021). Il est encore trop tôt pour connaître l'ampleur des mutations du SARS-CoV-2.

Une étude menée début 2020, a collecté et analysé 86 séquences complètes ou quasi-complètes de souches de SARS-CoV-2 de patients infectés dans différents pays du monde et a permis d'identifier de nombreuses mutations par délétions, et mutations non-sens touchant les protéines structurales, S, M, N, et non structurales (Phan, 2020). Trois mutations (D354, Y364, and F367) ont notamment été mises en évidence au niveau de la glycoprotéine de surface S dans le domaine de liaison au récepteur. Ces mutations pourraient induire un changement conformationnel de cette protéine S et pourraient ainsi modifier l'antigénicité (la protéine S étant l'élément déterminant du tropisme cellulaire et la principale cible des anticorps neutralisants).

Des études plus récentes encore, sur un plus grand nombre de séquences recueillies sur la base de donnée GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data), confortent ces résultats. La mutation ponctuelle D614G dans le gène S du SARS-CoV-2 a été à l'origine du variant le plus répandu dans le monde. De nombreuses autres mutations ont également été observées notamment dans le gène codant pour la polymérase. Cela a permis la classification de plusieurs lignées de SARS-CoV-2. La mutation D614G a montré un avantage sélectif pour le SARS-CoV-2, les conséquences biologiques des autres mutations sont pour le moment non

connues (Giovanetti *et al.*, 2021). Le SARS-CoV-2 a génétiquement évolué depuis le début de la pandémie. En particulier avec l'apparition de variants préoccupants, toujours plus contagieux. Le variant omicron circulant actuellement est le plus contagieux mais présente une pathogénicité moindre (Santé publique France, 2022).

IV. Physiopathogénie : comparaison de la PIF et de la COVID-19

Contrairement aux propriétés virologiques des FCoV et du SARS-CoV-2, qui partagent de nombreuses similitudes, la physiopathogénie de ces virus semble différer sur plusieurs plans.

A) Infection virale

1) Voie de transmission

Lors d'une infection par un FCoV, la contamination a lieu par voie oro-nasale. En effet, l'infection fait suite à une ingestion du virus (cycle oro-fécal) et plus rarement par inhalation. Selon la voie de pénétration, le virus va ensuite se multiplier dans l'oropharynx, dans les voies respiratoires supérieures, mais surtout dans l'épithélium de l'intestin grêle qui représente le principal site de réplication du FeCV (Hayashi *et al.*, 1983). Ce dernier peut franchir la barrière gastrique grâce à sa résistance aux pH faibles. Il s'ensuit une virémie transitoire d'environ une semaine. Les virus sont alors sous forme libre ou le plus souvent transportés par les monocytes. La plupart du temps, cette phase est asymptomatique (Le Poder, 2005). Les souches virulentes de FIPV vont, elles, se répliquer dans les monocytes et macrophages, et permettent ainsi une dissémination systémique. L'apparition d'une PIF est à l'origine d'une deuxième phase de virémie.

Lors d'une infection par le SARS-CoV-2, la contamination a lieu d'humain à humain (infectés symptomatiques ou asymptomatiques) par contact direct, par contact indirect avec des surfaces contaminées ou par inhalation de gouttelettes en suspension excrétées par les personnes infectées (Mohan *et al.*, 2021). La toux, les éternuements, les postillons, le contact avec les muqueuses nasales, buccales et oculaires, sont les principaux moyens de diffusion du virus. La voie oro-fécale est également suggérée. La réplication du virus a ensuite essentiellement lieu au sein de l'épithélium respiratoire des individus infectés. Le SARS-CoV-2 continue alors de migrer dans les voies respiratoires profondes et pénètre dans les cellules épithéliales alvéolaires des poumons. La réplication rapide du virus dans les poumons peut déclencher une importante réponse immunitaire et ce qu'on appelle un « orage cytokinique » à l'origine des formes les plus graves (Hu *et al.*, 2021). Comme pour le SARS-CoV-1, il est maintenant démontré que le SARS-CoV-2 se réplique et persiste aussi dans le tractus intestinal (Mohan *et al.*, 2021).

2) Récepteurs cellulaires et tropisme

Le tropisme cellulaire est déterminé par la protéine de structure S du coronavirus qui permet la fixation et la fusion avec la cellule hôte via un récepteur membranaire spécifique. Les FCoV et le SARS-CoV-2 ne se fixent pas aux mêmes récepteurs membranaires.

Le récepteur cellulaire des FCoV de sérotype II est la N-aminopeptidase féline (fAPN) (Tresnan *et al.*, 1996). Cette protéase membranaire, également nommée CD13, est exprimée sur la bordure en brosse de l'intestin grêle, sur les microvillosités des tubules rénaux et sur les cellules myéloïdes comme les monocytes, les granulocytes et les macrophages (Haake *et al.*, 2020). C'est

le passage du biotype FeCV au biotype FIPV par mutations qui va déterminer le tropisme du virus : le FeCV reste principalement localisé dans l'intestin grêle tandis que le FIPV est disséminé par les macrophages dans l'ensemble de l'organisme. Ces mutations auraient probablement lieu au sein des monocytes (Kipar et Meli, 2014).

Le récepteur membranaire est différent pour les FCoV de sérotype I mais n'est en revanche pas encore identifié à ce jour. Les séquences codant pour les domaines S1 des sérotypes I et II ne possèdent en effet que 30% d'identité (Tekes et Thiel, 2016).

Plusieurs études suggèrent également l'implication de molécules de lectine telles que fDC-SIGN (feline C-type lectin dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin) comme récepteurs non spécifiques ou co-facteur d'attachement pour les FCoVs des deux sérotypes (Regan et Whittaker, 2008 ; Van Hamme *et al.*, 2011). Le récepteur Fc CD16 (FcγRIII) a aussi été proposé comme récepteur cellulaire. Une étude a montré son expression dans des exsudats de chats atteints de PIF (Watanabe *et al.*, 2018).

Le récepteur membranaire reconnu par le SARS-CoV-2 est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), comme pour le SARS-CoV (South *et al.*, 2020). L'ACE2 est exprimée principalement par les cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures et profondes, par les cellules alvéolaires de type II, par l'endothélium vasculaire et les macrophages pulmonaires (Tay *et al.*, 2020), mais est aussi retrouvée dans l'œsophage, dans l'iléon, le colon, les tubes contournés proximaux des reins, le myocarde, la vessie (cellules urothéliales), le système nerveux central et la muqueuse buccale (Umakanthan *et al.*, 2020 ; Olsen *et al.*, 2020). Le domaine de liaison au récepteur du SARS-CoV-2 présente 72% d'identité avec celui du SARS-CoV. Cependant, il présente une affinité plus importante pour l'ACE2. De plus la protéine S du SARS-CoV-2 dispose d'un site de clivage de type furine que l'on ne retrouve pas dans le SARS-CoV. Cela pourrait expliquer que l'infection soit plus importante avec le SARS-CoV-2 qu'avec le SARS-CoV. Enfin la sérine protéase cellulaire TMPRSS2 semble également nécessaire à la protéine S du SARS-CoV-2 pour faciliter l'entrée dans la cellule hôte (Tay *et al.*, 2020).

Ainsi le tropisme cellulaire des FCoVs n'est pas tout à fait le même que celui du SARS-CoV-2. Ce dernier cible principalement les poumons tandis que les FCoVs provoquent des maladies systémiques touchant divers organes.

B) Immunité

1) Le rôle des cytokines

L'importante activation des monocytes par le FIPV est à l'origine de la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNFα), et les interleukines IL-1β et IL-6 ainsi que l'expression de molécules d'adhésions comme les intégrines CD11b et CD18 (Tekes et Thiel, 2016). Ces dernières facilitent la fixation des monocytes avec l'endothélium des vaisseaux sanguins de petite et moyenne taille. Les monocytes libèrent également certaines enzymes, comme par exemple la métalloprotéase matricielle 9 (MM9), qui contribuent à la fragilisation de la barrière endothéliale vasculaire en détruisant la membrane basale, permettant l'extravasation des monocytes qui se différencient ensuite en macrophages. Les monocytes et macrophages infectés par le FIPV produiraient également le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Ce dernier participerait aussi à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à la formation des épanchements cavitaires (Takano *et al.*, 2011). Les

cytokines stimulent de plus l'afflux de polynucléaires neutrophiles à l'origine de la formation des lésions pyogranulomateuses caractéristiques de la PIF. L'interféron gamma (IFN- γ) est également une cytokine citée : elle pourrait être responsable de l'attraction et l'activation locale des macrophages et augmenterait l'expression de leur récepteur de surface Fc et ainsi leur infection et leur réplication (Berg *et al.*, 2005).

Toutes ces molécules sont finalement responsables de la vascularite, lésion caractéristique de la PIF.

Cet « orage cytokinique » intervenant dans la physiopathogénie de la PIF est également retrouvé dans la physiopathogénie de la COVID-19 et serait associé au degré de sévérité de la maladie. Dans la plupart des cas, la libération de cytokines permet le recrutement de cellules immunitaires et de résoudre l'infection. Mais, il a été montré que lorsque la libération de cytokines est dysfonctionnelle et trop importante, elle devient une cause majeure de décès car elle est responsable du syndrome de détresse respiratoire aigüe et des arrêts respiratoires chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 (Hu *et al.*, 2021). Les cytokines pro-inflammatoires identifiées sont les interleukines (IL)-2, IL-7, IL-1B, IL-4, IL-10, les interférons gamma, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), de la protéine inductible par l'interféron gamma 10 (IP-10), de la protéine chimio-attractante des monocytes 1 (MCP1), du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), la protéine inflammatoire macrophagique 1- α (MIP1 α) ... Les patients admis en soins intensifs présentaient des concentrations plus élevées de ces cytokines dans le sang, renforçant le lien entre « orage cytokinique » et sévérité de la maladie (Huang *et al.*, 2020 ; Mehta *et al.*, 2020). Ces molécules provoquent d'importantes lésions pulmonaires.

Dans ces deux maladies, l'orage cytokinique peut être responsable d'une défaillance multi-organique et d'un syndrome de réaction inflammatoire systémique (SIRS) (Paltrinieri *et al.*, 2020).

2) Le rôle de l'immunité humorale et cellulaire

2.1) Immunité et PIF

La réponse immunitaire joue un rôle déterminant dans le développement et l'évolution de la péritonite infectieuse féline. C'est en effet une réponse immunitaire délétère qui est responsable de la symptomatologie de la PIF : il s'agit d'une maladie à médiation immune.

La progression de la maladie est déterminée par la balance entre la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale. Les chats présentant une excellente immunité cellulaire (Th1) ne présenteront probablement pas de PIF, même si le FeCV mute en FIPV. En revanche, les chats qui développent une immunité humorale (Th2), avec formation d'immuns complexes, et qui ont une réponse immunitaire cellulaire faible ou inexistante sont plus susceptibles de présenter la maladie.

Si la réponse immunitaire à médiation cellulaire est adéquate, les macrophages gagneront la capacité de détruire le virus plutôt que de le répliquer et le disséminer, et les macrophages déjà infectés seront éliminés (Pedersen, 2009). La réponse Th1 est protectrice. Ainsi, on comprend que si cette réponse immunitaire est défaillante, elle ne suffira pas à limiter la réplication virale. De plus, il a été montré que les chats atteints de PIF avaient une diminution du nombre de cellules Natural Killer (NK) et du nombre de lymphocytes T régulateurs (Tregs), pouvant justifier l'incapacité du système immunitaire à lutter contre l'infection (Pedersen, 2014a). L'apoptose des lymphocytes T et donc la lymphopénie que l'on observe lors de PIF serait provoquée par la libération excessive de TNF- α par les lymphocytes, en particulier dans tissus lymphatiques présentant des lésions de PIF (Kipar et Meli, 2014).

C'est la différence d'intensité de la réponse immunitaire à médiation cellulaire qui explique l'existence des différentes formes de PIF. En effet, lorsque la réponse immunitaire est à médiation humorale et que la réponse immunitaire à médiation cellulaire est très faible ou inexistante, c'est la forme humide de la PIF qui se développe (Pedersen, 2009). En revanche si la réponse immunitaire à médiation cellulaire est seulement affaiblie, lorsqu'elle est associée à la réponse humorale, c'est la forme sèche qui se développera. Il existe donc une continuité entre les différentes formes. Il n'est d'ailleurs pas rare qu'une forme sèche passe à une forme humide et vis-versa.

La réponse immunitaire humorale semble inefficace contre le développement de la PIF. Dans de nombreux cas, il a été montré que les anticorps dirigés contre les protéines structurales S et M ne permettent pas d'éliminer le virus et/ou les cellules infectées, même si les titres sont souvent élevés dans les cas de PIF. En effet, en présence d'anticorps spécifiques, les monocytes infectés par le FCoV internalisent les glycoprotéines virales normalement présentes à leur surface, empêchant ainsi la formation des complexes antigène-anticorps qui ne peuvent donc pas être reconnus par les cellules de la réponse immunitaire Th1 (Kipar et Meli, 2014). Le FIPV serait également capable, par un mécanisme non connu, d'inhiber la lyse des cellules infectées provoquée par le complément même si elles expriment des antigènes viraux à leur surface (Cornelissen *et al.*, 2009).

En réalité, les anticorps aggraveraient même l'infection virale. Il existerait un phénomène de facilitation de l'infection par les anticorps, appelé *antibody-dependant enhancement* (ADE), provoqué par des anticorps non-neutralisants dirigés contre la protéine S qui forment des immuns complexes reconnus par les récepteurs Fc des macrophages et monocytes chez les chats préalablement immunisés. Cela facilite alors leur infection par le virus (Kipar et Meli, 2014). Ce phénomène a été observé *in vitro* (Olsen *et al.*, 1992) et *in vivo*. Ces anticorps seraient également responsables d'une réaction d'hypersensibilité de type III, aussi appelée phénomène d'Arthus, aggravant les lésions de vascularites, l'œdème, la mobilisation des cellules inflammatoire et la nécrose au niveau des petites veinules (Pedersen, 2009).

2.2) Immunité et COVID-19

Le phénomène de facilitation de l'infection par les anticorps, ou ADE, pourrait également exister lors d'infections par le SARS-CoV-2. Il serait responsable des cas les plus sévères notamment parmi les personnes âgées. Ces dernières ont souvent été exposées et immunisées un plus grand nombre de fois à d'autres coronavirus au cours de leur vie, virus qui circulent largement dans la population, et qui sont souvent responsables de simples rhumes ou états pseudo-grippaux (Peron et Nakaya, 2020). De plus les mutations pouvant survenir dans la séquence codant pour la protéine S pourraient modifier les épitopes du virus, permettre des interactions avec des anticorps non neutralisants et ainsi déclencher le phénomène d'ADE (Peron et Nakaya, 2020). Les cellules épithéliales pulmonaires ainsi que certaines cellules immunitaires comme les monocytes et cellules dendritiques expriment en effet des récepteurs FcγRIIa. Les monocytes participent activement à l'infiltrat inflammatoire des poumons pendant la pneumonie, ce qui concorde avec la lymphopénie observée chez les patients atteints de COVID-19 (Peron et Nakaya, 2020). Cependant, le phénomène d'ADE dans les infections par le SARS-CoV-2 et l'implication de macrophages pulmonaires doivent faire l'objet de recherches plus approfondies.

Une possible réaction d'hypersensibilité de type III est également suggérée (Paltrinieri *et al.*, 2020 ; Mutar Mahdi, 2020).

Actuellement, il existe encore peu d'informations concernant l'implication directe de la réponse immunitaire de l'hôte dans le développement de la COVID-19. D'après Paltrinieri et al. (Paltrinieri *et al.*, 2020), les premiers cas documentés semblent exclure cette hypothèse. En effet, la durée d'incubation du virus est de 4 jours en moyenne, ce qui est plus court que le temps nécessaire à l'activation des cellules de la réponse immunitaire et à la production d'anticorps (Guan *et al.*, 2020a). De plus, les anticorps pourraient avoir un effet protecteur contre le virus : l'administration d'anticorps neutralisants provenant du plasma de patients guéris de la COVID-19 semble être un soutien thérapeutique supplémentaire utile pour les patients gravement malades (Shen *et al.*, 2020). Enfin, bien que les infiltrats de cellules mononucléées (qui sont composés de lymphocytes, monocytes et macrophages) puissent être trouvés dans les lésions de la COVID-19, la pneumonie interstitielle, ainsi que la présence de cellules multinucléées syncytiales et de pneumocytes présentant des lésions cytopathiques semblent être directement induites par la réplication du virus au sein de ces cellules (Paltrinieri *et al.*, 2020).

C) Formation des lésions

1) Formation des lésions de PIF

1.1) Forme humide

Pour rappel, cette forme apparaît lors d'une forte réponse immunitaire à médiation humorale associée à une réponse immunitaire à médiation cellulaire très faible ou absente. La lésion caractéristique de la forme humide de PIF est l'épanchement cavitaire, qui peut être abdominal, pleural ou encore péricardique. Ces épanchements sont consécutifs aux lésions de vascularites, elles-mêmes provoquées par la présence de macrophages infectés et dépôts de complexes immuns sur la paroi des veinules, activant la cascade du complément et entraînant une fragilisation des endothéliums vasculaires et une augmentation de leur perméabilité (Le Poder, 2005). Il a été montré précédemment que de nombreuses molécules produites par les macrophages et monocytes contribuent aux modifications de perméabilité de ces vaisseaux sanguins (VEGF, TNF- α , G-CSF entre autres).

L'activation du complément ainsi que les dommages vasculaires peuvent être à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) chez le chat (Weiss *et al.*, 1980). Ces derniers n'expriment généralement pas d'hémorragies manifestes lors de CIVD, mais cela peut contribuer à la nature visqueuse de l'exsudat (Pedersen, 2014a).

Ces exsudats sont riches en fibrine, en protéines plasmatiques, en cellules et protéines inflammatoires, en produits de dégradation de l'hémoglobine, en facteurs de coagulation... (Pedersen, 2014a). Des dépôts de fibrine peuvent être retrouvés au contact des séreuses des cavités abdominales et thoraciques. La couleur jaune citrin typique de l'épanchement de PIF, mais que l'on peut aussi retrouver dans les urines et sérum des chats malades, est également liée aux microhémorragies et lésions des globules rouges associées à la vascularite, à l'activation du complément et des facteurs de coagulation et à la CIVD (Pedersen, 2014a). En effet, les globules rouges qui infiltrer les tissus ou qui arrivent altérés dans la rate sont détruits par les phagocytes : la biliverdine et la bilirubine sont les produits de dégradation de l'hémoglobine et s'accumulent pour se retrouver à des niveaux détectables dans l'exsudat, le sérum, l'urine et les tissus.

Enfin, les macrophages infectés présents dans ces épanchements, en entrant en contact avec les organes abdominaux et thoraciques, sont responsables de l'apparition de lésions

pyogranulomateuses périvasculaires de taille microscopique à millimétrique et d'aspect blanchâtre (Le Poder, 2005). Il s'agit principalement de l'accumulation de macrophages et de granulocytes neutrophiles autour des vaisseaux des organes (Pedersen, 2014a). Ces pyogranulomes sont principalement localisés dans l'abdomen, sur les séreuses : ils ont tendance à suivre le trajet de l'artère mésentérique crâniale et se retrouvent donc surtout localisés sur l'omentum et sur les surfaces séreuses des viscères abdominaux. L'omentum est souvent épaissi par l'œdème, les infiltrats inflammatoires et la nécrose et est rétracté sur lui-même (Pedersen, 2009).

Les lésions sont moins fréquentes au niveau du thorax et sont centrées sur la plèvre et le péricarde (Pedersen, 2009).

La figure 9 illustre la présence d'épanchement et de fibrine dans la cavité abdominale d'un chat atteint de PIF humide, avec un omentum épaissi et rétracté. La figure 10 présente les lésions pyogranulomateuses que l'on peut retrouver à la surface des viscères abdominaux, caractérisées par des plaques fibrineuses coalescentes sur la séreuse des intestins et du foie.

Figure 9 : Cavité abdominale et viscères d'un chat atteint d'une forme humide de PIF (Pedersen, 2009)

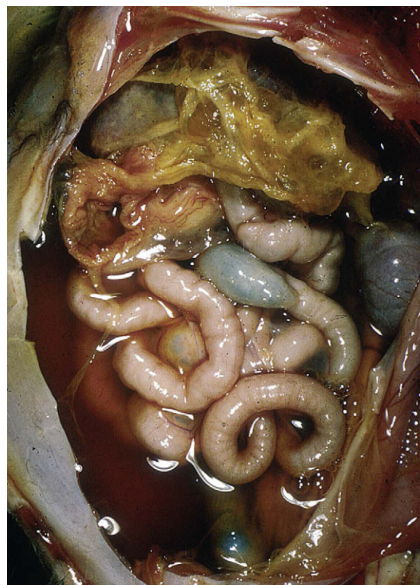
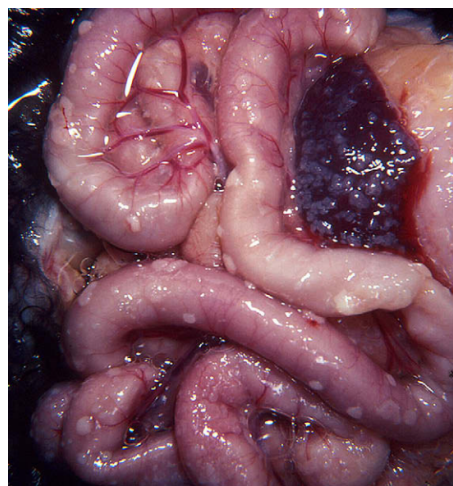


Figure 10 : Pyogranulomes à la surface des viscères abdominaux d'un chat atteint d'une forme humide de PIF (Pedersen, 2009)



1.2) Forme sèche

La forme sèche de la PIF survient lorsqu'une forte immunité humorale est associée à une immunité cellulaire faible à modérée. Comme son nom l'indique, on ne retrouve pas d'épanchements lors de PIF sèche, ou alors en quantité trop faible pour être détectés ante-mortem. L'immunité cellulaire étant modérément effective et protectrice, les effets négatifs de la réponse humorale sont atténués (Pedersen, 2009).

Contrairement à la forme humide, les lésions de la forme sèche de PIF sont des granulomes plus classiques formés par des foyers de macrophages autour des vaisseaux. Ces foyers sont eux-mêmes entourés de denses infiltrats lymphocytaires et de cellules plasmatiques. L'œdème, l'hyperhémie, la nécrose, les dépôts de fibrine et l'exsudation de protéines sont beaucoup moins marqués que dans la forme humide (Pedersen, 2009). Ces granulomes sont de taille variable et peuvent atteindre plusieurs centimètres, ce qui peut rendre les lésions difficilement distinguables de certains cancers comme le lymphome (Pedersen, 2009). Les lésions sont ainsi généralement plus larges, moins nombreuses et plus localisées que les lésions de PIF humides. Elles ont également tendance à infiltrer le parenchyme des organes à partir des séreuses. C'est pourquoi la PIF sèche est également appelée PIF parenchymateuse (Pedersen, 2009). La figure 11 présente des lésions granulomateuses sur la capsule d'un rein et s'étendant au sein du parenchyme rénal.

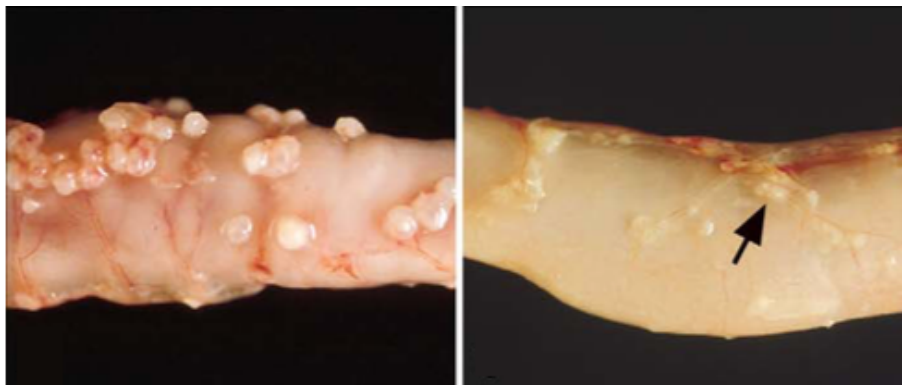
Figure 11 : Granulomes rénaux chez un chat atteint d'une forme sèche de PIF (Pedersen, 2009)



Parmi les organes atteints, on retrouve des lésions au niveau des yeux et du système nerveux central (encéphale et moelle épinière) dans 60% des cas de PIF sèche, et au niveau des organes abdominaux dans 40% des cas avec une atteinte majoritaire des reins, des nœuds lymphatiques mésentériques, des intestins (avec une atteinte du caecum, du colon ou de la région iléo-colique) et moins fréquemment du foie et des nœuds lymphatiques hépatiques (Pedersen, 2009). Dans environ 10% des cas de PIF sèche, la cavité thoracique est atteinte avec la présence

de lésions granulomateuses localisées sur la plèvre et/ou le parenchyme pulmonaire, le plus souvent en association avec d'autres lésions dans le reste de l'organisme (Pedersen, 2009). Plus rarement des cas d'épanchement péricardite et tamponnade cardiaque ont été décrits.

Figure 12 : Multiples granulomes localisés sur la séreuse et sur le trajet des vaisseaux (phlébite et/ou périphlébite indiqué par la flèche) du jéjunum de chats atteints de PIF sèche (Kipar et Meli, 2014)



Lors d'infection par le FIPV, le virus peut atteindre les yeux et l'encéphale via les monocytes infectés. Or la barrière hémato-encéphalique représente un obstacle pour les cellules immunitaires. Lorsque la réponse immunitaire à médiation cellulaire est forte, le virus et les cellules infectées sont facilement éliminés des deux côtés de la barrière hémato-encéphalique. En revanche, lorsque cette réponse est affaiblie, les yeux et l'encéphale sont plus difficilement accessibles, expliquant la prédominance de ces lésions dans les formes sèches de PIF (Pedersen, 2009). La figure 13 montre un encéphale avec une phlébite et périphlébite granulomateuses multifocales d'une veine leptoméningée.

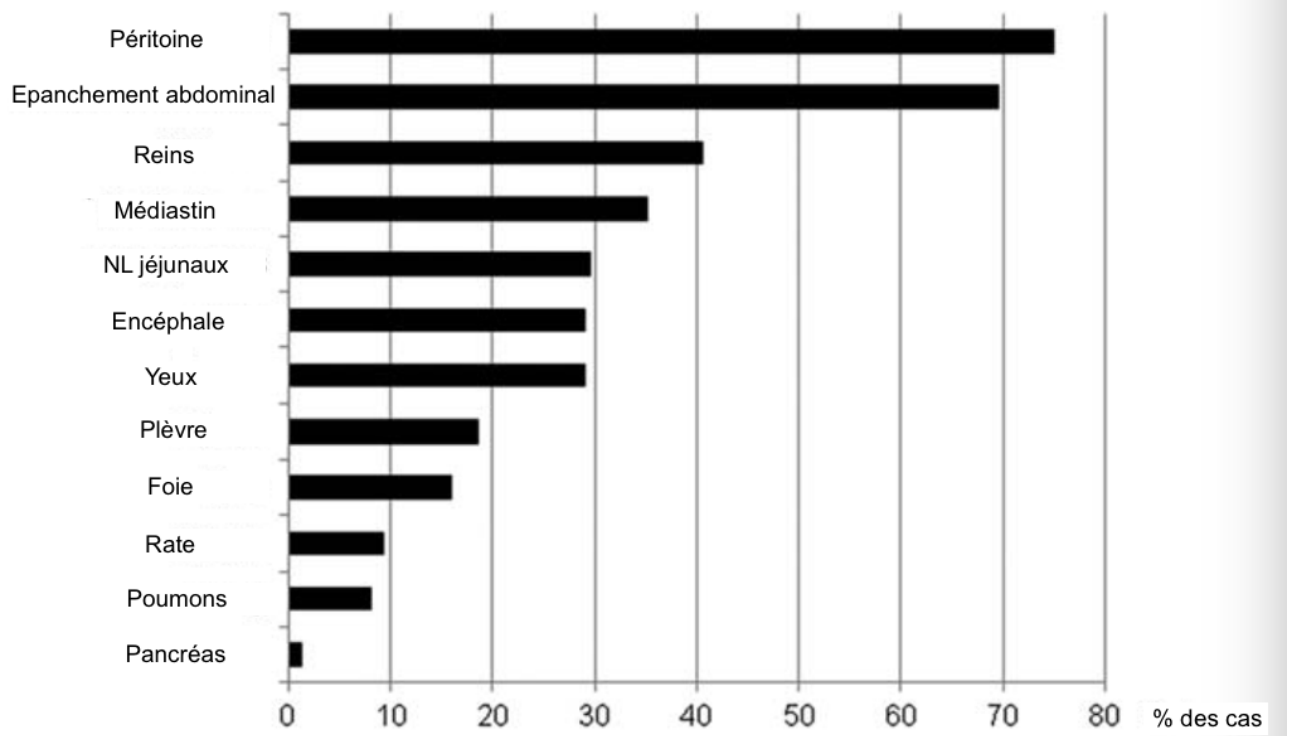
Figure 13 : Lésions granulomateuses localisées à l'encéphale d'un chat atteint de PIF sèche (Kipar et Meli, 2014)



Enfin, des formes mixtes de PIF associant des lésions de la forme humide et de la forme sèche existent. Occasionnellement, des lésions de PIF peuvent se retrouver à des endroits inhabituels tels que la tunique vaginale de chats atteints de péritonite, la peau ou les testicules (Kipar et Meli, 2014). Les lésions dermatologiques se manifestent généralement par de petites papules ou nodules multiples non prurigineux (Tasker, 2018).

La figure 14 présente la répartition des lésions de PIF dans une étude menée sur une large cohorte de 77 chats et dont le diagnostic de PIF a été confirmé par autopsie, histologie et immunohistochimie des lésions.

Figure 14 : Distribution des lésions de PIF (Kipar et Meli, 2014)



2) Formation des lésions COVID-19

Les lésions provoquées par la COVID-19 sont essentiellement localisées aux poumons. Une étude menée par Polak et al., (Polak *et al.*, 2020), a recensé et analysé 42 articles regroupant les analyses histopathologiques ante ou post-mortem de 198 personnes atteintes de COVID-19. Sur les 131 échantillons pulmonaires, trois principaux types de lésions ont été identifiés : des atteintes de l'épithélium (85% des cas), avec d'importantes modifications réactionnelles et des dommages alvéolaires diffus ; des atteintes vasculaires (59% des cas) avec des dommages microvasculaires, des (micro)thrombi, et des lésions de pneumonie aiguë fibrineuse et organisée avec dépôts de fibrine intra-alvéolaire ; et des atteintes fibrotiques (22% des cas) avec présence de fibrose interstitielle. Les atteintes épithéliales et vasculaires peuvent être présentes à tous les stades de la maladie, tandis que les lésions de fibrose apparaissent généralement après trois semaines d'évolution. De même elles peuvent être concomitantes ou consécutives. Cela est en accord avec la présence de récepteurs ACE-2 sur l'épithélium alvéolaire et l'endothélium vasculaire. Le tableau 1 recense l'ensemble des lésions pulmonaires pouvant être retrouvées chez les patients atteints de COVID-19. Les analyses histologiques montrent entre autres des lésions diffuses des alvéoles, la formation de membranes hyalines, une desquamation des pneumocytes, des dépôts de fibrine, des cellules géantes multinucléées et parfois une inflammation exsudative (Hu *et al.*, 2021).

Tableau 1 : Principales lésions pulmonaires rencontrées chez des malades atteints de COVID-19 (n=129) (Polak *et al.*, 2020)

Caractéristiques pathologiques	Nombre de cas (%)
<i>Lésions épithéliales</i>	110 (85%)
Dommages alvéolaires diffus et/ou membranes hyalines	97 (75%)
Desquamation et/ou hyperplasie réactive des pneumocytes	93 (72%)
Métaplasie squameuse de l'épithélium alvéolaire	25 (19%)
Cellules géantes multinucléées	26 (20%)
Modifications cytopathiques virales, particules et/ou corps d'inclusion	26 (20%)
Bouchons fibreux intra-alvéolaires	2 (2%)
<i>Lésions vasculaires</i>	76 (59%)
Congestion capillaire	58 (45%)
(Micro)thrombi	50 (39%)
Hémorragies alvéolaires	42 (33%)
Protéinose alvéolaire	31 (24%)
Exsudats fibrineux intra-alvéolaires et/ou dépôts de fibrine (caractéristiques de la pneumonie aiguë fibrineuse organisée)	34 (26%)
Modifications des capillaires (prolifération ou épaississement, dépôts de fibrine, et décollement des cellules endothéliales ou mort cellulaire)	32 (25%)
Infiltrats inflammatoires péri- ou intravasculaires	12 (9%)
<i>Lésions de fibrose</i>	28 (22%)
Modifications fibreuses interstitielles (hyperplasie des fibroblastes, fibrose, dépôts de collagène septal)	43 (33%)
Structure microcystique en « nid d'abeille » (« microcystic honeycombing »)	9 (7%)
<i>Autres lésions</i>	
Infiltrats inflammatoires interstitiels (lymphocytes, cellules plasmatiques) et/ou intra-alvéolaires (macrophages)	82 (64%)
Œdème interstitiel et intra-alvéolaire	59 (46%)

Le SARS-CoV-2 est également à l'origine de l'apparition de lésions non spécifiques dans d'autres organes. Des lésions épithéliales et des infiltrats inflammatoires sont retrouvés dans le foie, les reins, le tractus intestinal, et le placenta, et semblent surtout présents dans les stades avancés de la maladie (Polak *et al.*, 2020). Le cœur, le foie, les reins, le tractus intestinal, la peau, les glandes surrénales et la prostate peuvent présenter des lésions microvasculaires telles que des microthrombi, des inflammations de l'endothélium vasculaire, une activation du complément, comme pour les poumons, témoignant d'une hyperinflammation systémique dans ces cas (Polak

et al., 2020). En revanche, il n'existe pour l'instant pas encore assez d'études permettant de conclure avec certitude sur les lésions pouvant affecter l'encéphale des patients malades.

Toutes ces lésions sont finalement étroitement liées au développement de la maladie et sont plus précisément consécutives à l'éventuel orage cytokinique, à l'état d'hypercoagulabilité, ou d'hyperinflammation que l'on peut rencontrer lors d'une infection au SARS-CoV-2. En effet, une infiltration cellulaire inflammatoire incontrôlée par exemple peut provoquer d'importants dégâts. Au niveau des poumons, les échanges gazeux sont alors limités, provoquant des difficultés respiratoires et ayant des conséquences systémiques. Les poumons deviennent également plus vulnérables aux infections secondaires (Tay *et al.*, 2020). De même, en plus des dommages locaux, la libération de cytokines peut provoquer des défaillances multiviscérales.

Ainsi, bien que ne présentant pas tout à fait la même classification, les FCoV et le SARS-CoV-2 partagent des similarités virologiques notamment dans leur structure, leur organisation génomique, leurs propriétés physico-chimiques et biologiques qui sont communes à tous les coronavirus. Mais la pathogénèse de la PIF et de la COVID-19 semble différer sur plusieurs aspects. Le tableau 2 résume les similarités et différences virologiques, pathogéniques et immunopathogéniques de ces deux virus.

Tableau 2 : Tableau comparatif de la virologie, la pathogénie et l'immunopathogénie des FCoV et du SARS-CoV-2 (Paltrinieri *et al.*, 2020)

		FCoV / PIF	SARS-CoV-2 / COVID-19
Virologie	Genre	Alphacoronavirus	Betacoronavirus
	Présence de sérotypes/clades/souches	Oui (sérotypes I et II)	Oui (recherches en cours)
	Origine	Sérotypage I : inconnue (probablement originaire des chauves-souris) Sérotypage II : recombinaisons entre FCoV I et CCoV	Passage inter-espèces suggéré (chauves-souris)
	Récepteur cellulaire	Sérotypage I : inconnu (possiblement fDC-SIGN) Sérotypage II : fAPN (aussi fDC-SIGN possible)	Récepteur ACE2
	Fréquence de mutation	Elevée (quasi-espèces)	Mutations rapportées, recherches en cours (variants avec différentes virulences)
Pathogénèse	Voie de transmission	Faeco-orale	Respiratoire (orale non exclu)
	Tropisme cellulaire	Entérocytes, monocytes/macrophages	Macrophages alvéolaires, entérocytes
	Rôle de variants mutés	Probable	Postulé
	Principaux organes cibles	FeCV : intestins, FIPV : multiples organes et tissus	Poumons (moins fréquemment intestins ou autres organes)
	Lésions	Lésions granulomateuses, vascularites et effusions, infiltrations lymphoplasmocytaires...	Effets cytopathiques sur les cellules pulmonaires, cellules syncytiales multinucléées, infiltrats mononucléés...
Immunopathogénèse	Hypersensibilité de type III	Démonstré	Postulé
	Lymphopénie des cellules T	Démonstré	Démonstré
	ADE	Hypothèse	Hypothèse
	Orage cytokinique/SIRS	Démonstré	Démonstré

Deuxième partie : Etude clinique de la péritonite infectieuse féline et de la COVID-19

I. Etude clinique de la péritonite infectieuse féline

Le diagnostic de la péritonite infectieuse féline relève d'un véritable défi. A ce jour, il n'est pas possible de distinguer le FeCV du FIPV à l'aide de tests diagnostics. Les signes cliniques sont souvent peu spécifiques. Le diagnostic de la PIF relève donc d'une démarche rigoureuse s'appuyant à la fois sur des éléments épidémiologiques, cliniques, et paracliniques, non pathognomoniques.

A) Epidémiologie

1) Epidémiologie descriptive

1.1) Espèces sensibles

Les FCoV sont des virus que l'on rencontre principalement chez les chats domestiques mais aussi chez d'autres espèces de félinés sauvages comme les lions, les guépards, les pumas, les léopards, les jaguars, les lynx, les servals, les caracals, les chats sauvages d'Europe, ou encore les chats des sables (Haake *et al.*, 2020). La suite de l'étude épidémiologique portera essentiellement sur celle des chats domestiques.

1.2) Prévalence et répartition

Les FCoV, et donc la PIF, sont retrouvés partout dans le monde. Il est difficile de déterminer la prévalence exacte de la PIF, son diagnostic étant rarement établi avec certitude. La prévalence des infections par les coronavirus félinés est estimée à 10 à 40 %, mais seuls 2 à 5 % de ces chats développeraient une PIF (Le Poder, 2005). Les cas de PIF sont sporadiques, rares et imprévisibles : certains élevages peuvent ne pas présenter de cas pendant plusieurs années, puis présenter plusieurs cas successifs en peu de temps.

1.3) Facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés et associés au développement d'une PIF. La survenue de mutations semblerait plus importante lors d'une augmentation de la charge virale ou d'une diminution de la réponse immunitaire.

a) Age

L'âge est un facteur de risque important : la majorité des chats atteints de PIF ont un âge compris entre 6 mois et 2 ans et 70% des cas de PIF sont rencontrés à un âge inférieur à 1 an (Addie *et al.*, 2009). C'est l'une des principales causes infectieuses de décès chez le jeune chat. Cette prévalence plus importante est probablement causée par une immaturité de leur système immunitaire, une charge virale plus élevée, ou encore les nombreux événements stressants survenant à cet âge (vaccination, adoption, stérilisation).

Il est plus rare de retrouver des cas de PIF chez les chatons de moins de 6 mois. Cela peut s'expliquer par la persistance des anticorps maternels les premières semaines de vie et une durée d'incubation de plusieurs semaines (Le Poder, 2005).

Un second pic de prévalence de la maladie, moins important, semble apparaître chez les chats âgés de plus de 13 ans également.

b) Sexe

Quelques études montrent que les mâles sembleraient prédisposés à la survenue de PIF (Pesteanu-Somogyi *et al.*, 2006 ; Riemer *et al.*, 2016). En revanche, la plupart des études ne montrent pas réellement de différences significatives entre les deux sexes.

Les animaux entiers sembleraient également davantage atteints que les animaux stérilisés.

c) Race

Il a été mis en évidence que les chats de races pures ont significativement plus de risques de développer une PIF que les chats de races mixtes (Pesteanu-Somogyi *et al.*, 2006). Les races semblant prédisposées sont : les Abyssins, les Bengals, les Sacrés de Birmanie, les Himalayans, les Ragdolls, les Cornish et Devon Rex. Dans un contexte de fièvre chronique ne répondant pas aux antibiotiques chez ces races, il est important de penser à la PIF. En revanche, certaines races semblent moins concernées, comme les Burmeses, les Exotic Shorthairs, les Manxs, les Bleus de Russie, les Siamois et les Persans, avec des prévalences qui ne sont pas significativement différentes des chats de races mixtes.

Il faut cependant noter que les incidences peuvent grandement varier entre les pays et les régions, et que l'apparition de la PIF pourrait probablement être imputable à des lignées au sein des races qu'aux races elles-mêmes (Pedersen, 2009).

d) Mode de vie

Les chats vivants en collectivité (élevages, refuges, animaleries, pensions) sont plus sujets au développement de la PIF. En effet, les effectifs importants, souvent sur des petites surfaces, le partage de litières, le stress associé, contribuent à augmenter la charge virale et à fragiliser le système immunitaire. La prévalence des FCoV est très élevée en collectivité, jusqu'à 90% des chats en élevage présentent des anticorps anti-FCoV (Hartmann, 2005). Le portage asymptomatique, l'importante excrétion virale par certains chats, la forte contagiosité augmentent les chances d'exposition et participent à la circulation endémique des FCoV au sein des collectivités félines.

Le taux d'infection augmente proportionnellement au nombre de chats présents (Paltrinieri *et al.*, 2020).

e) Stress

Il semble y avoir une association entre le développement d'une PIF et un épisode de stress récent comme par exemple le sevrage, une adoption trop précoce, le changement de propriétaire ou d'environnement, la vaccination, une chirurgie, ou encore une hospitalisation (Addie *et al.*, 2009). C'est un facteur important à prendre en compte dans la prévention de la maladie.

f) Maladies concomitantes

Les chats atteints de maladies immunosuppressives comme le FIV (Feline Immunodeficiency Virus) et le virus de la leucose féline, le FeLV (Feline Leukemia Virus) sont plus

susceptibles de développer une PIF suite à l'exposition à un FCoV. Il a été montré que les chats infectés par le FIV excrétaient cent fois plus de coronavirus félins que les chats sains (Drechsler *et al.*, 2011). Entre un tiers et la moitié des cas de PIF testés dans les années 70 et 80 étaient associés à une infection concomitante par le FeLV (Pedersen, 2009). Les chats qui ne développaient pas la PIF après infection expérimentale développaient en revanche la maladie 6 à 16 semaines après être devenus virémiques par le FeLV. Aujourd'hui, les chats présentant à la fois une PIF et un FeLV sont rares grâce à la baisse de l'incidence du FeLV dans la population féline, cette maladie étant maintenant très bien diagnostiquée et complètement éradiquée des élevages félins grâce au vaccin.

D'autres maladies concomitantes chez les chatons peuvent augmenter les pertes dues à la PIF, notamment les maladies causées par les herpesvirus, les calicivirus, les chlamydiophiles, les mycoplasmes, les dermatophytes et toutes autres infections virales, bactériennes, fongiques, protozoaires, et parasites fragilisant le système immunitaire des chatons (Pedersen, 2009).

2) Épidémiologie analytique

Les chats se contaminent généralement avec le coronavirus félin via les fèces des chats excréteurs ou par leurs sécrétions oro-nasales dans une moindre mesure. La transmission est donc essentiellement horizontale directe. Les litières sont les principales sources d'infection par voie orale au sein des collectivités félines.

Les chats porteurs asymptomatiques semblent représenter la principale source de contamination, tandis que les chats présentant des signes cliniques excrèteraient moins de particules virales (Le Poder, 2005). Les chats atteints de PIF dans des conditions naturelles n'excrèteraient pas de virus muté, ces derniers se concentrant dans les macrophages, mais certains auteurs semblent remettre en question cette affirmation. En revanche, il est montré que la plupart des chats atteints de PIF excrètent du virus non muté, mais en quantité moins importante que les porteurs asymptomatiques (Hartmann, 2005).

L'excrétion peut débuter deux jours après l'infection et ce pendant des semaines, des mois, voire des années chez certains chats dont l'infection est persistante (on parle de réservoirs). Une étude datant de 2001 portant sur l'analyse RT-PCR des fèces de 155 chats infectés naturellement par le FCoV a permis de différencier plusieurs types de chats excréteurs (Addie et Jarrett, 2001) :

- les chats n'excrétant jamais le virus, dits « résistants », et représentant environ 2,5% des chats ;
- les chats excrétant continuellement le virus en quantité importante, appelés les « infectés permanents », et représentant environ 13% des chats, ce sont les réservoirs ;
- les chats excrétant transitoirement le virus, dits les « infectés transitoires », qui excrètent le virus uniquement lorsqu'ils sont séropositifs, et cessent de l'excréter lorsque le virus est éliminé. Certains peuvent ensuite se réinfecter et ré-excrètent à nouveau le virus. Ils représentent la majorité des chats (65%).
- Chez 17% des chats de l'étude, le statut n'était pas déterminé.

Le virus n'a été retrouvé que dans 7% des sécrétions salivaires des chats. Ce n'est donc pas le principal moyen de transmission.

La transmission verticale transplacentaire est rarissime et n'a été décrite qu'une seule fois chez une chatte infectée de PIF pendant sa gestation (Addie *et al.*, 2009). Les chatons sont protégés par les anticorps maternels jusqu'à 4 à 6 semaines et sont généralement contaminés par voie oro-fécale ensuite.

La transmission horizontale indirecte est moins fréquente également car le virus est fragile dans le milieu extérieur. Nous avons vu que le virus peut résister jusqu'à 7 semaines sur des surfaces sèches. Cependant seules les deux à trois premières semaines autorisent une quantité suffisante de virus pour l'infection. La transmission horizontale indirecte est donc possible via le matériel de toilettage, les vêtements, ou autres objets contaminés.

B) Présentations cliniques

1) Infection par le FECV : forme bénigne

L'infection par le FeCV est la forme la plus fréquemment rencontrée et est très majoritairement bénigne (Tekes et Thiel, 2016). Elle est le plus souvent asymptomatique mais peut être responsable de troubles digestifs transitoires et d'intensité modérée tels que des diarrhées bénignes de l'intestin grêle, causées par la réplication du virus dans les entérocytes, ou des vomissements (Hartmann, 2005). Les chatons sont le plus sujets à présenter des diarrhées suite à l'infection et peuvent manifester un retard de croissance ou occasionnellement des signes cliniques résultant d'une atteinte du haut appareil respiratoire (Hartmann, 2005).

Dans de rares cas, l'infection par le FeCV peut provoquer une entérite sévère et/ou des vomissements sévères aigus ou chroniques associés à une perte de poids et pouvant être réfractaires aux traitements mis en place (Hartmann, 2005).

2) Infection par le FIPV : forme fatale

Lors d'infections expérimentales, la période d'incubation (c'est-à-dire la période entre l'inoculation virale et l'apparition des premiers symptômes) de la forme humide de PIF varie entre 2 et 14 jours et est de plusieurs semaines pour la forme sèche (Pedersen, 2009). En revanche, dans des conditions naturelles, la durée d'incubation de la PIF est très difficile à objectiver car il est rarement possible d'établir une date précise d'infection de l'animal. Il semblerait que la période d'incubation puisse varier de 1 mois à 1 an (Le Poder, 2005).

La maladie se manifeste initialement par des symptômes non spécifiques tels qu'une anorexie, une léthargie, de la dysorexie ou anorexie, un amaigrissement, une fièvre ne dépassant généralement pas les 40°C, récalcitrante et chronique, en dent de scie et ne rétrocedant à aucune thérapeutique antibiotique, parfois un retard de croissance... (Le Poder, 2005 ; Pedersen, 2009 ; Addie *et al.*, 2009).

Lors de la phase d'état, en fonction de la nature des lésions, la maladie peut prendre deux formes (Hartmann, 2005 ; Le Poder, 2005) :

- Une forme exsudative (PIF humide) caractérisée par une vascularite touchant surtout les séreuses et des épanchements non septiques abdominaux et/ ou thoraciques et/ou péricardiques. Cette forme est d'évolution aiguë et sa progression est rapide (Kipar et Meli, 2014 ; Haake *et al.*, 2020).

- Une forme non exsudative (PIF sèche) dont l'expression clinique varie en fonction de la localisation des lésions granulomateuses. Son évolution est plus chronique et insidieuse et la progression de la maladie est plus lente, entre plusieurs semaines et plusieurs mois (Kipar et Meli, 2014 ; Haake *et al.*, 2020)

Ces deux formes peuvent se succéder dans le temps ou même se superposer et être à l'origine d'une forme mixte de la maladie.

En réalité les signes cliniques sont très variables en fonction des chats car les lésions peuvent être plus ou moins étendues et toucher de nombreux organes différents dont les reins, le foie, les intestins, les yeux et le système nerveux central (Hartmann, 2005).

Dans tous les cas, l'issue est fatale.

2.1) Forme humide

Il s'agirait de la forme la plus fréquente de PIF avec 60 à 80% des cas (Hartmann *et al.*, 2003).

Le signe clinique caractéristique de la forme humide est la présence d'un épanchement, le plus souvent abdominal, mais aussi parfois pleural ou péricardique, de façon conjointe ou non. La quantité de liquide d'ascite retrouvée dans l'abdomen est très variable : il peut s'agir d'un volume modéré de 10 à 20 mL ou d'un volume très élevé pouvant atteindre plus de 1 litre (Le Poder, 2005). Une importante distension abdominale est alors observée. La palpation abdominale est non douloureuse et révèle un signe du flot positif (Pedersen, 2009). La palpation abdominale peut également mettre en évidence la présence de masses correspondant à des adhérences viscérales et omentales et/ou des nœuds lymphatiques mésentériques de taille augmentée. La figure 15 montre un chat atteint de PIF présentant de l'ascite en quantité importante.

Figure 15 : Distension abdominale marquée chez un chat atteint de PIF humide (Hartmann, 2005)



La collection de liquide peut provoquer une compression du diaphragme lorsqu'elle est abdominale ou une compression des poumons lorsqu'elle est pleurale. Ces compressions peuvent être à l'origine de signes respiratoires tels qu'une dyspnée restrictive, une discordance, une auscultation assourdie (notamment dans les champs ventraux du thorax), une respiration superficielle, une respiration gueule ouverte et des muqueuses cyanosées, un tirage costal. Lors d'épanchement péricardique, les bruits cardiaques sont diminués, et une intolérance à l'effort, une dyspnée et une distension abdominale peuvent également être objectivés.

Il arrive souvent de voir une distension scrotale chez les animaux non castrés par continuité entre le péritoine et le scrotum et par la présence d'orchites (Pedersen, 2009). La figure 16 montre un chaton présentant à la fois une distension abdominale et une distension scrotale.

Figure 16 : Dilatation abdominale et scrotale marquées chez un chaton atteint de PIF humide (Pedersen, 2009)



La présence d'épanchement est confirmée par imagerie du thorax et de l'abdomen, mais surtout par la réalisation d'une paracentèse qui mettra en évidence un liquide d'épanchement classiquement jaune citrin, visqueux, translucide, qui coagule facilement à 4°C car très riche en protéines (Le Poder, 2005), illustré par la figure 17.

Figure 17 : Liquide d'épanchement ponctionné chez un chat atteint de PIF humide (Tasker, 2018)



Les signes oculaires et neurologiques sont plus rares que dans la forme sèche de PIF, et représentent moins de 9% des cas de PIF humide (Pedersen, 2009).

Dans les deux formes de PIF, mais plus fréquemment dans les cas de PIF humide, les chats infectés peuvent parfois présenter un ictère, suite à une hyperbilirubinémie (Tasker, 2021). Cet ictère est multifactoriel et peut être causé par des lésions hépatiques, ou une anémie

hémolytique à médiation immunitaire secondaire (Tasker, 2021). L'ensemble des sécrétions cytokiniques peut aussi perturber l'écoulement de la bile au sein des canalicules hépatiques ce qui peut provoquer une cholestase fonctionnelle. La figure 18 illustre un ictère.

Figure 18 : Ictère chez un chat atteint de PIF humide (Tasker, 2021)



2.2) Forme sèche

Comme son nom l'indique, les épanchements sont absents ou minimes dans cette forme. Les signes cliniques rencontrés sont très variables car ils dépendent de la localisation des lésions granulomateuses. Le diagnostic est ainsi plus complexe, les symptômes sont variés, plus frustes et disséminés et les prélèvements sont plus compliqués à réaliser.

Les atteintes du système nerveux central et des yeux représenteraient 60% des cas de PIF sèche, associées ou non à des atteintes abdominales dans 40% des cas. Les atteintes thoraciques représenteraient 10% des cas (Pedersen, 2009).

Lors d'atteintes abdominales, les lésions granulomateuses se trouvent le plus souvent au niveau des reins (néphrite granulomateuse) et des nœuds lymphatiques mésentériques. Cela peut être à l'origine d'une néphromégalie et d'une adénomégalie détectables et parfois douloureuses avec des reins irréguliers et/ou asymétriques à la palpation (Pedersen, 2009). Lors d'atteinte rénale, une polyuro-polydipsie peut être objectivée. Ces lésions peuvent aussi être localisées aux parois du caecum, du colon, ou souvent à la jonction iléo-colique (Hartmann, 2005) et peuvent être associées à une adénomégalie caeco-colique et des signes de colite ulcéraire avec des selles molles, muqueuses et sanguinolentes (Pedersen, 2009). Ces chats peuvent également présenter de la constipation ou des vomissements. Lorsque le foie est atteint, une hépatomégalie, des muqueuses ictériques et une douleur à la palpation sont parfois rapportées.

Lors d'atteinte thoracique, les lésions localisées sur la plèvre et le parenchyme pulmonaires peuvent être responsables de divers symptômes respiratoires. Une atteinte péricardique provoque des risques d'épanchement péricardique, de tamponnade et de défaillance cardiaque (Pedersen, 2009).

Des signes neurologiques sont rapportés dans 10 % des cas de PIF (Addie *et al.*, 2009). Une atteinte du système nerveux central est souvent de mauvais pronostic et se manifeste généralement par des symptômes non spécifiques dépendant de la localisation des lésions (fréquemment diffuses ou multifocales et pouvant toucher l'encéphale, les méninges et/ou la moelle épinière). On peut retrouver des signes d'ataxie (figure 19), une hypovigilance, des troubles

comportementaux, des convulsions, un syndrome vestibulaire, une tétra/hémi/paraparésie ou une paralysie, des déficits des nerfs crâniens (déficit visuel, perte du réflexe à la menace), une hyperesthésie, un nystagmus etc.(Hartmann, 2005 ; Pedersen, 2009 ; Addie *et al.*, 2009). La PIF est la première cause de myélopathie chez les chats de moins de 2 ans (Marioni-Henry *et al.*, 2004). Selon une étude de K. Kline et al. (1994) réalisée sur 24 chats atteints d'une forme nerveuse de PIF, 75% présentaient une hydrocéphalie à l'autopsie (Hartmann, 2005). Un scanner mettant en évidence une hydrocéphalie chez un chat doit faire penser à la PIF.

Figure 19 : Ataxie et augmentation du polygone de sustentation chez un chat atteint d'une forme nerveuse de PIF (Tasker, 2021)



Les formes oculaires sont également très fréquentes et sont souvent associées aux formes nerveuses. Les principales anomalies observées à l'examen oculaire sont une uvéite et/ou choriorétinite. L'uvéite peut être antérieure ou postérieure et se manifester entre autre par une hyperhémie conjonctivale, un effet Tyndall (par accumulation de protéines dans la chambre antérieure), une modification de la couleur de l'iris, une iritis pouvant induire une dyscorie ou anisocorie, un hyphéma, une perte brutale de la vision, un bombement de l'iris et une surface nodulaire, de larges précipités kératiques sur l'endothélium cornéen dits en « graisse de mouton » (Addie *et al.*, 2009). Les figures 20 et 21 illustrent des signes d'uvéites antérieures. Des lésions de choriorétinite peuvent aussi être présentes, se manifestant par des manchons périvasculaires, un décollement de rétine et/ou des hémorragies rétinienne. Il est également possible d'observer des lésions granulomateuses sur la rétine (Hartmann, 2005). Il est donc essentiel de pratiquer un examen du fond d'œil lors d'une suspicion de PIF.

Figure 20 : Uvéite antérieure avec précipités kératiques et déformation irienne chez un chat atteint de PIF sèche (Pedersen, 2009)

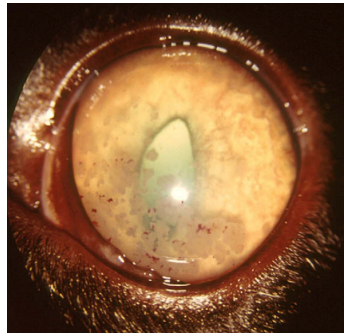
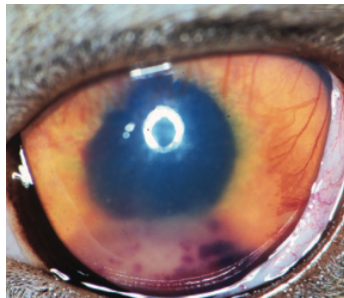


Figure 21 : Uvéite antérieure avec hyphéma, effet Tyndall et dyscorie chez un chat atteint de PIF sèche (Addie *et al.*, 2009)



Enfin des lésions cutanées ont également été décrites dans certains cas de PIF. Les phlébites et vascularites cutanées pyogranulomateuses et nécrosantes peuvent en effet être à l'origine de l'apparition de multiples nodules ou papules cutanés, prurigineux ou non (Tasker, 2021). Des syndromes de fragilité cutanée ont également été rapportés (Trotman *et al.*, 2007). La figure 22 expose des exemples de lésions cutanées.

Figure 22 : Nodules cutanés en arrière de la tête (Redford et Al-Dissi, 2019) et syndrome de fragilité cutanée exposant le tissu sous-cutané et musculaire nuchal (Trotman *et al.*, 2007) chez des chats atteints de PIF



3) Diagnostic différentiel

Le diagnostic de PIF est difficile à établir du vivant de l'animal. Il est important d'avoir un diagnostic différentiel en tête lors de symptômes évocateurs d'une PIF afin d'éliminer les autres maladies pouvant être responsables des signes cliniques observés, et conforter la suspicion.

Aucun signe clinique n'est réellement pathognomonique de la PIF. La présence d'un épanchement, d'une uvéite, de troubles nerveux chez un jeune chat doit cependant faire penser à la maladie. Le tableau 3 présente un diagnostic différentiel de la PIF.

Tableau 3 : Diagnostic différentiel des manifestations cliniques de la PIF (Le Poder, 2005 ; Cachon et Chuzel, 2005 ; Guidez, 2014)

Epanchements thoraciques	Pleurésie bactérienne - Insuffisance cardiaque - Chylothorax - Pyothorax (épanchement septique) - Néoplasie (épanchement lymphomateux) - Hémothorax (traumatisme, intoxication aux anticoagulants) - Hernie diaphragmatique - Torsion de lobe pulmonaire
Epanchements abdominaux	Péritonites bactériennes (ruptures digestives...) - Ascite d'origine cardiaque, hépatique ou rénale - Néoplasie (hémangiosarcome, lymphome digestif, carcinome hépatique...) - Epanchements chyloformes - Héoabdomen (rupture d'organe sur tumeur, intoxication aux anticoagulants, traumatisme...) - Uropéritoine - Complexe cholangiohépatite - Hypoprotéinémie (maladie hépatique, glomérulopathie, entéropathie exsudative)
Fièvre d'origine indéterminée	Origine infectieuse : virale (FIV, FeLV), à protozoaire (Toxoplasmose), bactérienne (Rickettsiose, abcès ou phlegmon, pyothorax, pyomètre, pyélonéphrite, etc.) - Néoplasie (lymphome, affections myéloprolifératives...) - Maladie à médiation immune (Maladie hémolytique à médiation immune, polyarthrite, cholangite lymphoplasmocytaire) - Hépatopathie inflammatoire
Hyperglobulinémie	Infection bactérienne chronique - Gammopathie monoclonale (lymphosarcome) - Complexe cholangiohépatite - Plasmocytome (myélome)
Ictère et/ou modification des enzymes hépatiques	Anémie hémolytique (hémobartonellose, FeLV, toxique, auto-immune) - Complexe cholangiohépatite - Infiltration néoplasique (lymphome) - Obstruction biliaire - Lipidose hépatique - Hyperthyroïdie (pas d'ictère)
Atteinte rénale	Insuffisance rénale chronique idiopathique - Intoxication - Maladie kystique - Pyélonéphrite - Néoplasie (lymphome) - Obstruction des voies urinaires
Atteinte oculaire avec uvéite et/ou décollement de rétine	Origine infectieuse : virale (FeLV, FIV), à protozoaire (Toxoplasmose), bactérienne (Bartonellose) - Hypertension artérielle - Néoplasie : tumeurs primaires (mélanome irien, sarcome oculaire félin), tumeurs secondaires (lymphome, adénocarcinome) - Traumatismes oculaires - Ulcères profonds - Affection du cristallin - Uvéite idiopathique
Troubles nerveux	Origine infectieuse (FIV, FeLV, toxoplasmose, cryptococcose, aspergillose, rage) - Origine vasculaire : ischémie - Encéphalopathies métaboliques - Néoplasie (lymphome...)
Gastro-entérite aiguë	Atteinte digestive : Origine alimentaire (indiscrétion, allergie, intolérance) - Origine virale (panleucopénie féline, coronavirus entérique FECV, FIV/FeLV) - Origine parasitaire (giardiose, Coccidiose, Strongyloïdes sp., nématodes et cestodes) - Origine bactérienne (intoxication, intoxication) - Origine obstructive (corps étranger, sténose, invagination, torsion) - Néoplasie (lymphome, adénocarcinome, léiomyome, sarcome) - Toxiques (AINS, antibiotiques, corticoïdes, plantes, chimiothérapie, métaux lourds...) - Origine inflammatoire Atteinte extra-digestive : - Affections rénales (insuffisance rénale, pyélonéphrite) - Affections hépatobiliaires (hépatite, cholécystite) - Affections pancréatiques (pancréatite, abcès, tumeurs) - Dysendocrinie (maladie d'Addison, hyperthyroïdie, diabète sucré acido-cétosique etc.)

C) Conduite diagnostique lors d'une suspicion de PIF

La péritonite infectieuse féline constitue un véritable défi diagnostique pour les vétérinaires, et d'autant plus lorsque l'animal est atteint d'une forme sèche, non exsudative. Il n'est à ce jour pas possible de distinguer le FeCV, bénin, du FIPV responsable de la maladie avec les tests disponibles et un diagnostic de certitude ante-mortem non invasif est difficile à établir. Le diagnostic définitif repose en effet sur la mise en évidence d'antigènes viraux dans les macrophages du coronavirus félin obtenus par analyse immunohistochimique des lésions (Le Poder, 2005). Cet examen est invasif car cela nécessite la réalisation de biopsies. Il est donc peu réalisé sur des animaux malades.

L'établissement du diagnostic s'appuie ainsi sur une démarche rigoureuse associant les éléments épidémiologiques (âge, race, mode de vie, récent épisode stressant, etc.), les éléments cliniques et paracliniques non pathognomoniques.

Lorsqu'une PIF est suspectée par les commémoratifs et les signes cliniques (cités précédemment), le diagnostic s'articule ensuite en trois temps à l'aide :

- d'outils d'orientation de la maladie, incluant notamment les examens sanguins, urinaires, d'épanchement ou encore d'imagerie,
- d'outils virologiques de présomption de la maladie, regroupant les examens sérologiques, de RT-PCR ou d'histologie conventionnelle,
- d'outils de confirmation, faisant intervenir des réactions immunohistochimiques ou d'immunofluorescence.

Idéalement, il faudrait avoir des tests de spécificité excellente lorsqu'une PIF est suspectée, afin d'avoir une valeur prédictive positive (VPP) maximale, et d'avoir le moins de faux positifs (FP) possibles pour ne pas condamner un animal à tort. Cependant les examens dont nous disposons actuellement sont souvent sensibles, avec peu de faux négatifs, mais sont peu spécifiques.

1) Les outils diagnostiques d'orientation de la PIF

1.1) Examens hématologiques

Des anomalies hématologiques sont fréquemment retrouvées chez les chats atteints de PIF, mais sont non pathognomoniques.

Les anomalies communément rencontrées sont (Pedersen, 2009 ; Pedersen, 2014b ; Felten et Hartmann, 2019 ; Kennedy, 2020) :

- une anémie légère à modérée hyporégénérative ou non régénérative normochrome et normocytaire caractéristique d'une affection chronique,
- plus rarement, une anémie qui peut être régénérative, causée par une anémie hémolytique à médiation immune secondaire avec des auto-anticorps anti-érythrocytes et un test de Coombs positif (Hartmann, 2005 ; Tasker, 2018),
- une leucocytose neutrophilique non systématique avec un léger virage à gauche, c'est-à-dire avec des formes jeunes de granulocytes neutrophiles,

- une lymphopénie d'intensité modérée, rencontrée chez 50% des chats malades, surtout en stade terminal, et plus fréquemment observée chez les chats présentant une forme humide de PIF,

- une microcytose, avec ou sans la présence d'une anémie (Riemer *et al.*, 2016),

- une thrombocytopénie provoquée par la consommation de plaquettes lors de CIVD, fréquemment associée à une augmentation des produits de dégradation du fibrinogène (PDF) et des D-dimères (Hartmann, 2005).

Il arrive que les modifications de l'hémogramme ne soient pas remarquables, surtout lors d'une forme sèche débutante. Il est important de se méfier de la faible sensibilité de cet examen.

1.2) Examens biochimiques et analyse urinaire

a) Bilan biochimique et analyse d'urine

Les anomalies biochimiques dépendent entre autre des organes atteints lors de PIF (Le Poder, 2005 ; Addie *et al.*, 2009). Lorsque des lésions rénales sont présentes, les concentrations en urée et en créatinine sont augmentées. A l'analyse d'urine, la densité urinaire est diminuée et l'urine est isosthénurique. Une atteinte hépatique entraîne l'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques telles que les phosphatases alcalines (PAL) lors de cholestase, et les alanines aminotransférases (ALAT) lors de cytolysse hépatique. Une infiltration granulomateuse du foie peut également être à l'origine d'une hyperbilirubinémie. Cependant, dans la majorité des cas de PIF, l'hyperbilirubinémie ne semblerait pas liée à une atteinte hépatique mais plutôt à une fragilité érythrocytaire accrue provoquant une hémolyse avec une élimination réduite des produits de dégradation de l'hémoglobine (Pedersen, 2014b), ou un dysmétabolisme de la bilirubine en raison de taux élevés de TNF- α (Tasker, 2021). Cette hyperbilirubinémie semble plus fréquente chez les chats présentant une forme humide de PIF, surement en raison d'une vascularite plus sévère dans ces formes (Riemer *et al.*, 2016). L'analyse urinaire met alors également en évidence une hyperbilirubinurie (Kennedy, 2020).

b) Protéines totales et ratio albumine/globulines

Lors de PIF, le bilan biochimique met fréquemment en évidence une augmentation du taux de protéines totales dans le sérum. Une étude révèle en effet que près de 50% des chats présentant une forme humide de PIF et 70% des chats atteints d'une forme sèche de PIF ont un taux de protéines sériques augmenté (Hartmann *et al.*, 2003), avec une valeur supérieure à 78g/L. La concentration en protéines peut même atteindre des taux supérieurs à 120 g/L chez certains chats (Addie *et al.*, 2009). Certaines études montrent cependant que l'hyperprotéinémie totale concernerait plutôt 18% à 39% des chats atteints de PIF (Sparkes *et al.*, 1991 ; Riemer *et al.*, 2016).

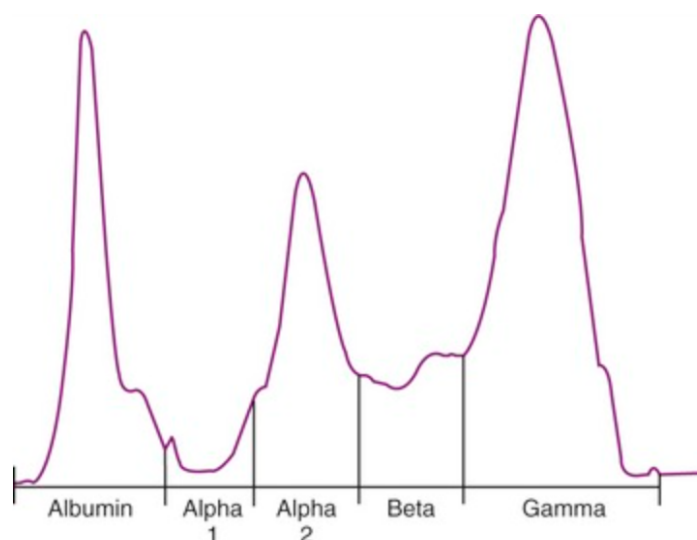
Cette hyperprotéinémie résulte principalement d'une hyperglobulinémie secondaire à la réponse immunitaire, mais aussi d'une hypoalbuminémie consécutive à une atteinte hépatique, ou à des pertes protéiques rénales (par dépôt d'immuns complexes), entériques (lors de la présence de lésions granulomateuses), ou par extravasation liée à la vascularite (Addie *et al.*, 2009). L'hyperglobulinémie serait retrouvée dans 90% des cas de PIF, ce qui indique qu'il s'agit d'un test diagnostique assez sensible bien que non spécifique (Riemer *et al.*, 2016). En revanche considérer seulement la protéinémie totale n'est pas fiable car l'hypoalbuminémie peut être importante dans certains cas et donner des valeurs de protéinémie usuelles (Riemer *et al.*, 2016).

Un outil plus intéressant à considérer pour l'orientation diagnostique est le ratio albumine/globuline (A/G) qui est souvent diminué en cas de PIF, consécutivement à une augmentation du taux de globulines et une diminution du taux d'albumine (le taux de globulines étant déterminé en soustrayant le taux d'albumine à la quantité de protéines totales). Plusieurs études montrent qu'environ 85% des chats atteints de PIF ont un ratio A/G inférieur à 0,8 (Hartmann *et al.*, 2003 ; Riemer *et al.*, 2016), et près de 68% des chats malades auraient un ratio inférieur à 0,6, avec une spécificité de 85%, une sensibilité de 67% et une valeur prédictive positive (VPP) de 83% (Riemer *et al.*, 2016). Ce ratio est en réalité essentiellement utile pour l'exclusion de l'hypothèse d'une PIF. En effet, la VPN serait de 100% pour un ratio A/G supérieur à 0,8 et de 99% pour un ratio A/G supérieur à 0,6 dans une étude menée sur une population de chats avec une faible prévalence de PIF, alors que la VPP serait très faible sous le seuil de 0,6 (Jeffery *et al.*, 2012). Il ne faut tout de même pas immédiatement exclure une hypothèse de PIF si le ratio est supérieur à 0,8 mais que d'autres signes évocateurs de PIF sont présents.

c) Electrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse permet de réaliser des protéinogrammes et ainsi d'identifier et quantifier les différentes protéines sériques (albumine et globulines). Lors de péritonite infectieuse féline, le tracé électrophorétique, illustré en figure 23, met souvent en évidence une augmentation de la fraction des gamma-globulines, avec un pic généralement polyclonal à base large signant une inflammation chronique (plus rarement ce pic peut être monoclonal), et une plus petite augmentation de la fraction alpha-2 lors de la phase inflammatoire aigue (Hartmann, 2005 ; Pedersen, 2009). L'étude de Riemer *et al.* montre que 49% des chats atteints de PIF ont une concentration en gamma-globulines supérieure à 2,5 g/dL (Riemer *et al.*, 2016).

Figure 23 : Tracé électrophorétique d'un chat atteint de PIF montrant un pic en alpha2-globuline et un pic en gamma-globuline (Hartmann, 2016)



Ce type de tracé est en faveur de l'hypothèse de PIF mais est à combiner avec d'autres outils diagnostiques.

d) Dosage des protéines de la phase aiguë de l'inflammation

Au cours de nombreuses maladies inflammatoires et non-inflammatoires (par exemple néoplasiques comme le lymphome), le foie produit des protéines appelées protéines de la phase

inflammatoire aiguë (PPA) en réponse à la libération de cytokines par les macrophages et monocytes (Selting *et al.*, 2000 ; Correa *et al.*, 2001 ; Ceron *et al.*, 2005). Chez le chat, les principales PPA, dites majeures, sont l' α -1-glycoprotéine acide (AGP), et la sérum amyloïde A (SAA). L'haptoglobuline (Hp) est un exemple de PPA intermédiaire (Cray, 2012). Ces PPA représentent ainsi des marqueurs de l'inflammation. L'utilisation des PPA en médecine vétérinaire tend à se développer et notamment comme outil diagnostique et pronostique. De nombreuses études montrent des taux élevés de PPA chez les chats atteints de PIF (Duthie *et al.*, 1997 ; Giordano *et al.*, 2004 ; Paltrinieri *et al.*, 2007 ; Giori *et al.*, 2011 ; Hazuchova *et al.*, 2017).

- **L' α -1-glycoprotéine acide (AGP)**

Il s'agit d'une PPA majeure chez le chat, elle présente une activité immunomodulatrice et sa concentration sérique ne dépasse normalement pas les 0,48 mg/mL, soit 480 μ g/mL (Tasker, 2021). Des taux supérieurs à 1,5 mg/mL (>1500 μ g/mL) sont fréquemment rapportés chez les chats atteints de PIF (Duthie *et al.*, 1997 ; Stranieri *et al.*, 2018). Il a été montré par Paltrinieri *et al.* que suivant la présentation clinique de l'animal, la valeur de la concentration en AGP peut appuyer le diagnostic de PIF : chez un chat présentant des signes épidémio-cliniques caractéristiques de la PIF, une valeur de 1,5 à 2 mg/mL suffit à appuyer cette hypothèse, alors que chez un chat présentant des signes peu typiques de la maladie, seule une concentration supérieure à 3 mg/mL permettra d'appuyer une hypothèse de PIF (Paltrinieri *et al.*, 2007). Cependant, il est important de garder à l'esprit que la concentration en AGP peut également augmenter en réponse à d'autres maladies, même si l'augmentation semble plus importante lors de PIF (Duthie *et al.*, 1997). De plus, les chats asymptomatiques infectés par le FCoV peuvent également avoir transitoirement des taux modérément élevés d'AGP, particulièrement en collectivité où l'infection par le FCoV est endémique (Paltrinieri *et al.*, 2007). Le dosage de l'AGP n'est par ailleurs pas très disponible en pratique.

- **La sérum amyloïde A (SAA)**

La SAA est une PPA majeure synthétisée par les hépatocytes, mais aussi par le tractus gastro-intestinal, les glandes mammaires, les reins et les poumons (Cray, 2012), lors de stimulations cytokiniques. Elle a un effet chimiotactique sur les leucocytes et induit également la production de cytokines pro-inflammatoires (Cray, 2012). Comme les autres PPA, la SAA peut augmenter lors de diverses situations physiopathologiques (inflammation, néoplasie, traumatisme, infection). Une étude a montré une concentration dix fois plus importante chez les chats atteints de PIF par rapport aux chats témoins (Giordano *et al.*, 2004), cependant aucun chat avec des maladies autre que la PIF n'était inclu dans l'étude. Son intérêt comme outil diagnostique reste encore à prouver.

- **L'haptoglobuline**

Cette protéine inflammatoire intermédiaire ne dépasse normalement pas les 3,9 mg/mL dans le sang. Une étude montre que la concentration en haptoglobuline semblerait être supérieure chez les chats atteints de PIF par rapport aux chats sains, mais elle ne représente pas un outil fiable dans le diagnostic de la maladie (Duthie *et al.*, 1997). En effet, dans cette même étude, les sérums de chats FIV positifs présentaient également des taux significativement plus élevés par rapport aux chats sains. Sa concentration augmente également suite à toute maladie inflammatoire (Kajikawa *et al.*, 1999). L'haptoglobuline n'est pas pathognomonique de la PIF et représente ainsi peu d'intérêt dans le diagnostic de la PIF.

1.3) Analyse standard du liquide d'épanchement

Environ 40% des chats présentés avec un épanchement seraient atteints de PIF (Hirschberger *et al.*, 1995). Lors de la présence de liquide abdominal ou pleural, il est important de le ponctionner car les valeurs diagnostiques des tests réalisés sur épanchement sont plus fortes que celles des tests réalisés sur le sang (Addie *et al.*, 2009). L'imagerie peut servir à confirmer la présence d'épanchement et peut aider à la réalisation de l'abdominocentèse et/ou thoracocentèse. Le liquide sera ensuite placé dans des tubes secs pour évaluer la densité et doser les protéines totales par exemple, et dans un tube EDTA pour évaluer la cellularité totale, réaliser un examen cytologique ou encore une RT-PCR... Ces tests peuvent en effet s'avérer utiles dans l'orientation diagnostique de la PIF.

a) Analyse macroscopique

Le liquide d'épanchement typiquement observé lors de PIF est de couleur jaune citrin (lié à la présence de bilirubine), de consistance visqueuse, translucide à modérément trouble (Pedersen, 2014b). Plus rarement le liquide peut apparaître verdâtre lié à la présence de biliverdine (Pedersen, 2014b). La quantité varie de quelques dizaines de millilitres à parfois plus d'un litre (Le Poder, 2005). Le liquide d'épanchement coagule facilement à 4°C car il est riche en protéines.

Figure 24 : Liquide d'épanchement caractéristique de la PIF prélevé par abdominocentèse



Cependant, l'apparence de l'épanchement peut varier : des épanchements séro-hémorragiques, de couleur rosée, incolore, ou chyleux ont déjà été observés (Hartmann, 2005).

b) Analyse biochimique

L'analyse biochimique de l'épanchement, réalisé sur tube sec ou hépariné, montre typiquement une concentration protéique importante supérieure à la valeur seuil de 35 g/L, et souvent supérieure à 50 g/L (Tasker, 2021). Ces résultats caractérisent un épanchement de type exsudat et s'expliquent notamment par une importante fraction en globuline, généralement supérieure à 50% (Tasker, 2018). La densité optique du liquide d'épanchement est élevée, supérieure à 1,017 (Le Poder, 2005).

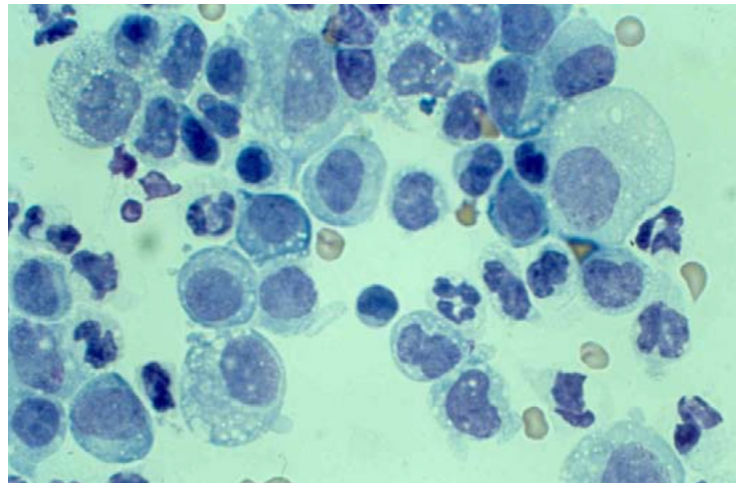
Comme pour l'analyse biochimique sanguine, l'épanchement présente un rapport albumine sur globuline diminué. Un ratio A/G inférieur à 0,4 a une VPP élevée (PIF probable), tandis qu'un ratio A/G supérieur à 0,8 a une VPN élevée (PIF quasiment improbable) (Kipar et Meli, 2014). De même, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont également augmentées dans l'épanchement avec des valeurs supérieures à 1550 µg/mL pour l'AGP (Bence *et al.*, 2005).

c) Examen cytologique

Lors de PIF, l'épanchement présente une cellularité faible à modérée avec généralement moins de 5 000 cellules/ μ L. Plus rarement, la cellularité peut être plus élevée et atteindre 20 000 cellules/ μ L (Tasker, 2021). L'examen cytologique révèle les caractéristiques d'un épanchement pyogranulomateux avec la présence de macrophages, de polynucléaires neutrophiles non dégénérés et de quelques lymphocytes matures. Le fond de lame apparaît également très éosinophilique et granuleux lié à la présence de nombreuses protéines (Tasker, 2021). La figure 25 présente l'aspect cytologique d'un épanchement de chat atteint de PIF.

Cet examen complémentaire est à la fois intéressant pour orienter un diagnostic de PIF, mais aussi pour explorer les autres causes possibles d'épanchement : des polynucléaires neutrophiles associés à des bactéries feront plutôt penser à une péritonite septique, et de nombreux lymphocytes ou cellules atypiques à des néoplasies par exemple.

Figure 25 : Aspect cytologique caractéristique d'un épanchement de chat atteint de PIF (Hartmann, 2005)

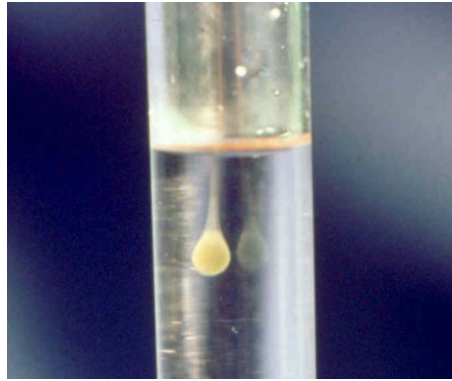


d) Test de Rivalta

Ce test a été initialement créé par un chercheur italien pour différencier les transsudats des exsudats chez les patients humains (Berti-Bock *et al.*, 1979). Depuis, cette méthode, qui a été remplacée en médecine humaine due à sa faible valeur diagnostique, est toujours utilisée parmi les vétérinaires, et semble notamment utile pour différencier les épanchements causés par la PIF des épanchements causés par d'autres maladies (Hartmann *et al.*, 2003).

Le test, facile à réaliser et peu coûteux, consiste à déposer une goutte d'épanchement dans une solution constituée de 8 à 10 mL d'eau distillée et d'une goutte d'acide acétique à 98%, le tout à température ambiante (Fischer *et al.*, 2013 ; Tasker, 2021). Le test est positif si l'échantillon d'épanchement conserve sa forme de goutte sous la surface de la solution et/ou tombe lentement au fond du tube (Tasker, 2021). A l'inverse, si la goutte disparaît et la solution reste claire, l'épanchement est un transsudat et le test est négatif. La positivité du test résulterait de la présence d'un important taux protéique mais également d'une concentration importante en fibrine et en médiateurs inflammatoires dans l'épanchement (Hartmann, 2005). Une concentration importante en cholestérol contribue également à la positivité du résultat (Fischer *et al.*, 2012). La figure 26 illustre un test de Rivalta positif.

Figure 26 : Test de Rivalta positif chez un chat atteint de PIF (Hartmann, 2005)



Cependant l'interprétation de ces résultats reste subjective et il peut s'avérer difficile de différencier un résultat positif d'un résultat négatif. De plus, un résultat positif n'est pas spécifique de la PIF : des résultats positifs sont par exemple retrouvés lors de péritonites septiques ou de lymphomes (Hartmann *et al.*, 2003). Ainsi, ce test doit toujours être utilisé en complément d'autres examens sur épanchement (analyse macroscopique, cytologie, culture etc.).

Plusieurs études ont été menées pour étudier les performances de ce test. L'étude de Hartmann *et al.* en 2003 réalisée à l'aide de 285 chats (163 cas de PIF humide, et 122 chats témoins) a montré une spécificité de 80%, une sensibilité de 98% et des VPP et VPN de respectivement 86% et 97% (Hartmann *et al.*, 2003). Une autre étude rétrospective réalisée en 2012 et menée sur 782 chats met en revanche en évidence des valeurs plus faibles (Fischer *et al.*, 2012). La sensibilité était de 91,3%, la spécificité de 65,5 %, la VPP de 58,4% et la VPN de 93,4%. Ces valeurs augmentent lorsque les chats atteints de lymphomes et d'infections bactériennes sont exclus ou lorsque seuls les chats âgés de moins de 2 ans sont considérés (Fischer *et al.*, 2012). La spécificité pourrait être améliorée en augmentant la prévalence de la PIF chez les chats sélectionnés dans les études.

Le test de Rivalta est ainsi un test essentiellement utilisé pour l'exclusion d'une PIF, et apprécié pour sa facilité de réalisation et son faible coût.

1.4) Examens d'imagerie médicale

L'imagerie peut orienter le diagnostic en identifiant ou confirmant par exemple la présence d'épanchement, parfois présent en quantité minime, ou encore en détectant des anomalies organiques évoquant une PIF. Elle permet également d'exclure des maladies appartenant au diagnostic différentiel ou d'assister la paracentèse lors d'épanchement.

a) Examen radiographique

Les radiographies thoraciques et abdominales permettent de mettre en évidence respectivement un épanchement pleural (figure 27) et/ou péricardique et des épanchements abdominaux (figure 28). Bien que la radiographie ait une valeur limitée pour la recherche d'épanchements abdominaux, elle semble néanmoins plus sensible que l'échographie dans la détection de faibles volumes d'épanchement pleural (Pedersen, 2014b). Les images radiographiques permettent aussi de détecter des organes lésés.

Les signes radiographiques observables sont entre autres : une augmentation de l'opacité, une disparition de la silhouette cardiaque, une cardiomégalie dans le cas d'un épanchement péricardique, des signes de pneumonie interstitielle avec un pattern broncho-interstitiel diffus peu

organisé, une distension abdominale, une perte de contraste avec un effacement des limites du foie ou des reins par exemple, une hépatomégalie, une néphromégalie, des masses intestinales...

Figure 27 : Radiographie thoracique montrant un épanchement pleural chez un chat atteint de PIF (Hartmann, 2016)

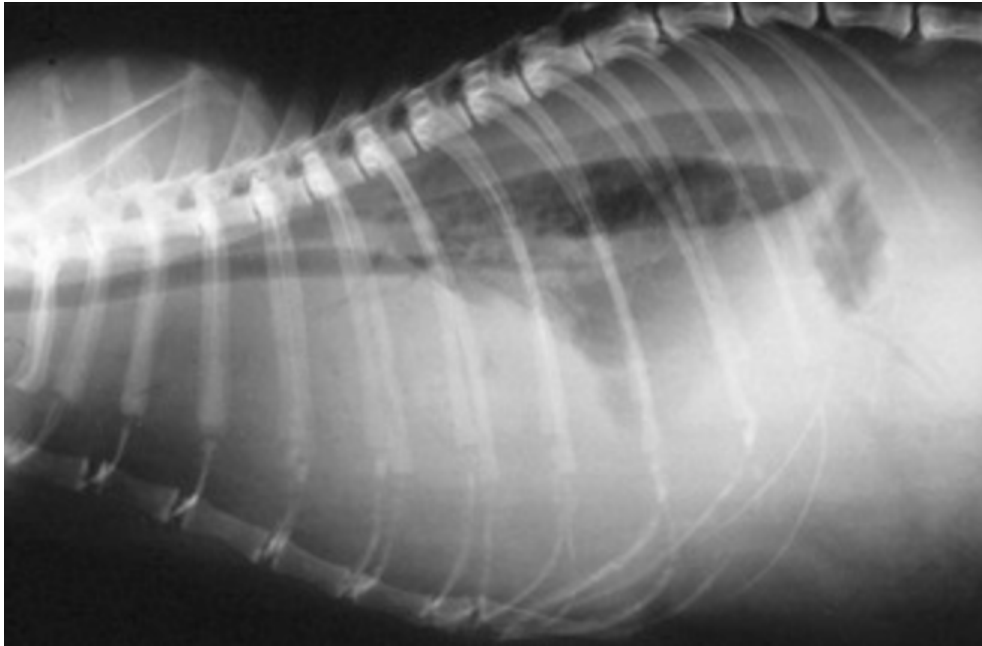


Figure 28 : Radiographie abdominale montrant une importante ascite chez un chat atteint de PIF (Hartmann, 2016)



b) Examen échographique

L'échographie est notamment utilisée pour identifier la présence d'épanchement pleural, péricardique et/ou abdominal, pour évaluer les lésions granulomateuses sur les divers organes (foie, reins, rate, intestins, etc.), pour détecter des organomégalies et des atteintes des nœuds lymphatiques et pour réaliser des prélèvements échoguidés (paracentèse, cytoponction ou biopsies d'organes).

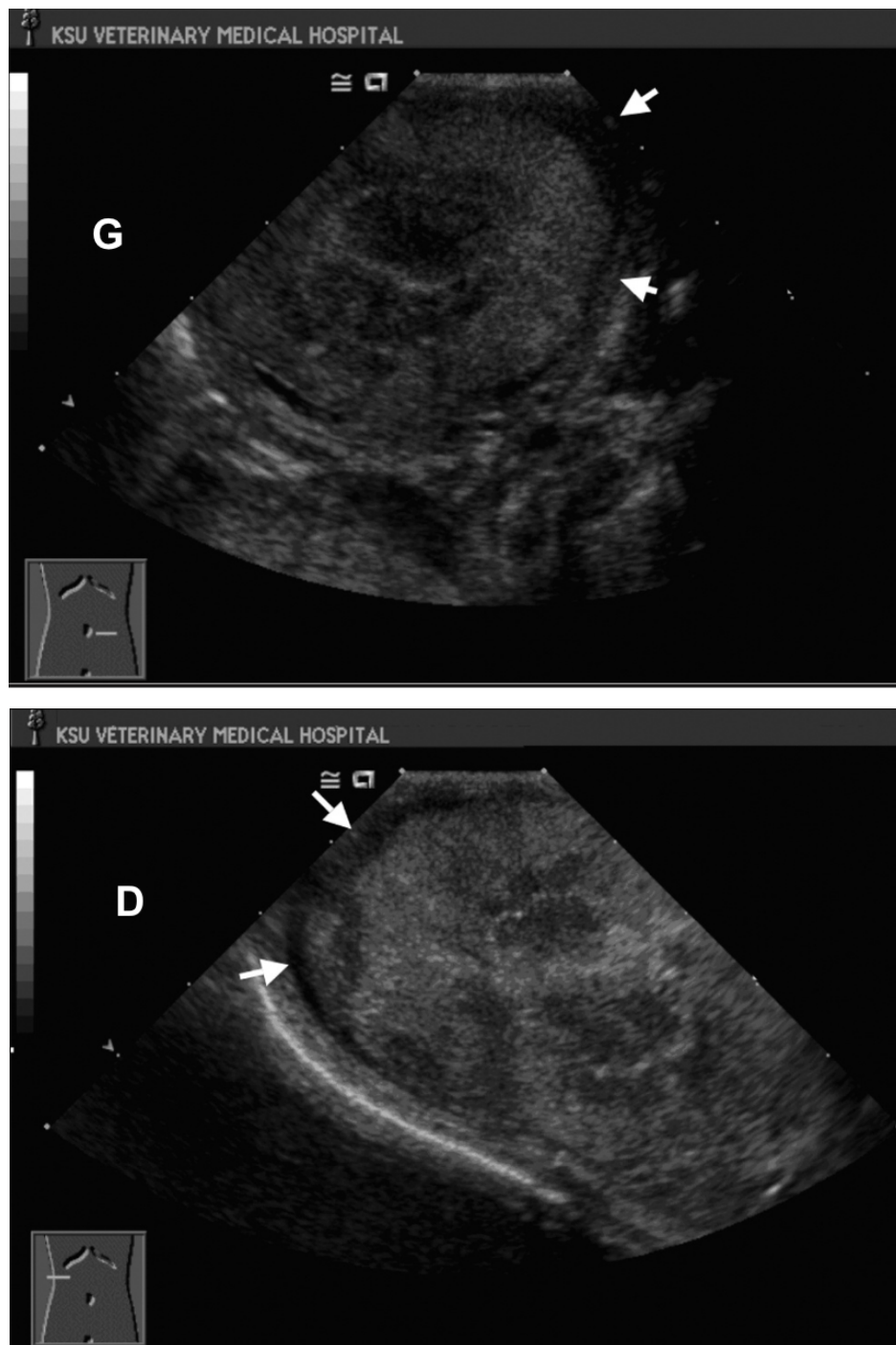
Une étude rétrospective réalisée sur 16 chats atteints de PIF sèche ou humide permet d'identifier les modifications échographiques retrouvées dans cette maladie (Lewis et O'Brien, 2010). Les signes échographiques rapportés dans cette étude et orientant le diagnostic de PIF sont :

- un épanchement abdominal dans 75% des cas, souvent anéchogène mais parfois discrètement échogène, avec par exemple la présence d'épanchement péritonéal (7 chats soit 43% des cas) et d'épanchement rétropéritonéal (1 chat soit 6% des cas) ;
- une lymphadénopathie abdominale rapportée dans 56% des cas (9 chats) localisée aux nœuds lymphatiques mésentériques, hépatiques, spléniques et lombo-aortiques ;
- un foie d'échogénicité normale chez 11 chats soit dans 69% des cas, diffusément hypoéchogène chez 3 chats (25 %), focalement hyperéchogène dans un cas, et focalement hypoéchogène dans un autre ; le foie est de taille normale dans 81% des cas ;
- une néphromégalie (avec parfois une irrégularité rénale et une perte de la jonction cortico-médullaire) ; des reins d'échogénicité variable, les corticales pouvant être normales, hyperéchogènes ou hypoéchogènes ; la présence d'un liseré hypoéchogène sous-capsulaire intéressant un ou deux reins dans environ un tiers des cas probablement lié à une infiltration cellulaire sous-capsulaire; une dilatation pyélique modérée dans 19% des cas (3 chats) probablement liée à la polyurie transitoire ou l'inflammation ;
- une rate d'échogénicité normale chez 14 chats (88% des cas) et hypoéchogène dans 2 cas (13% des cas) ;
- un épaissement de la paroi intestinale dans 19% des cas avec un épaissement diffus de la paroi de l'intestin grêle (6% des cas), un épaissement duodénal (6% des cas) ou du colon avec une perte de la structure en couche pour ce dernier (6% des cas) ; par ailleurs d'autres études rapportent la présence de granulomes préférentiellement localisés à la jonction iléo-colique (Hartmann, 2005) ;
- une orchite bilatérale avec perte de l'architecture normale des testicules chez un chat (6% des cas) ;

Les figures 29 et 30 montrent des exemples de modifications échographiques chez des chats atteints de PIF.

Ces modifications échographiques ne sont cependant pas spécifiques de la PIF, mais couplées à d'autres examens complémentaires et à l'historique clinique de l'animal, elles permettent d'orienter le diagnostic et de renforcer ou non la suspicion de la maladie.

Figure 29 : Images échographiques des reins gauche (G) et droit (D) d'un chat atteint de PIF (Lewis et O'Brien, 2010)



Sur ces images, les reins sont de taille augmentée, de contours irréguliers, d'échogénicité marbrée, avec des liserés sous-capsulaires hypoéchogènes (indiqués par les flèches blanches), le rein droit présente une perte de la jonction cortico-médullaire.

Figure 30 : Image échographique d'un épanchement abdominal chez un chat atteint de PIF humide (Tasker, 2021)



c) Examen d'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) et scanner

La réalisation d'une IRM est intéressante pour explorer l'apparition de signes neurologiques, mais aussi pour exclure une grande partie du diagnostic différentiel de PIF. Lorsqu'une atteinte du SNC est observée chez un chat, des anomalies à l'IRM peuvent être évocatrices de la maladie comme un rehaussement périventriculaire du produit de contraste, une augmentation marquée du contraste des méninges et de l'épendyme, une dilatation ventriculaire, une syringomyélie, une hernie du cervelet à travers le foramen magnum ou encore une hydrocéphalie (Pedersen, 2009 ; Crawford *et al.*, 2017 ; Tasker, 2021). Une analyse du liquide cérébro-spinal est également souvent associée à cet examen en complément. Cependant, cette technique d'imagerie n'est pas souvent réalisée en pratique car il s'agit d'un examen coûteux, peu disponible et cela nécessite une anesthésie générale chez un animal parfois très affaibli.

Le scanner ne semble pas être un outil très pertinent dans l'exploration d'une suspicion de PIF. Bien qu'une hydrocéphalie ou une syringomyélie soient parfois détectables au scanner, l'IRM serait bien plus sensible dans la détection de lésions intraparenchymateuses plus subtiles (Tasker, 2021).

1.5) Analyse standard du liquide cérébro-spinal (LCS)

Lorsqu'un chat a des troubles neurologiques liés à la PIF, des modifications dans la composition du LCS peuvent être observées.

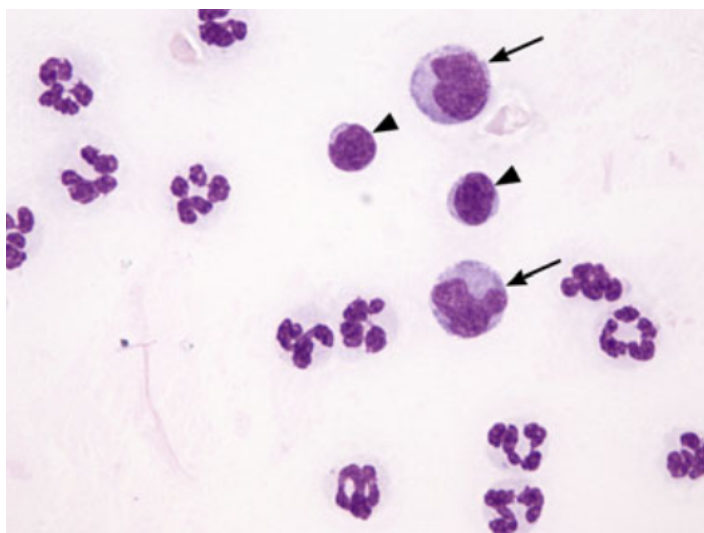
Une protéinorachie est souvent rapportée (Hartmann, 2005), avec des taux généralement compris entre 50 et 350 mg/dL (normalement la concentration en protéines ne dépasse pas 25 mg/dL). Le prélèvement de LCS peut être réalisé en parallèle d'un scanner ou IRM, par voie haute ou voie basse. Une pléiocytose est également fréquemment observée, 100 à 10 000 cellules/ μ L, avec une grande majorité de granulocytes neutrophiles, des lymphocytes et des macrophages (Hartmann, 2005).

Ces observations ne sont pas spécifiques de la PIF, et des chats atteints de la maladie peuvent présenter un LCS non modifié malgré la manifestation de signes neurologiques (Foley *et al.*, 1998 ; Felten et Hartmann, 2019).

1.6) Analyse standard de l'humeur aqueuse

Lors de signes oculaires, comme la présence d'une uvéite, une ponction de l'humeur aqueuse peut également être réalisée et montrer des modifications compatibles avec une PIF. A l'analyse cytologique, illustrée par la figure 31, une prédominance de granulocytes neutrophiles, quelques macrophages et quelques lymphocytes peuvent être observés dans les cas de PIF (Wiggans *et al.*, 2014 ; Pedersen, 2014b). Bien que non spécifiques de la PIF, ces observations permettent notamment de faire la distinction avec une uvéite idiopathique qui montre généralement des grands lymphocytes réactifs et des plasmocytes à la cytologie (Pedersen, 2014b ; Wiggans *et al.*, 2014).

Figure 31 : Aspect microscopique de l'humeur aqueuse d'un chat atteint de PIF (Wiggans *et al.*, 2014)



Notez la présence de nombreux granulocytes neutrophiles non dégénérés, de macrophages (flèches) et petits lymphocytes d'aspect mature (pointes de flèches).

2) Les outils diagnostiques de présomption de la PIF

Ces outils sont les tests virologiques avec la détection des anticorps dirigés contre les coronavirus félines, la détection de l'ARN des FCoV ainsi que les examens d'histologie conventionnelle.

2.1) Sérologie

La sérologie est une technique de mise en évidence indirecte d'un virus. Elle consiste ici à rechercher les anticorps dirigés contre le coronavirus félin. Ces tests sérologiques ne permettent cependant pas de différencier les biotypes FeCV et FIPV : ils prouvent une exposition à un coronavirus félin qu'il soit entérique ou muté responsable de PIF. Les résultats sont à interpréter avec précaution et doivent être confrontés à la présentation clinique de l'animal, à l'épidémiologie et aux résultats des autres examens complémentaires. Les anticorps peuvent être recherchés dans le sérum, dans le liquide d'épanchement ou encore dans le LCS. Après une infection naturelle par le FCoV, les anticorps sont détectables après 10 à 28 jours (Tasker, 2021) dans le sérum.

a) Sérologie qualitative et sérologie quantitative

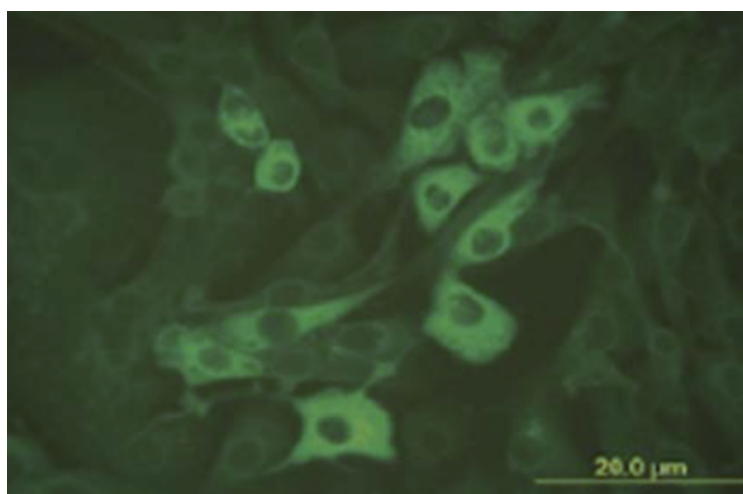
Il existe plusieurs techniques pour rechercher la présence de ces anticorps. Il y a les techniques de sérologie qualitative qui détectent leur présence, commercialisées en kit et faciles d'utilisation en clinique, et la sérologie quantitative qui indique un taux d'anticorps, réalisée en laboratoire. Parmi les tests sérologiques qualitatifs, on distingue :

- les tests rapides immunochromatographiques (*rapid immunochromatographic tests* ou RIM), commercialisés en France sous le nom de Speed F-Corona® (Virbac), qui permettent de détecter les anticorps anti-FCoV présents dans l'échantillon de liquide biologique testé en se liant à la protéine N du coronavirus et formant des immuns-complexes. La sensibilité est de 92,4 % et la spécificité de 100% (Addie *et al.*, 2015).

- Le test d'immunoabsorption enzymatique ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays), commercialisé en France sous le nom de FCoV Immunocomb® (Biogal), qui consiste à mettre en contact l'échantillon de liquide biologique avec des antigènes de FCoV fixés dans des puits. Les anticorps spécifiques présents dans l'échantillon peuvent alors former des complexes immuns avec les antigènes des puits, et ces derniers sont ensuite révélés par coloration permise par des anticorps anti-anticorps liés à une enzyme phosphatase alcaline. La sensibilité est de 100% et la spécificité de 100% (Addie *et al.*, 2015).

L'immunofluorescence indirecte (*indirect immunofluorescent antibody test* ou IFAT) est une méthode quantitative permettant de titrer les anticorps anti-FCoV. Elle utilise des cellules infectées par le FCoV ou un virus antigéniquement apparenté comme le virus de la gastro-entérite transmissible du porc (TGEV) comme source d'antigènes (Le Poder, 2005 ; Addie *et al.*, 2015). Les anticorps anti-FCoV contenus dans l'échantillon se lient aux antigènes des cellules et sont ensuite révélés par des anticorps anti-anticorps couplés à un fluorochrome. La figure 32 illustre un exemple résultat observé. La sensibilité de ce test est de 96,1 à 100% pour l'IFAT FCoV et de 98,2 à 100% pour l'IFAT TGEV, et la spécificité est de 100% pour l'IFAT FCoV et de 83,3 à 97,5% pour l'IFAT TGEV (Addie *et al.*, 2015).

Figure 32 : Détection d'anticorps sériques anti-FCoV par immunofluorescence indirecte sur des cellules de porcs infectées par le TGEV (Le Poder, 2005)



b) Interprétation des résultats

Un résultat positif indique que le chat a été infecté par le FCoV et qu'il y a eu une séroconversion. Généralement cette dernière a lieu 2 à 3 semaines après l'infection initiale

(Tasker, 2018). Bien que les chats atteints de PIF tendent à avoir des titres en anticorps supérieurs aux chats non atteints, de nombreux chats cliniquement sains, particulièrement ceux vivant en collectivité, ont des résultats positifs et souvent des titres très élevés en anticorps, et ils ne développeront jamais la PIF (Tasker, 2018). Il est rare que des chats cliniquement sains aient des titres supérieurs à 1/1600 par immunofluorescence indirecte, et un titre supérieur à 1/3200 est très évocateur de PIF (Pedersen, 2014b). Lorsque l'on suspecte une PIF chez un chat, et que le résultat est positif, un titrage des anticorps doit ainsi également être réalisé. Des titres faibles à modérés n'ont pas de valeur diagnostique pour la PIF (Felten et Hartmann, 2019). Des titres élevés et augmentant suivant la progression de la maladie peuvent être observés, mais cela peut également être rapporté chez des chats uniquement infectés par le FeCV (Felten et Hartmann, 2019).

Un résultat sérologique négatif ne permet pas complètement d'exclure une hypothèse de PIF. En effet, en fin d'évolution de la maladie il arrive que le titre en anticorps chute et ne soit même plus détectable, notamment dans les cas de PIF humide avec d'importants épanchements (Felten et Hartmann, 2019). Environ 10 % des chats atteints de PIF seraient séronégatifs (Hartmann *et al.*, 2003). Cela peut s'expliquer par deux phénomènes : d'une part les anticorps anti-FCoV peuvent se lier à la charge élevée de virus contenu dans l'échantillon prélevé, notamment en fin d'évolution, empêchant ainsi une liaison avec les antigènes des tests ; d'autre part, lors de PIF humide, la vascularite est à l'origine d'une fuite des composants sanguins dont les anticorps qui ne sont ainsi plus détectables lors des tests sérologiques sur sang (Felten et Hartmann, 2019).

Les tests sérologiques sur épanchement n'augmenteraient pas la spécificité et la sensibilité par rapport aux tests réalisés sur sang. Les performances sont similaires (Felten et Hartmann, 2019).

Ainsi, il est donc difficile d'interpréter les résultats d'un test sérologique. Ce dernier ne permet pas d'établir un diagnostic de PIF, mais plutôt de renforcer une suspicion clinique. Sous l'âge de 12 semaines, les résultats ne peuvent pas être interprétés car les chatons présentent des anticorps maternels (Le Poder, 2005). Ces méthodes sont cependant utiles pour la mise en place de mesures prophylactiques et notamment dans les collectivités pour écarter les chats porteurs et excréteurs de coronavirus félins. Les titres en anticorps seraient en effet liés à la fréquence et à l'intensité de l'excrétion (Drechsler *et al.*, 2011).

2.2) RT-PCR

La RT-PCR (Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction) est une technique diagnostique directe qui consiste à détecter par amplification l'ARN des coronavirus félins contenu dans le sang (à condition qu'il soit prélevé sur tube EDTA), dans l'épanchement, dans les fécès, dans les tissus lésés (biopsies ou cytoponctions) ou encore dans le LCS lors de troubles neurologiques ou dans l'humeur aqueuse lors de signes oculaires. Ces prélèvements doivent toujours être conservés à 4°C avant envoi et analyse par le laboratoire, les coronavirus et leur génome étant fragiles et sensibles à la température (Le Poder, 2005). L'ARN contenu dans le prélèvement permet de former un ADN complémentaire (ADNc) à l'aide d'une enzyme transcriptase inverse, puis cet ADNc est amplifié par des réactions de polymérisation en chaîne. La combinaison de ces deux processus est à l'origine du nom RT-PCR (Tasker, 2021). La RT-PCR est une méthode qui peut être qualitative ou quantitative. Elle est appréciée pour sa bonne sensibilité. Comme pour la sérologie, cette méthode ne permet pas de distinguer le FeCV bénin du FIPV responsable de PIF. Les résultats doivent également être interprétés avec précaution.

Il a très longtemps été admis que seul le biotype FIPV pouvait être retrouvé en dehors du tube digestif (dissémination systémique), mais plusieurs études tendent à remettre en question cette hypothèse et montrent la présence de virus de biotype FeCV en dehors des intestins (Felten et Hartmann, 2019). Ainsi de l'ARN de coronavirus félin peut aussi être détecté par RT-PCR dans le sang et dans d'autres tissus de chats non atteints de PIF, même si cela est moins fréquent. En revanche, il est admis que les chats atteints de PIF ont une charge virale beaucoup plus élevée que des chats uniquement porteurs de FeCV (Felten et Hartmann, 2019). Ainsi, la RT-PCR quantitative se révélerait plus intéressante pour renforcer une suspicion de PIF. Une RT-PCR positive avec une charge virale élevée est très en faveur d'une PIF (Felten et Hartmann, 2019). Cependant, des chats uniquement porteurs du biotype FeCV, et vivant notamment en collectivité, peuvent aussi présenter une virémie importante (Kennedy, 2020).

Par ailleurs, les coronavirus étant des virus à ARN, ils sont soumis à de nombreuses erreurs de réplication. Une mutation survenant au niveau du site d'attache de l'amorce utilisée pour la RT-PCR entraîne une perte de sensibilité du test (Tasker, 2021). Enfin, certaines RT-PCR conçues pour cibler les FCoV de sérotype I pourraient ne pas amplifier les FCoV de sérotype II, notamment si les amorces PCR et la sonde se lient à la région du génome codant pour la protéine S (Tasker, 2021).

a) RT-PCR sur le sang

Le sang n'est pas un prélèvement recommandé pour le diagnostic de la PIF. Près de 80% des chats non atteints de PIF mais infectés par le FeCV ont une virémie détectable par RT-PCR (Gunn-Moore *et al.*, 1998). De plus, la charge virale sanguine est souvent faible (Pedersen *et al.*, 2015) et le test manque ainsi de sensibilité. Une étude montre une sensibilité de 15,4% pour le sérum (Doenges *et al.*, 2017).

Afin d'augmenter la spécificité de ce test sur le sang, des techniques de RT-PCR amplifiant spécifiquement les ARN messagers (ARNm) issus de la réplication du virus dans les monocytes/macrophages du sang ont vu le jour. En effet, bien que le FeCV puisse infecter ces cellules, il ne s'y réplique pas aussi efficacement que le FIPV. De nombreuses études montrent des résultats contradictoires et ne permettent pas de faire de la RT-PCR sur ARNm un test spécifique de la PIF (Felten et Hartmann, 2019). Dans l'étude de Doenges *et al.*, la sensibilité reste très faible et est de 28,6% pour les cellules mononucléées du sang périphérique (Doenges *et al.*, 2017).

b) RT-PCR sur le liquide d'épanchement

La charge virale contenue dans les épanchements de chats atteints de PIF humide est beaucoup plus élevée que dans le sang (Pedersen *et al.*, 2015). La sensibilité est donc plus élevée : 88,9 % dans l'étude de Doenges *et al.* (Doenges *et al.*, 2017). De nombreuses études montrent des spécificités également élevées et souvent proches de 100% (Felten et Hartmann, 2019).

Un chat est ainsi très probablement atteint de PIF si, en plus d'une présentation clinique et épidémiologique compatible, il présente une RT-PCR sur épanchement positive avec une charge virale élevée et que cet épanchement a des caractéristiques macroscopiques, biochimiques, et cytologiques qui coïncident avec la maladie.

Il faut toutefois garder à l'esprit que de récentes études ont mis en évidence la possible présence d'ARN de coronavirus félin dans des épanchements de chats non atteints de PIF,

notamment suite à des fuites vasculaires dans le cas d'inflammations par exemple (Felten et Hartmann, 2019).

c) RT-PCR sur les tissus

Le génome viral peut également être recherché dans les tissus suite à la réalisation de biopsies même si cela est moins souvent réalisé en pratique. Elles sont en effet associées à des procédures invasives (laparotomie, laparoscopie, endoscopie) et des analyses immunohistochimiques ou immunocytochimiques sont le plus souvent privilégiées lorsqu'elles sont réalisées.

La charge virale est élevée dans les tissus comportant des lésions de PIF. Les organes avec les charges virales les plus élevées seraient l'omentum, les nœuds lymphatiques mésentériques et la rate (Felten et Hartmann, 2019). Ils sont donc à privilégier pour la réalisation de RT-PCR. En revanche, les reins, le foie, les poumons, le myocarde, les nœuds lymphatiques poplités sembleraient contenir des charges virales peu élevées ou absentes (Pedersen *et al.*, 2015). Cependant la détection d'ARN viral dans les tissus n'est pas spécifique de la PIF car des chats non atteints de la maladie peuvent présenter des RT-PCR positives au coronavirus félins, d'autant plus dans les organes hémolymphatiques (Felten et Hartmann, 2019). Une étude évaluant les résultats de RT-PCR sur 260 tissus de 57 chats atteints de PIF et sur 258 tissus de 45 chats non atteints de PIF révèle des résultats positifs chez 90,4% des chats atteints de PIF et chez 7,8% des chats non atteints par la maladie (Barker *et al.*, 2017).

Les RT-PCR réalisées à partir de cytoponctions à l'aiguille fine constituent une alternative aux biopsies. Cette technique serait particulièrement intéressante dans les cas de PIF sèche (Tasker, 2021). Une étude menée sur la détection d'ARN de FCoV dans des cytoponctions de nœuds lymphatiques mésentériques de 20 chats atteints de PIF sèche montre une sensibilité de 90% et une spécificité de 96,1% (Dunbar *et al.*, 2019). De plus, une autre étude comparant les résultats RT-PCR de 20 chats obtenus par cytoponctions à l'aiguille fine et biopsies sur les mêmes organes (nœuds lymphatiques poplités et mésentériques, foie, rate, omentum et reins) montre des résultats similaires voire identiques pour ces deux techniques (Emmler *et al.*, 2020).

d) RT-PCR sur le LCS

Selon les diverses études menées à ce jour, les analyses RT-PCR sur le LCS auraient une spécificité de 100% (Felten et Hartmann, 2019). Mais bien qu'aucun faux-positif n'ait encore été rapporté à partir d'analyses sur le LCS, il semblerait possible que le FeCV puisse tout de même théoriquement franchir la barrière hémato-encéphalique. En effet, de nombreuses infections et maladies inflammatoires du système nerveux central peuvent fragiliser cette barrière par libération de cytokines, protéases etc. La sensibilité serait quant à elle de 41,2% (Doenges *et al.*, 2016) à 30 % (Felten *et al.*, 2021) chez les chats atteints de PIF. Lorsque les chats ont une forme nerveuse de PIF, la sensibilité atteint 85,7% (Doenges *et al.*, 2016) et 83,3% (Felten *et al.*, 2021). Cet examen semble donc être intéressant chez les chats présentant des signes neurologiques, un résultat positif étant très en faveur d'une PIF. Un résultat négatif ne permet cependant pas d'exclure la maladie.

e) RT-PCR sur l'humeur aqueuse

Très peu d'études se sont intéressées à la détection de génome viral dans l'humeur aqueuse. Une étude sur des prélèvements d'humeur aqueuse montre des résultats positifs chez 11 chats sur 31 atteints de PIF, et chez aucun des 27 chats contrôles (Sangl *et al.*, 2020). Ces

prélèvements ont été réalisés en post-mortem. Seuls 4 chats présentaient des signes d'uvéites et parmi eux, uniquement deux chats ont eu des résultats positifs à la RT-PCR. Dans cette étude la spécificité était de 100%, mais la sensibilité était faible à 35,5% (Sangl *et al.*, 2020).

f) RT-PCR sur les fèces

La détection de génome viral dans les fèces n'est pas une aide diagnostique pour la PIF. La RT-PCR sur fèces est essentiellement utilisée pour identifier les individus excréteurs de coronavirus félins FeCV, permettant par exemple de les isoler des collectivités félines et de limiter la circulation virale au sein des élevages (Tasker, 2021).

2.3) Recherche des mutations du gène de la protéine S par RT-PCR

Comme vu précédemment, lors de chaque cycle de réplication virale des FCoV, il survient des mutations, notamment au niveau du gène S, permettant le passage du biotype FECV au biotype FIPV et le changement de tropisme pour les macrophages (Felten *et al.*, 2017a). Plusieurs études se sont intéressées à des tests RT-PCR ciblant spécifiquement des mutations de ce gène afin de différencier le FeCV du FIPV dans les mêmes prélèvements que pour la RT-PCR classique et obtenir ainsi un test spécifique à 100% de la PIF. Une étude de Felten *et al.* s'intéresse à la détection des mutations M1058L et S1060A de la protéine S du FCoV, caractérisant le FIPV (Felten *et al.*, 2017a). Cette étude, menée sur des échantillons d'épanchements et de sérum/plasma de 63 chats dont 38 chats atteints de PIF et 25 chats contrôles, révèle une spécificité de 95,8% dans l'épanchement. Vingt-cinq chats sur 59 sont positifs au pathotype FIPV pour l'épanchement, 23 pour la mutation M1058L. Cependant, parmi eux, un des chats du groupe contrôle présente aussi le pathotype FIPV (M1058L) dans son épanchement. Ce résultat positif s'expliquerait par le fait que ces deux mutations seraient en réalité des marqueurs de la dissémination systémique du coronavirus et non des marqueurs spécifiques de la PIF, et pourraient donc être retrouvés chez des chats infectés par le FeCV. Ce résultat pourrait également être un vrai faux-positif lié à des erreurs de méthodologie ou alors le chat du groupe contrôle présentait un stade très précoce de la PIF. Cette même étude montre une sensibilité modérée à 68,6% dans l'épanchement (Felten *et al.*, 2017a), ce qui est plus faible que pour les RT-PCR classiques. La VPN est de 67,6% et la VPP de 96%. La sensibilité sur le sérum/plasma était de 0% (Felten *et al.*, 2017a), la virémie est souvent trop faible.

Une autre étude montre qu'une RT-PCR détectant les mutations permet uniquement d'augmenter modérément la spécificité pour les tissus par rapport à la RT-PCR classique (de 92,6 à 94,6%), et ne change pas la spécificité pour les liquides biologiques (épanchement, LCS, humeur aqueuse) qui reste à 97,9 % pour les deux techniques (Barker *et al.*, 2017). En revanche, la sensibilité diminue significativement de 89,8% à 80,9% dans les tissus et de 78,4% à 60% dans les liquides biologiques (Barker *et al.*, 2017).

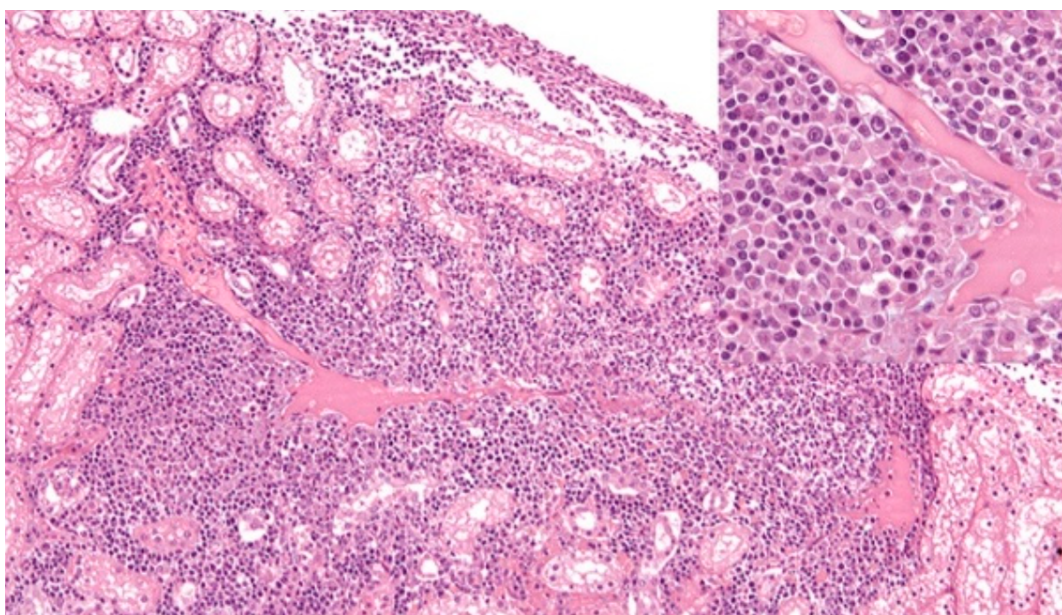
Finalement cette technique peut s'avérer utile pour renforcer une hypothèse de PIF, mais ne permet en aucun cas de confirmer ou exclure la maladie.

2.4) Histologie conventionnelle

Un examen histopathologique des lésions de PIF peut être réalisé sur des biopsies du vivant de l'animal ou sur des nécropsies en post-mortem. Les biopsies peuvent être écho-guidées, ou effectuées par laparotomie ou laparoscopies. Il s'agit d'un examen invasif du vivant de l'animal, et cela n'est pas toujours réalisable en pratique lorsque le chat est déjà trop affaibli par la maladie.

Les prélèvements à favoriser sont les reins, la rate, le foie, le mésentère et les ganglions mésentériques (Le Poder, 2005). Les lésions caractéristiques de PIF recherchées sont des lésions de vascularite et de périvascularite avec des lésions d'inflammation pyogranulomateuse à nécrosante centrée sur les vaisseaux, des lésions d'inflammation fibrineuse et/ou nécrosante des séreuses, des lésions d'hyperplasie mésothéliale (Le Poder, 2005). Des infiltrats lymphocytaires et plasmocytaires peuvent également être retrouvés dans des sites spécifiques en formant par exemple des infiltrats en forme de bande dans les séreuses, ou des infiltrats périvasculaires dans les méninges et système nerveux central (Stranieri *et al.*, 2020). Dans les tissus lymphoïdes des chats atteints de PIF, une déplétion lymphoïde est souvent observée due à l'apoptose (Hartmann, 2005). La figure 33 illustre un exemple de lésions observable à l'histologie.

Figure 33 : Néphrite interstitielle chronique avec une infiltration périvascularaire modérée de macrophages et de lymphocytes à l'analyse histopathologique d'une biopsie d'un chat atteint de PIF (Stranieri *et al.*, 2020)



L'examen histologique a une spécificité et une VPP de 100% pour l'intestin grêle et le gros intestin tandis que pour les autres organes, la spécificité varie de 90 à 92% sauf pour les reins où la spécificité serait de 83,3% (Stranieri *et al.*, 2020). En revanche la sensibilité de cet examen est faible et varie de 41,7% à 64,3 % en fonction des organes, sauf pour les poumons où la sensibilité est un peu plus élevée et est de 76,9% (Stranieri *et al.*, 2020).

Finalement, cet examen permet uniquement de suspecter une PIF et ne permet pas de confirmer la maladie avec certitude.

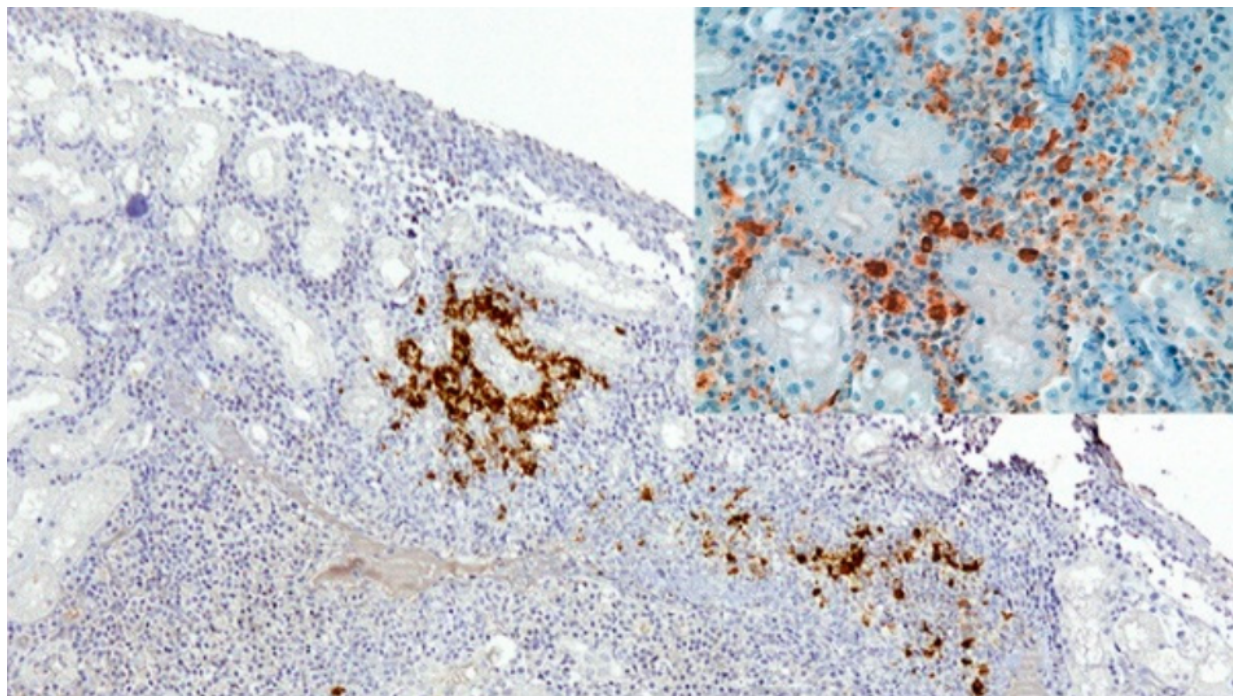
3) Les outils diagnostiques de confirmation de la PIF : immunohistochimie, immunocytochimie et immunofluorescence

3.1) Immunohistochimie

Actuellement l'examen complémentaire ante-mortem de référence, défini comme le « gold standard » pour le diagnostic de la PIF, est la détection des antigènes du coronavirus félin au sein des macrophages par immunohistochimie sur biopsies (Tasker, 2021). Cette technique repose sur la liaison d'anticorps hautement spécifiques du FCoV avec les antigènes présents dans les macrophages ensuite visualisable par un changement de couleur résultant de réactions enzymatiques (Tasker, 2021). Les lésions contenant une majorité de macrophages sont

recherchées pour identifier les antigènes intramacrophagiques. Cela reflète le tropisme modifié du virus. La figure 34 montre un exemple de lésion dont les antigènes sont mis en évidence par immunohistochimie.

Figure 34 : Immunohistochimie d'une lésion de néphrite interstitielle chronique d'un chat atteint de PIF, coloration à l'hématoxyline-éosine (Stranieri *et al.*, 2020)



Présence de nombreux macrophages immunomarqués mettant en évidence des antigènes du FCoV.

Il a été admis depuis longtemps que seul le FIPV était capable de se répliquer dans les monocytes et macrophages et ce suffisamment pour être détecté par des méthodes immunologiques (Addie *et al.*, 2009). Mais cette affirmation ne fait plus consensus et la spécificité de cet examen est aujourd'hui remise en question par plusieurs auteurs car l'immunomarquage peut être positif chez des chats non atteints de PIF : quelques chats infectés par le FeCV peuvent avoir des antigènes au sein des macrophages présents dans les ganglions drainant le tube digestif (Felten et Hartmann, 2019). Il faudrait donc idéalement rechercher les antigènes intramacrophagiques à distance du tube digestif.

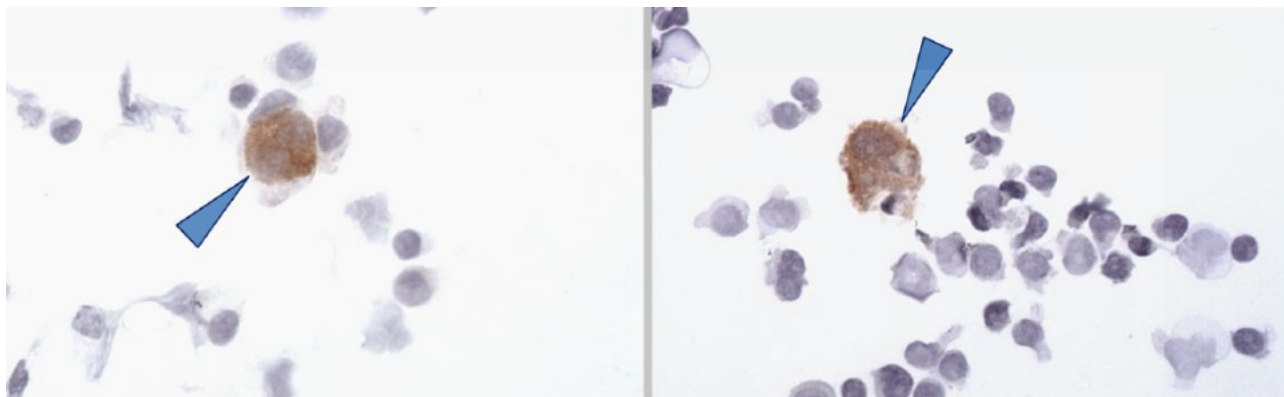
La spécificité et la VPP de l'immunohistochimie sont de 100% dans tous les tissus (Stranieri *et al.*, 2020). En revanche la sensibilité et la VPN sont moins élevées et varient respectivement de 46,2 à 76.9% et de 63,2 à 80% selon les organes (Stranieri *et al.*, 2020). Cette sensibilité imparfaite peut s'expliquer par une charge virale variable suivant les lésions et également par un degré d'infiltration macrophagique par les antigènes variable (Tasker, 2021). Ainsi, lorsque l'immunohistochimie est négative, cela ne permet pas d'exclure une hypothèse de PIF. Si jamais le résultat négatif est inattendu, il pourrait être intéressant de récupérer et analyser d'autres fragments de biopsies.

3.2) Immunocytochimie et immunofluorescence

L'immunomarquage des antigènes du FCoV peut également être réalisé sur des prélèvements cytologiques comme le liquide d'épanchement, le LCS, des cytoponctions d'organes

à l'aiguille fine ou l'humeur aqueuse à l'aide des techniques d'immunocytochimie ou immunofluorescence (Tasker, 2021). Les antigènes sont détectés par des anticorps spécifiques conjugués à des enzymes ou des fluorochromes respectivement (Tasker, 2021). La figure 35 montre des exemples de résultats immunocytochimiques positifs.

Figure 35 : Macrophages positifs à l'immunocytochimie (têtes de flèches) d'un épanchement abdominal (à gauche) et pleural (à droite) de chats atteints de PIF (Felten *et al.*, 2017b)



La sensibilité de cet examen sur le liquide d'épanchement varie de 57 à 100% en fonction des études (Tasker, 2021). Lorsque l'épanchement est pauvre en cellules et/ou que les antigènes sont masqués par les anticorps de l'individu, des faux négatifs peuvent être observés (Tasker, 2021). Bien que cet examen soit considéré comme très spécifique sur du liquide d'épanchement, au moins deux études ont montré des résultats faussement positifs chez des chats indemnes de PIF mais présentant des insuffisances cardiaques congestives ou des néoplasies, remettant en question la spécificité (Litster *et al.*, 2013 ; Felten *et al.*, 2017b). Ce manque de spécificité pourrait être dû à des erreurs de méthodologie car aucune de ces deux études n'incluait de contrôles négatifs (Tasker, 2021). L'étude de Felten *et al.*, met en évidence une spécificité de seulement 72,4%, une sensibilité de 85,2%, une VPP de 74,2% et un VPN de 84% (Felten *et al.*, 2017b). L'immunocytochimie sur épanchement ne peut pas être utilisée pour confirmer une suspicion de PIF.

Il est également possible de détecter des antigènes de FCoV dans le LCS de chats atteints de PIF, qu'ils présentent des signes neurologiques ou non (Ives *et al.*, 2013 ; Gruendl *et al.*, 2017). L'étude de Gruendl *et al.* évalue l'utilisation de l'immunocytochimie sur le LCS récupéré en post-mortem de chats atteints et non atteints de PIF avec ou sans signes neurologiques. Les résultats de l'immunocytochimie sont positifs chez 17 chats sur 20 atteints de PIF mais aussi chez 3 chats sur 18 chats non atteints de PIF mais présentant respectivement un lymphome médiastinal, une méningo-encéphalite lymphocytaire et une angiopathie hypertensive avec hémorragie cérébrale (Gruendl *et al.*, 2017). Cela témoigne ainsi d'un défaut de spécificité de ce test sur le LCS. De plus, cet examen est uniquement réalisable si le LCS contient des cellules (Tasker, 2021). Le plus souvent, lors de résultats positifs, la cytologie est pyogranulomateuse (Felten *et al.*, 2021). Peu d'études sont actuellement disponibles, il serait intéressant d'évaluer les performances de l'immunocytochimie sur LCS avec un plus grand nombre de chats et avec des prélèvements ante-mortem.

Enfin, l'humeur aqueuse peut aussi être utilisée comme prélèvement pour l'immunomarquage d'antigènes du coronavirus félin. Une étude de 2017 a étudié l'humeur

aqueuse de 26 chats atteints de PIF confirmés par immunohistochimie et 12 chats contrôles présentant d'autres maladies, directement après leur euthanasie (Felten *et al.*, 2018). L'immunocytochimie était positive chez 16 chats sur 25 atteints de PIF mais aussi chez 2 chats contrôles sur 11 atteints respectivement d'un lymphome et d'un adénocarcinome pulmonaire (Felten *et al.*, 2018). Ces derniers ne présentaient toutefois pas d'inflammation pyogranulomateuse caractéristique de la PIF à la cytologie (Felten *et al.*, 2018). La sensibilité et la spécificité de cet examen dans cette étude sont respectivement de 64% et 81,8% (Felten *et al.*, 2018). Une autre étude décrit des résultats similaires avec une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 80% (Sangl *et al.*, 2020). Comme pour les prélèvements de LCS, d'autres études sont attendues avec des prélèvements ante-mortem d'humeur aqueuse afin d'évaluer l'utilité réelle de ce test dans le diagnostic de la PIF.

Finalement, le diagnostic ante-mortem de certitude de la PIF est difficile à établir car les tests sont souvent peu sensibles et peu spécifiques. Le diagnostic ne peut pas reposer sur un seul test ou examen complémentaire. Il est en effet indispensable de toujours prendre en compte le signalement, l'anamnèse, les commémoratifs, et les signes cliniques en parallèle des examens réalisés sur les chats suspectés de PIF.

II. Etude clinique de la COVID-19

Le SARS-CoV-2, qui a émergé fin 2019, est un coronavirus hautement transmissible et pathogène à l'origine de la pandémie actuelle de maladie respiratoire aiguë appelée en anglais « *coronavirus disease 2019* » et mondialement dénommée COVID-19. L'apparition de ce virus représente un défi mondial sans précédent en menaçant la santé humaine et la sécurité publique. Cette pandémie a ainsi entraîné la naissance d'une importante collaboration entre les différents domaines de santé (médecine humaine et médecine vétérinaire) et de recherche (notamment en santé animale) pour parer à son expansion et aggravation. Cette approche dite « One Health » permet une accélération des progrès dans le combat contre la maladie.

Bien que nous soyons toujours au cœur de la crise sanitaire de COVID-19 et que les recherches soient toujours activement en cours, cette partie a pour objectif d'exposer les principales caractéristiques épidémiologiques et cliniques connues à ce jour, ainsi que les différentes méthodes diagnostiques utilisées jusqu'à présent.

A) Epidémiologie

1) Epidémiologie descriptive

1.1) Espèces sensibles

Les humains sont la principale espèce sensible au SARS-CoV-2. Tous les âges sont concernés et l'âge médian d'infection serait autour de 50 ans (Hu *et al.*, 2021).

Cependant, la possibilité d'infection des animaux de compagnie ou des animaux sauvages par le SARS-CoV-2 a suscité un grand intérêt des chercheurs et du public. La grande proximité existant entre les Hommes et certaines espèces animales interroge sur la possibilité d'une transmission du virus SARS-CoV-2 d'humains aux animaux et inversement. Par ailleurs une

importante préoccupation est apparue concernant l'établissement de réservoirs permanents chez les animaux, particulièrement dans le domaine de l'élevage où il existe un contact rapproché entre, parfois, une importante densité animale, et l'humain.

Une étude de Shi *et al.* montre que le SARS-CoV-2 se réplique efficacement au sein de l'appareil respiratoire des chats et dans l'appareil respiratoire supérieur des furets, après une inoculation intranasale du virus (Shi *et al.*, 2020). Les chats infectés seraient même capables de transmettre le virus à des chats sains par voie respiratoire (Shi *et al.*, 2020). En revanche, les chiens seraient peu sensibles au SARS-CoV-2, seuls deux chiens de l'étude ont présenté une séroconversion. Aucun ARN viral ou anticorps n'a été mis en évidence chez les cochons, les poules et les canards de cette même étude : ils ne seraient donc pas sensibles au SARS-CoV-2 (Shi *et al.*, 2020). Par ailleurs, une autre étude a mis en évidence des infections naturelles au SARS-CoV-2 chez deux chiens dont les propriétaires étaient atteints de COVID-19 à Hong Kong, mais ces chiens étaient asymptomatiques (Sit *et al.*, 2020).

Il est ensuite bien connu que le bétail peut être infecté par une large variété de coronavirus (Decaro et Lorusso, 2020). Cependant seule une étude a montré l'infection expérimentale de deux bovins sur six au SARS-CoV-2 (Ulrich *et al.*, 2020). Cette même étude n'a pas montré de transmission du virus aux bovins naïfs. Il n'existe pour l'instant aucun cas rapporté d'humain transmettant naturellement le virus au bétail. De même, il n'existe pour l'instant pas de cas de COVID-19 chez les moutons, chevaux, ânes, chameaux ou lamas (Prince *et al.*, 2021).

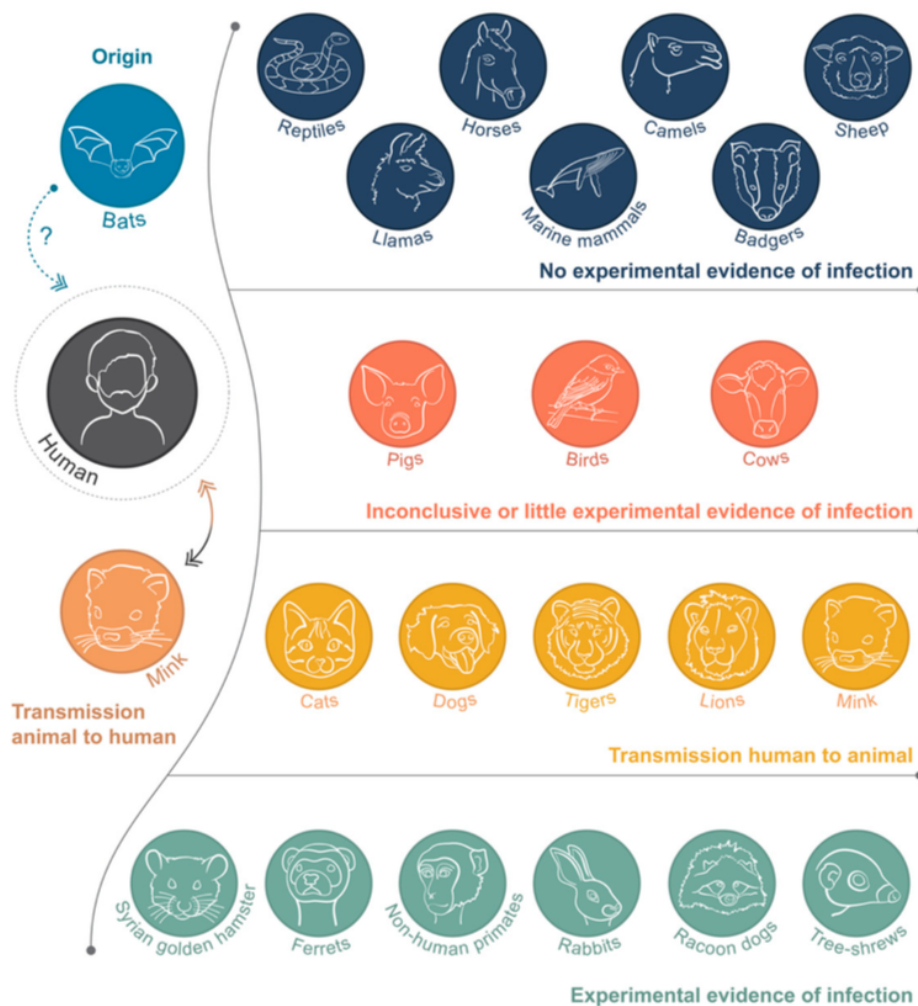
La sensibilité des visons a également été documentée par une équipe néerlandaise en avril et mai 2020 (Oreshkova *et al.*, 2020). Les visons de deux fermes localisées aux Pays-Bas ont présenté des signes respiratoires modérés à sévères ainsi qu'une mortalité accrue, alertant rapidement les travailleurs présents sur place. Les prélèvements effectués sur ces animaux ont mis en évidence de l'ARN de SARS-CoV-2 et des lésions de pneumonie interstitielle (Oreshkova *et al.*, 2020). La transmission aérienne entre les visons par la circulation de poussières et gouttelettes porteuses du virus a été confirmée, et l'hypothèse de l'infection initiale par un travailleur atteint de COVID-19 est privilégiée (Oreshkova *et al.*, 2020). Ces mêmes événements ont ensuite été observés dans de nombreux autres élevages au sein du territoire mais aussi dans de nombreux autres pays entraînant l'euthanasie de l'ensemble des cheptels (Prince *et al.*, 2021).

La transmission du virus des humains à des tigres, et lions en captivité a également été observée et les primates sembleraient aussi être de bons candidats à l'infection (Mobasheri, 2020 ; Gollakner et Capua, 2020). Aucun cas d'animal vivant à l'état sauvage n'a encore été rapporté.

La transmission de l'ensemble de ces animaux aux humains n'a pas été démontrée.

Il faut garder en tête que la COVID-19 est une maladie évoluant rapidement et présentant le potentiel d'utiliser de nouveaux réservoirs. La figure 36 résume les connaissances actuelles sur les différentes espèces sensibles au SARS-CoV-2.

Figure 36 : Diagramme représentant l'état des connaissances actuelles sur les infections et transmissions du SARS-CoV-2 aux animaux et la relation aux infections humaines (Prince *et al.*, 2021)



1.2) Prévalence et répartition

La COVID-19 est définie comme pandémie par l'OMS depuis mars 2020. Dès juin 2020, plus de 7 millions de cas sont confirmés dans le monde avec plus de 400 000 décès : le SARS-CoV-2 est retrouvé dans plus de 200 pays (Chams *et al.*, 2020). En comparaison, la pandémie de SARS-CoV s'est étendue dans 12 pays, 8096 cas ont été confirmés et 774 décès ont été rapportés entre 2002 et 2003 ; la pandémie de MERS-CoV a touché 27 pays et 2494 cas ont été confirmés avec 858 morts au total (Chams *et al.*, 2020). Le taux de létalité, défini comme le rapport entre le nombre de décès confirmés et le nombre de cas confirmés semble cependant plus faible pour le SARS-CoV-2 que pour le SARS-CoV et le MERS-CoV. Ce taux semble varier selon les pays, ce qui est probablement directement imputable aux variations démographiques (Chams *et al.*, 2020).

A l'heure actuelle, les nombres de cas et de décès continuent de croître partout dans le monde de façon plus ou moins importante en suivant des phénomènes de « vagues » épidémiques.

1.3) Facteurs de risques

Plusieurs facteurs seraient impliqués dans les formes les plus graves de COVID-19.

a) Age

L'âge médian d'infection serait de 47 à 56 ans selon les études (Umakanthan *et al.*, 2020 ; Guan *et al.*, 2020b). L'étude de Wu *et al.* montre que sur 44 672 cas confirmés de COVID-19 à Wuhan, 87% des patients avaient entre 30 et 79 ans, 3% avaient plus de 80 ans et seulement 1% avaient entre 10 et 19 ans (Wu et McGoogan, 2020).

De nombreuses études montrent que la sévérité de la maladie et le nombre de décès augmentent avec l'âge. Un âge élevé est un facteur de risque associé à un mauvais pronostic et à la mort (Zhou *et al.*, 2020). L'âge moyen de décès des patients souffrant de COVID-19 est de 81 ans d'après l'institut national de la santé en Italie, et en Chine le taux de létalité augmente avec l'âge et est supérieur à 18% pour les patients de plus de 80 ans (Umakanthan *et al.*, 2020). L'étude de Guan *et al.* a montré que les individus présentant des formes sévères de COVID-19 étaient plus âgés de 7 ans en moyenne par rapport aux patients qui présentaient des formes modérées de la maladie (Guan *et al.*, 2020b). La population âgée représenterait 10 à 12% du taux de mortalité (Peron et Nakaya, 2020). Les personnes âgées sont en effet plus exposées à des maladies chroniques sous-jacentes et sont souvent immunodéprimées car les taux de cytokines inflammatoires sont plus élevés chez ces individus. Ces syndromes hyper-inflammatoires et « orages cytokiniques » sont activés par les infections virales et aggravent le pronostic des patients (Umakanthan *et al.*, 2020 ; Tay *et al.*, 2020). Les enfants seraient moins atteints par la COVID-19 car ils présentent des niveaux moindres de cytokines inflammatoires dans leurs corps, ils ont moins été exposés à des virus au préalable et ils ont généralement un taux d'anticorps plus élevé (Umakanthan *et al.*, 2020).

b) Sexe

Le rôle du facteur sexe dans la sévérité des signes cliniques de la COVID-19 est encore incertain. Diverses études semblent montrer que les cas confirmés de COVID-19 sont plus souvent des hommes que des femmes (Zhou *et al.*, 2020 ; Guan *et al.*, 2020b ; Goyal *et al.*, 2020). Le taux de mortalité serait également plus élevé chez les hommes (Tay *et al.*, 2020). Sachant que le gène codant pour le récepteur membranaire ACE2 se situe sur le chromosome X, il se pourrait qu'il existe des allèles conférant une résistance à la COVID-19, ce qui pourrait expliquer un taux de mortalité moins élevé chez les femmes (Tay *et al.*, 2020). De plus, la protection immunitaire et la gravité de la maladie pourraient être influencées par l'action des hormones sexuelles. En effet, les œstrogènes et la testostérone ne présentent pas les mêmes fonctions immunomodulatrices (Tay *et al.*, 2020).

c) Mode de vie

Il a rapidement été remarqué que les professions en contact rapproché avec les malades étaient plus à risque de contracter le SARS-CoV-2. Les médecins, infirmiers, urgentistes, anesthésistes sont particulièrement exposés aux aérosols, notamment lors d'intubations endotrachéales, lors des traitements par nébulisation, etc. (Ludwig et Zarbock, 2020). Le personnel de santé a ainsi un taux d'infection plus élevé que la population normale (Wu et McGoogan, 2020).

De même, les professions et activités en milieu confiné peuvent rapidement être le lieu d'une propagation massive et rapide de la maladie : plusieurs exemples sont rapportés au sein de prisons, d'abattoirs, d'établissements d'hébergement pour personnes âgées, ou lors de concerts et autres grands rassemblements.

d) Maladies concomitantes

De nombreuses études s'accordent à dire que les comorbidités aggravent les formes de COVID-19. Il est en effet plus fréquent d'observer la présence de maladies concomitantes chez les patients atteints de formes graves de COVID-19 que chez les patients atteints de formes non-sévères : 38,7% contre 21% dans une étude (Guan *et al.*, 2020b). Une autre étude menée à Wuhan en Chine a montré que sur 191 cas confirmés, la comorbidité la plus fréquemment signalée était l'hypertension, avec 30 % des cas, puis le diabète avec 19% des cas, les maladies coronariennes avec 8 % des cas et enfin les maladies pulmonaires obstructives chroniques avec 3 % des cas (Zhou *et al.*, 2020). D'après les données des centres pour la prévention et le contrôle des maladies aux Etats-Unis, le diabète sucré (10,9 % des cas), les maladies pulmonaires chroniques (9,2 % des cas), les maladies cardiovasculaires (9 % des cas), les conditions entraînant une immunodépression (3,7% des cas) et les maladies rénales chroniques (3% des cas), sont les principales comorbidités rapportées (CDC COVID-19 Response Team, 2020). Les fumeurs et anciens fumeurs semblent aussi favoriser le développement de formes plus graves de COVID-19 (CDC COVID-19 Response Team, 2020). Dans une étude New-Yorkaise, l'obésité est également un important facteur de risque et représente 41,7 % des personnes hospitalisées, juste après les personnes hypertendues et devant les personnes atteintes de diabète (Richardson *et al.*, 2020). Les personnes obèses finissent plus souvent intubées en soins intensifs (Chams *et al.*, 2020).

2) Epidémiologie analytique

D'après l'OMS, la transmission du SARS-CoV-2 est surtout horizontale par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires en suspension ou par contact indirect (illustration en figure 37).

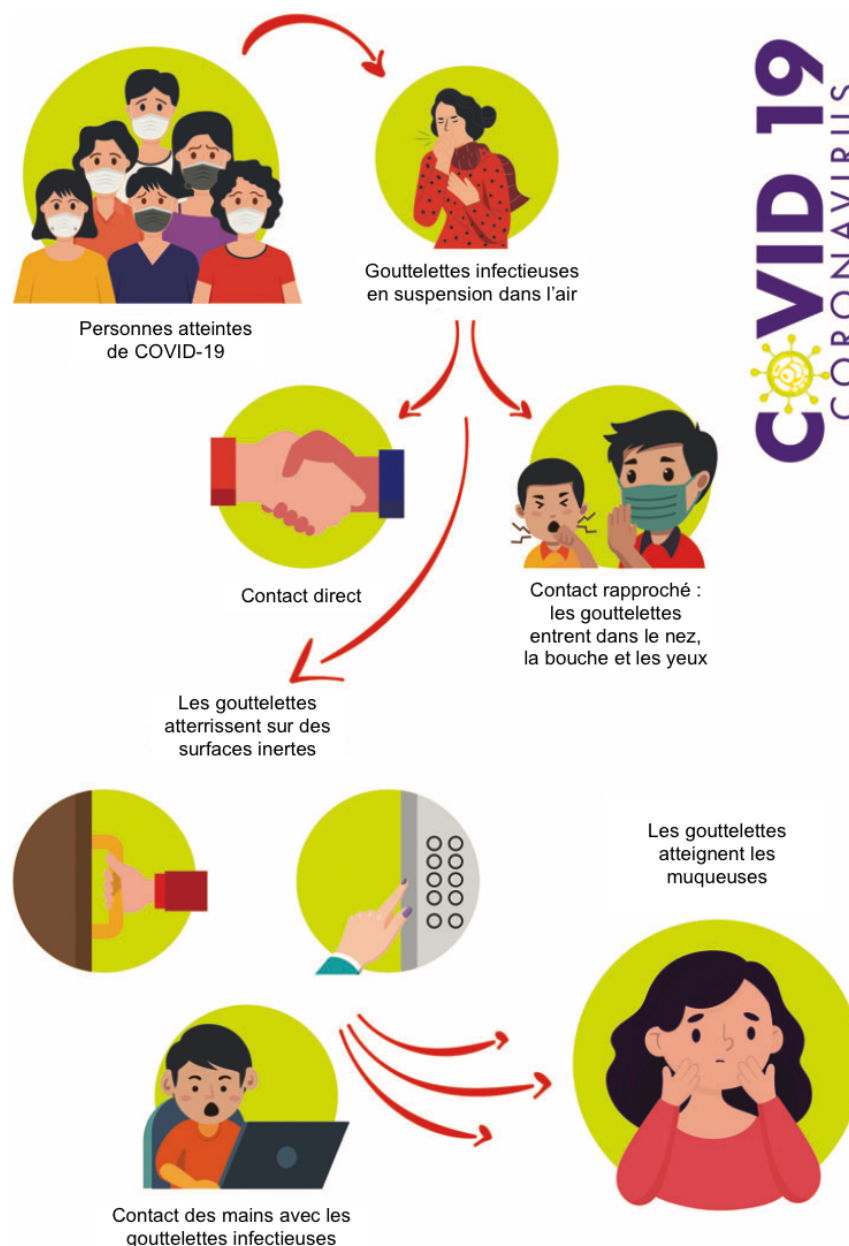
Lorsque des individus manifestent des symptômes respiratoires, les éternuements et la toux entraînent la projection de gouttelettes infectieuses exposant l'entourage au virus. Les personnes se trouvant dans un rayon d'un mètre ont plus de risques de recevoir des particules virales directement au contact de leurs muqueuses buccales, nasales et oculaires (Chams *et al.*, 2020). La transmission peut également avoir lieu par contact indirect via des fomites, c'est-à-dire des objets inertes vecteurs de l'agent infectieux tels que les objets ou surfaces situés dans l'environnement de l'individu infecté (Chams *et al.*, 2020). Le virus peut survivre sur ces surfaces pendant plusieurs jours (Hu *et al.*, 2021). Une transmission aérienne est possible lors de procédures générant des aérosols, par exemple les intubations endotrachéales, les réanimations cardiorespiratoires, l'administration de traitements par nébulisation, etc. (Chams *et al.*, 2020). La transmission transplacentaire du virus à des fœtus est très rare, un cas isolé a été rapporté dans une étude : la mère avait été infectée au cours de son 3^{ème} semestre de grossesse (Vivanti *et al.*, 2020 ; H. Chen *et al.*, 2020).

L'excrétion virale a lieu à partir des voies respiratoires, de la salive, des fèces, et de l'urine (Umakanthan *et al.*, 2020). La charge virale est également plus importante et de plus longue durée chez des patients atteints de formes sévères de COVID-19 (Liu *et al.*, 2020).

Concernant l'infectiosité du virus, le nombre de reproduction de base, R_0 , du SARS-CoV-2 est défini comme le nombre moyen de nouveaux cas de COVID-19 qu'une seule personne infectée et contagieuse va générer en moyenne. Le R_0 du SARS-CoV-2 serait compris entre 2,2 et 2,7 dans les premiers stades de l'épidémie en Chine (Chams *et al.*, 2020). Ce nombre est variable

et peut notamment dépendre des différents variants circulant et des mesures préventives mises en place.

Figure 37 : Mode de transmission de la COVID-19 (Umakanthan et al., 2020)



B) Présentations cliniques de la COVID-19

1) Signes cliniques chez l'Homme

Le temps d'incubation de la COVID-19 varierait entre 1 et 14 jours, et serait plus communément autour de 5 jours (Mohamadian et al., 2021 ; Hu et al., 2021). Les individus infectés par le SARS-CoV-2 présentent en moyenne des symptômes sur une durée de 11,5 jours (Liu et al., 2020). La durée de ces symptômes serait étroitement liée à l'âge et au système immunitaire des patients. La charge virale atteindrait un pic 5 à 6 jours après l'apparition des symptômes et lors de cas sévères, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) apparaîtrait généralement 8 à 9 jours après le début des symptômes (Tay et al., 2020).

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont : de la fièvre, de la toux sèche et de la fatigue. Les symptômes les moins courants sont la production d'expectorations, les maux de tête, l'hémoptysie, la diarrhée, l'anorexie, les maux de gorge, les douleurs thoraciques, les frissons, la nausée, les vomissements (Hu *et al.*, 2021). Une étude menée sur 1099 cas confirmés de COVID-19 en Chine a mis en évidence de la fièvre dans 88,7% des cas, de la toux dans 67,8% des cas, de l'abattement dans 38,1% des cas, la production d'expectorations dans 33,4% des cas, de l'essoufflement dans 18,6 % des cas, des maux de gorge dans 13,9 % des cas et des maux de tête dans 13,6 % des cas (Guan *et al.*, 2020b). Dans cette même étude, les symptômes gastrointestinaux étaient plus rares : seuls 5% des cas présentaient des vomissements et 3,8 % des cas présentaient de la diarrhée. Cependant d'autres études indiquent que les signes gastrointestinaux (vomissements, diarrhées, anorexie) surviennent dans presque 40% des cas de COVID-19, et 10 % de ces individus n'ont pas de fièvre ou infection des voies respiratoires rapportées (Mohamadian *et al.*, 2021). Le tableau 4 résume la fréquence des symptômes de COVID-19.

Dans un rapport de 72 314 cas confirmés de COVID-19 en Chine, 81 % des cas étaient décrits comme modérés (pneumonie modérée ou absence de pneumonie), les cas sévères (dyspnée avec $FR \geq 30/min$, $SaO_2 \leq 93\%$, rapport entre la pression partielle d'oxygène et la fraction d'oxygène inspiré < 300 , et/ou le développement d'infiltrats pulmonaires diffus concernant plus de 50% des poumons en 24-48h), nécessitant une assistance respiratoire en unité de soins intensifs, représentaient 14% des cas, et 5% étaient critiques, c'est-à-dire que les patients souffraient d'insuffisance respiratoire, de choc septique et/ou de défaillance multi-organique (Wu et McGoogan, 2020 ; Hu *et al.*, 2021). Dans cette même étude, 2,3 % des patients sont décédés dans le temps médian de 16 jours après le début des symptômes (Wu et McGoogan, 2020). Le risque de lésions graves augmente avec l'âge des patients. La figure 38 résume les caractéristiques cliniques de la COVID-19.

Tableau 4 : Signes cliniques les plus fréquents lors de COVID-19 d'après une étude chinoise sur 1099 cas confirmés (Guan *et al.*, 2020b)

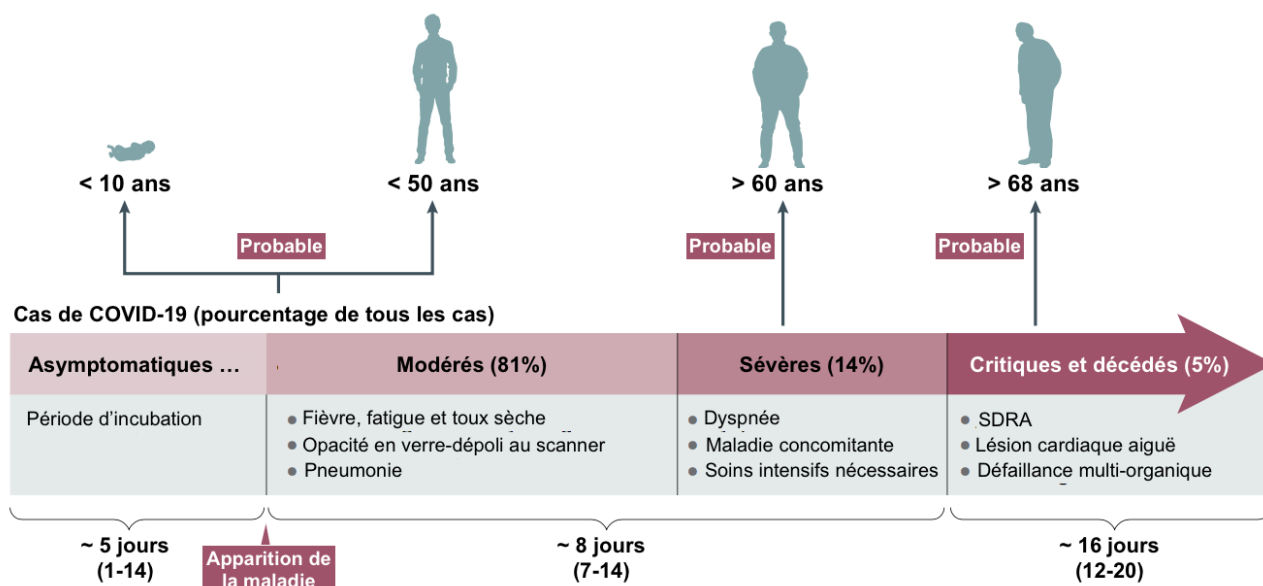
Symptômes	Pourcentage (%)
Fièvre	88,7
Toux	67,8
Fatigue	38,1
Expectorations	33,7
Essoufflement	18,7
Myalgies et douleurs articulaires	14,9
Maux de gorge	13,9
Maux de tête	13,6
Frissons	11,5
Nausées ou vomissements	5
Congestion nasale	4,8
Diarrhée	3,8

La COVID-19 augmenterait également le risque de thrombose veineuse notamment avec la possibilité d'embolie pulmonaire, la qualifiant ainsi de maladie hypercoagulable (Danzi *et al.*, 2020). Des symptômes neurologiques peuvent aussi survenir tels que de l'abattement, de l'étourdissement, des troubles de la conscience, des AVC ischémiques et hémorragiques et des lésions musculaires (Mohamadian *et al.*, 2021). Dans une étude, les symptômes neurologiques représentaient 36,4% des cas et étaient surtout retrouvés dans les cas sévères de COVID-19 (Mao *et al.*, 2020). Il existe également des symptômes extrapulmonaires avec des manifestations cutanées et oculaires. Une étude initiale italienne menée sur 88 patients a mis en évidence des manifestations cutanées dans 20,4 % des cas, sans corrélation avec la sévérité de la maladie, se manifestant par des éruptions érythémateuses, une urticaire généralisée, ou des vésicules similaires à celles retrouvées lors de varicelle (Recalcati, 2020). Les démangeaisons étaient généralement faibles ou absentes et les lésions guérissaient en quelques jours.

L'anosmie et la dysgueusie sont également rapportées chez les individus infectés par le SARS-CoV-2 et ces signes apparaissent généralement avant les autres symptômes (Giacomelli *et al.*, 2020). Il existe aussi un certain nombre, non connu, de porteurs asymptomatiques du virus. Il semblerait que cela concerne surtout les jeunes patients âgés de 18 à 29 ans (Chams *et al.*, 2020). Une étude a estimé la proportion de personnes asymptomatiques à bord d'un bateau de croisière japonais : le 5 février 2020, le bateau de croisière « Diamond Princess » qui transportait 3711 personnes à son bord a dû subir une quarantaine de deux semaines suite à la détection

d'une personne positive au SARS-CoV-2. Le 20 février 634 personnes étaient positives, et la proportion de personnes asymptomatiques était estimée à 17,9% (Mizumoto *et al.*, 2020).

Figure 38 : Caractéristiques cliniques de la COVID-19 (Hu *et al.*, 2021)



2) Complications de la COVID-19 chez l'Homme

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) constitue une des principales complications lors d'infection par le SARS-CoV-2. Le SDRA est caractérisé par des difficultés respiratoires et un faible taux d'oxygène dans le sang (Tay *et al.*, 2020). Cela peut mener à des cas d'insuffisance respiratoire, cause principale de décès lors de COVID-19, soit environ 70% des morts dans une étude (Zhang *et al.*, 2020). Le SDRA peut être responsable d'infections bactériennes et fongiques secondaires (Tay *et al.*, 2020). L'ensemble de ces événements entraîne une importante libération de cytokines par le système immunitaire, à l'origine de « l'orage cytokinique » et des symptômes de sepsis responsables de 28% des décès dans l'étude de Zhang *et al.*. Cela entraîne des défaillances multi-organiques notamment des systèmes cardiaque, hépatique et rénal.

Selon les études, les fréquences de ces complications varient grandement. Les principales complications restent le SDRA, le sepsis et l'insuffisance respiratoire, mais sont aussi retrouvés chez des patients sévèrement atteints de COVID-19 des insuffisances et arythmies cardiaques, des lésions cardiaques aiguës, des chocs septiques (Chams *et al.*, 2020). Lors de défaillance multi-organiques et notamment lors d'atteinte des systèmes circulatoire et digestif, le choc septique devient probable, et le risque de mortalité augmente alors grandement. Les complications cardiaques telles que le développement ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive, les infarctus cardiaques, les arythmies ou encore les arrêts cardiaques semblent être plus fréquemment rapportés chez les patients présentant une pneumonie (Zhou *et al.*, 2020). L'acidose métabolique est également une complication de l'infection au SARS-CoV-2 (Mohamadian *et al.*, 2021).

Dans les cas graves de COVID-19, un état d'hypercoagulabilité peut entre autre être stimulé par un dysfonctionnement des cellules épithéliales des vaisseaux ou une augmentation de la viscosité sanguine liée à l'hypoxie (Chams *et al.*, 2020). Cela peut être à l'origine d'une

thromboembolie veineuse aiguë. Une étude néerlandaise estime les complications thrombotiques à 31% des cas et la thromboembolie pulmonaire serait la plus fréquente de ces complications (Klok *et al.*, 2020).

3) Signes cliniques chez les animaux

La majorité des animaux infectés par le SARS-CoV-2 sont asymptomatiques. Cependant, quelques uns d'entre eux peuvent développer des signes digestifs, oculaires, respiratoires et/ou cardiaques (Chetboul *et al.*, 2021). Les animaux peuvent être présentés avec des troubles respiratoires plus ou moins sévères (rhinites, toux, éternuements, plus rarement une détresse respiratoire) ; ils peuvent aussi présenter du jetage nasal et/ou oculaire, des conjonctivites, de la diarrhée, de l'abattement, dysorexie... (Segalés *et al.*, 2020 ; McAloose *et al.*, 2020 ; Klaus *et al.*, 2021 ; Hosie *et al.*, 2021). Des cas de myocardites ont également été mis en évidence chez un chat positif au SARS-CoV-2 en France et sur trois chats et deux chiens positifs au virus au Royaume-Uni, sans antécédant de maladie cardiaque (Chetboul *et al.*, 2021). Le développement d'une myocardite est probablement lié à divers mécanismes physiopathologiques induits par la maladie tels que des thromboses microvasculaires coronariennes, des insuffisances respiratoires et hypoxémie avec lésions myocardiques ischémiques secondaires, des hyperinflammations et orages cytokiniques, interférences avec les récepteurs ACE2 et le système rénine-angiotensine - aldostérone etc., comme cela est rapporté chez les humains (Chetboul *et al.*, 2021).

Nous disposons pour l'instant d'encore trop peu de recul sur les signes cliniques que peuvent présenter les animaux domestiques et sauvages car les cas symptomatiques sont ponctuels et peu présents dans la littérature.

C) Conduite diagnostique lors d'une suspicion de COVID-19

Le diagnostic précoce de l'infection par le SARS-CoV-2 est essentiel pour isoler rapidement les malades et contrôler la pandémie. Il se base sur l'épidémiologie, les manifestations cliniques et la réalisation d'examens complémentaires tels que les examens sanguins standard de laboratoire, l'imagerie, l'identification de régions génomiques virales spécifiques par des tests d'amplification des acides nucléiques, la détection d'anticorps spécifiques par la sérologie ou les tests IgG/IgM, la mise en évidence d'antigènes etc.

1) Examens hématologiques et biochimiques

Les résultats des examens sanguins sont généralement peu spécifiques (Mohamadian *et al.*, 2021).

La numération formule sanguine met en évidence des taux de globules blancs très variables. Une étude de Huang *et al.*, menée sur 41 patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés à Wuhan, met en évidence une leucopénie ($< 4 \times 10^9/L$) chez 25% des patients, un taux normal de leucocytes ($4-10 \times 10^9/L$) chez 45% des patients et une leucocytose ($> 10 \times 10^9/L$) chez 30% des patients (Huang *et al.*, 2020). Cette même étude décrit une lymphopénie ($< 1 \times 10^9/L$) dans 63% des cas. Une revue analysant les données de 80 articles et les résultats sanguins de milliers de cas confirmés de COVID-19 montre des résultats assez similaires avec une leucopénie dans 28% des cas, une leucocytose dans 18,3% des cas et une lymphopénie dans 57,5% des cas (Pormohammad *et al.*, 2020). Dans cette même revue, 61 % d'entre eux présentaient une thrombocytose et 13% une thrombocytopénie et le taux de protéine C-réactive (CRP) était

augmenté dans 79% des cas (Pormohammad *et al.*, 2020). Une autre étude révèle que la thrombocytopénie est retrouvée chez 36,2% des patients (Guan *et al.*, 2020b).

Les taux de créatinine kinase (CK), myoglobine, d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT), de lactate deshydrogénase (LDH), de créatine phosphokinase et de D-dimères peuvent être augmentés dans les formes sévères de COVID-19 (Mohamadian *et al.*, 2021). Le taux de procalcitonine peut également être élevé et semble être associé à la présence de co-infections virales et/ou bactériennes (Umakanthan *et al.*, 2020 ; Mohamadian *et al.*, 2021). Il a été montré par Zhou *et al.* que des taux élevés de LDH, de ferritine sérique, d'IL-6 et de troponine I cardiaque à haute sensibilité étaient tous associés à une aggravation de la maladie et à une mortalité plus élevée (Zhou *et al.*, 2020). Les paramètres rénaux peuvent aussi augmenter progressivement dans les cas les plus critiques (Chams *et al.*, 2020).

Les paramètres impliqués dans la coagulation peuvent également être modifiés. L'augmentation du taux de D-dimères est l'un des résultats les plus fréquemment rencontrés chez les personnes malades, et cela est notamment plus courant lors des formes graves (Guan *et al.*, 2020b). Une étude rétrospective de Tang *et al.* menée sur 183 individus atteints de pneumonie liée à la COVID-19 à Wuhan montre que les non-survivants de la maladie présentaient des taux de D-dimères et de produits de dégradation de la fibrine (PDF) significativement plus élevés (Tang *et al.*, 2020). Les temps de prothrombine (TQ) et les temps de thromboplastine partielle activée (TCA) étaient également plus longs à l'admission chez les non-survivants par rapport aux survivants. De même les taux de fibrinogène et d'antithrombine étaient significativement plus faibles chez les non survivants. Enfin, 71,4% des non-survivants ont présenté une CIVD lors de leur hospitalisation contre 0,6% des survivants (Tang *et al.*, 2020).

2) Examens d'imagerie

2.1) La radiographie thoracique conventionnelle

La radiographie thoracique conventionnelle est l'examen d'imagerie le plus fréquemment utilisé par les cliniciens car, comparativement au scanner, cette technique est plus disponible, permet une moindre exposition aux rayons et est moins contraignante (moins de transport, moins de risque de contamination après passage etc.). Cependant, elle manque de sensibilité. Cette dernière serait estimée à 69% selon une étude (Wong *et al.*, 2020). Les modifications radiographiques sont variables et dépendent de l'âge du patient, du stade de la maladie, des traitements en cours ... Les principales anomalies retrouvées sont des opacités dites en « verre dépoli » et des images de consolidation pulmonaire (Jacobi *et al.*, 2020). Les opacités en verre dépoli peuvent être irrégulières, inégales, floues, réticulaires et généralisées (Jacobi *et al.*, 2020). Les pneumonies virales, telles que celles issues de la COVID-19, sont généralement responsables de modifications d'opacités de plusieurs lobes, contrairement aux pneumonies bactériennes. Lors de pneumonies de COVID-19, l'atteinte est très souvent bilatérale. Une atteinte pulmonaire périphérique est souvent observée (Jacobi *et al.*, 2020). Ces opacités pulmonaires peuvent rapidement évoluer vers des lésions de consolidation 1 à 3 semaines après le début des symptômes, avec un pic le plus souvent aux alentours de 6 à 12 jours (Jacobi *et al.*, 2020) ou 9 à 13 jours (Chams *et al.*, 2020). Des épanchements pleuraux et pneumothorax ont déjà été rapportés mais sont beaucoup plus rares.

2.2) L'examen tomodensitométrie thoracique (scanner)

Les lésions pulmonaires sont plus facilement décelables au scanner. Cette technique d'imagerie, plus sensible, est par ailleurs favorisée pour suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité des protocoles thérapeutiques mis en place.

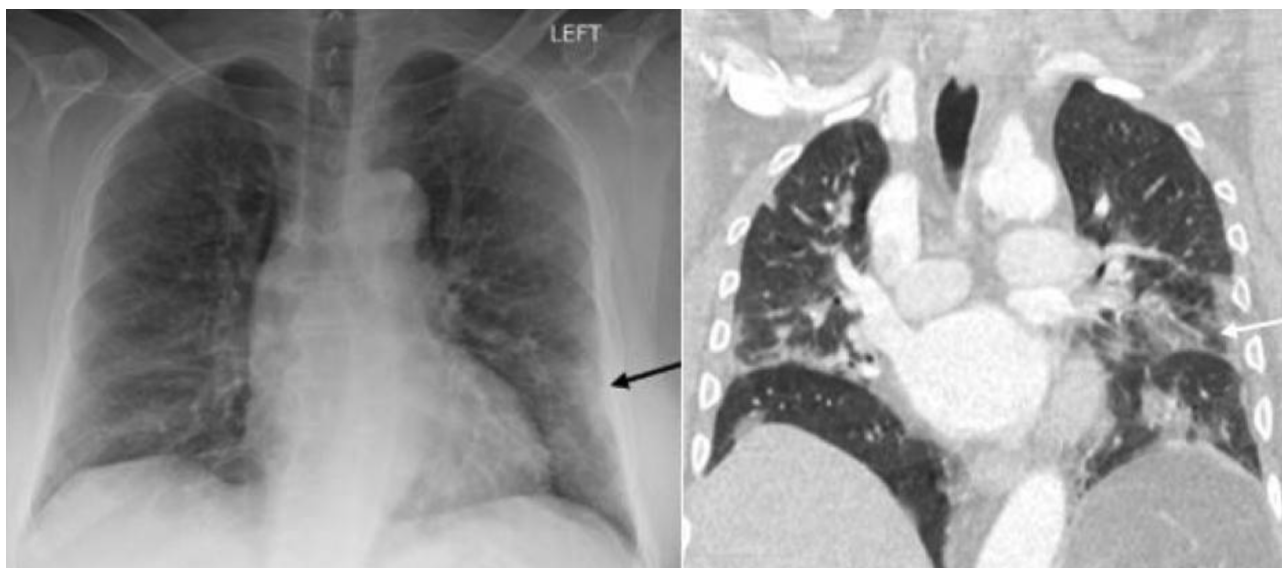
Les mêmes anomalies que sur les radiographies thoraciques sont retrouvées. Dans les stades précoces de la maladie, des opacités en verre dépoli sont observées sur les deux poumons chez 50 à 70% des patients et, plus la maladie progresse, plus la consolidation pulmonaire devient importante avec un pic le plus souvent lors de la 2^{ème} semaine comme indiqué précédemment et une disparition progressive après 1 mois (Chams *et al.*, 2020). Cette consolidation pulmonaire n'est pas systématiquement observée. Par ailleurs, près de 50% des patients confirmés de COVID-19 peuvent ne présenter aucune anomalie au scanner lors des 2 premiers jours suivant les symptômes et il est possible d'observer des anomalies sur les images scanner de patients asymptomatiques (Chams *et al.*, 2020). L'étude de Guan *et al.* montre que dans 86,2% des cas modérés de COVID-19, les images scanner présentaient des anomalies et seulement 17,9% d'entre eux avaient des images thoraciques normales (Guan *et al.*, 2020b). Une autre étude montre que 40 patients sur 41 avaient une atteinte pulmonaire bilatérale, soit 98% des cas confirmés (Huang *et al.*, 2020). La figure présente un exemple d'image radiographique et scanner d'un patient atteint de COVID-19.

D'autres anomalies peuvent être observées au scanner thoracique : des marges mal définies, un épaississement septal interlobulaire lisse ou irrégulier, un bronchogramme aérien, un épaississement de la plèvre adjacente, etc. (Umakanthan *et al.*, 2020).

Certaines études indiquent qu'un scanner thoracique initial aurait un meilleur taux de détection (environ 98%) qu'un examen RT-PCR (environ 70%) chez les patients infectés : un certain pourcentage de personnes aurait scanner anormal malgré un résultat de RT-PCR négatif (Mohamadian *et al.*, 2021).

Enfin, il faut faire attention lors de l'utilisation de la tomodensitométrie thoracique seule car elle est susceptible de donner des résultats faussement positifs, les modifications pouvant rappeler celles provoquées par la grippe, le SARS ou le MERS (Rai *et al.*, 2021). Il serait donc intéressant de coupler cette technique diagnostique à d'autres pour confirmer un cas d'infection au SARS-CoV-2.

Figure 39 : Radiographie thoracique (à gauche) montrant des opacités pulmonaires médianes et inférieures périphériques gauches inégales (flèche noire) correspondant aux opacités en verre dépoli (flèche blanche) sur l'image du scanner thoracique (à droite) (Jacobi *et al.*, 2020)



3) Méthodes de détection des anticorps

Lors de la présence d'antigènes, le système immunitaire produit des anticorps qui auront le rôle de les neutraliser. Il y a cinq classes d'anticorps ou immunoglobulines : les IgM, IgD, IgG, IgA et IgE, qui se différencient par leur région C-terminale. Les IgM sont les premiers anticorps à être produits au cours de l'infection. Les IgG sont ceux produits en quantité la plus importante dans le sérum (Yüce *et al.*, 2021). Ainsi les tests de détection des anticorps permettent de mesurer la présence et la concentration des IgG et IgM dans les prélèvements de sang, sérum ou plasma et de déterminer si l'organisme combat le virus. Des études montrent que des anticorps spécifiques de l'antigène peuvent être détectés après 3 à 6 jours d'infection, et les IgG peuvent être mis en évidence à des stades plus tardifs (Rai *et al.*, 2021). Ainsi nous pouvons avoir des informations sur les infections actives (présence d'IgM) et chroniques/passées (présence d'IgG). Une étude de Long *et al.* a montré que le taux d'anticorps spécifiques du SARS-CoV-2 est significativement plus faible chez les personnes asymptomatiques par rapport aux personnes symptomatiques (Long *et al.*, 2020). Une autre étude chez des patients symptomatiques montre que la durée moyenne pour la détection des IgM et IgA est de 5 jours et de 14 jours pour les IgG, et que l'efficacité de détection des tests ELISA IgM était supérieure que celle des tests RT-qPCR après 5,5 jours de symptômes (Rai *et al.*, 2021).

Il existe de très nombreux tests rapides avec des degrés de sensibilité variables sur le marché. Les tests de détection des anticorps les plus communs sont les tests d'immunochromatographie sur bandelette (ICB), aussi appelés tests d'immunoprécipitation sur membrane, et les tests ELISA (Yüce *et al.*, 2021).

3.1) Les tests d'immunochromatographie sur bandelette (ICB)

a) Principe

Les tests d'ICB sont des tests rapides (résultats en 5-15 minutes) pouvant être réalisés au domicile et au chevet du malade, composés d'une cassette renfermant une bande de membrane

sur laquelle sont fixés des anticorps. Cette bandelette dispose de deux lignes : la ligne contrôle et la ligne test. L'échantillon de sang prélevé sur le patient va être déposé sur le puits de la cassette et va ensuite migrer par capillarité sur la bandelette. Lorsque le liquide rencontre la première ligne, les anticorps marqués avec des nanoparticules d'or se lient à la molécule cible de l'échantillon. Ensuite au fur et à mesure que l'échantillon migre, les anticorps marqués à l'or sont liés par les anticorps de capture situés dans les lignes. Les anticorps marqués à l'or qui sont en excès se déplacent plus loin et sont capturés au niveau de la ligne de contrôle. Même en l'absence de la molécule cible dans l'échantillon, les anticorps marqués à l'or doivent être capturés au niveau de la ligne de contrôle, ce qui permet de valider le test (Yüce *et al.*, 2021).

b) Interprétation des résultats

Si le test ne permet de détecter qu'une seule classe d'anticorps et que le résultat est négatif, la bandelette ne montrera qu'une ligne colorée au niveau de la ligne contrôle. Si le résultat est positif, le test montrera deux lignes au niveau de la ligne contrôle et de la ligne test.

Si le test permet de distinguer les IgG et les IgM, si le résultat est négatif, il n'y aura qu'une ligne au niveau de la ligne contrôle mais si le résultat est positif il pourra y avoir 2 ou 3 lignes : la ligne contrôle, la ligne IgG et/ou la ligne IgM (Yüce *et al.*, 2021).

Le dosage immunologique par chimiluminescence est aussi utilisé pour détecter les anticorps anti-SARS-CoV-2. Il s'agit d'une méthode de détection rapide assez similaire à l'ICB mais cette technique utilise une réaction enzymatique immunochimique qui convertit le substrat de chimiluminescence en un produit de réaction, qui émet un photon de lumière au lieu du développement de couleur (Rai *et al.*, 2021).

3.2) Les tests ELISA

a) Principe

Lors des tests ELISA, réalisés en laboratoire, c'est un antigène viral recombinant qui est utilisé comme molécule cible. Il s'agit d'antigènes produits en laboratoire mimant le virus SARS-CoV-2. Ces derniers sont enduits et fixés au fond de puits en plastiques. L'échantillon de sérum du patient est ensuite versé dans les puits. Si des anticorps IgG ou IgM sont présents dans le sérum, ils se lieront à l'antigène cible des puits. L'excédant de sérum est ensuite rincé plusieurs fois pour ne laisser que les complexes anticorps-antigènes. Une seconde solution contenant des anticorps anti-anticorps humains est ajoutée pour permettre une liaison en cas de présence d'IgG ou IgM dans les puits. L'excès est rincé à nouveau et les complexes anticorps anti-anticorps humain-IgG/IgM-antigène sont révélés par une réaction enzymatique (Yüce *et al.*, 2021).

b) Interprétation des résultats

En présence des anticorps d'intérêt dans l'échantillon de sérum, la réaction enzymatique va entraîner un changement de couleur qui sera détecté par un spectromètre. Le test peut être qualitatif ou quantitatif. La concentration en anticorps dans l'échantillon peut être détectée (Yüce *et al.*, 2021).

3.3) Limites des tests de détection des anticorps

Ces tests ont l'avantage de pouvoir être réalisés rapidement, notamment les tests d'ICB qui peuvent être réalisés à domicile et qui donnent des résultats en quelques minutes. Cependant, ces tests de détection des anticorps présentent des risques de réactions croisées, c'est-à-dire que les

anticorps se lie à un antigène différent mais souvent très proche de l'antigène cible. Une étude a notamment montré des réactions croisées pour la protéine S du SARS-CoV-2 et la protéine S du SARS-CoV et MERS-CoV (Okba *et al.*, 2020). Les réactions croisées peuvent mener à des résultats faussement positifs : par exemple un patient précédemment infecté par SARS-CoV peut avoir un résultat positif alors qu'il n'a pas été infecté par le SARS-CoV-2. Ces réactions seront également observées après vaccination.

De plus, les anticorps ne sont pas produits immédiatement après l'infection. Un résultat négatif ne peut donc pas assurer avec certitude que la personne testée soit non infectée par le virus. Nous avons vu qu'il fallait en moyenne 5 à 14 jours avant d'observer des anticorps anti-SARS-CoV-2. Ceci peut donc être à l'origine de faux négatifs, les taux d'anticorps pouvant être encore trop faibles au moment du test. Les tests de détection des anticorps sont en réalité utiles pour déterminer les personnes qui ont développé une immunité au virus et quelle proportion de la population a été infectée/immunisée (Yüce *et al.*, 2021).

Pour l'instant seul un petit nombre de tests sérologiques sont validés par la FDA (Food and Drug Administration).

4) Méthodes de détection des antigènes

Les tests antigéniques permettent de détecter des composants viraux tels que la protéine S, M ou encore N du SARS-CoV-2, ou directement le virus. Ces tests permettent de mettre en évidence une infection active uniquement. Ils seraient plus fiables que les tests de détection des anticorps car par définition ces antigènes sont présents dès le début de l'infection et ils sont spécifiques à la cible. Comme pour la détection des anticorps, les antigènes peuvent être mis en évidence à l'aide de tests d'ICB (détection rapide) ou à l'aide de tests ELISA en laboratoire pour une meilleure sensibilité. Les échantillons utilisés sont des écouvillons nasaux et nasopharyngés.

La sensibilité des tests antigéniques varie considérablement selon les études : de 63,7% à 79% chez les patients symptomatiques, et de 40,2% à 74,1% chez les patients asymptomatiques (Dinnes *et al.*, 2021). Dans cette même revue, la sensibilité moyenne était plus élevée une semaine après le début des symptômes (78,3% sur 5769 échantillons) que la deuxième semaine (51% sur 935 échantillons), car la charge virale est plus élevée. La sensibilité varie également selon la marque des kits de détection (Dinnes *et al.*, 2021). Les spécificités moyennes étaient hautes pour la plupart des marques et pour les personnes symptomatiques et asymptomatiques, aux alentours de 99,6% dans l'ensemble (Dinnes *et al.*, 2021). Ainsi les tests antigéniques, s'ils respectent les critères de performances indiquées par l'OMS (sensibilité « acceptable $\geq 80\%$ et spécificité $\geq 97\%$), peuvent être utilisés en première intention pour remplacer les tests RT-PCR lors de décisions immédiates (les résultats RT-PCR prenant plus de temps). En revanche, du fait de la sensibilité variable des tests, il faut garder à l'esprit qu'un résultat négatif ne permet pas de conclure avec certitude à une non infection (Dinnes *et al.*, 2021).

5) Détection du génome viral par RT-PCR

Les deux principales techniques pour détecter les acides nucléiques du SARS-CoV-2 sont la RT-PCR en temps réel (rRT-PCR) et le séquençage à haut débit. Néanmoins l'utilisation du séquençage à haut débit dans le diagnostic clinique est limitée en raison de sa dépendance au matériel et ses coûts élevés.

La RT-PCR est actuellement considérée comme le « gold standard » pour la détection du virus SARS-CoV-2. Cette technique permet en effet de détecter directement des parties du génome viral et non des biomarqueurs secondaires comme les anticorps et antigènes. De nombreux kits de détection sont commercialisés et permettent de cibler différents gènes comme le gène de l'ARN-polymérase-ARN-dépendant (*RdRp*), le gène de la nucléocapside N, le gène de l'enveloppe E, le gène de la protéine S ou encore les régions ORF1b ou ORF8 du génome du SARS-CoV-2 (Rai *et al.*, 2021). Les premiers articles publiés montraient une excellente spécificité mais une sensibilité limitée pour les rRT-PCR ciblant le gène S du SARS-CoV-2 (Mohamadian *et al.*, 2021). C'est un peu plus tard au cours de la pandémie que la sensibilité a été améliorée par l'utilisation de sondes spécifiques des gènes *RdRp* de la région ORF1ab, N et E (Mohamadian *et al.*, 2021). Il semblerait que le gène *RdRp* soit la cible avec la plus haute sensibilité. Les tests RT-PCR utilisent deux cibles : une cible non spécifique permettant de détecter d'autres coronavirus et une cible spécifique pour le SARS-CoV-2. Cela permet d'empêcher les réactions croisées avec d'autres coronavirus et de prévenir la dérive génétique potentielle du SARS-CoV-2 (Mohamadian *et al.*, 2021). Actuellement, le centre de contrôle et prévention des maladies (CDC) des Etats-Unis recommande des tests ciblant les gènes des protéines N1 et N2, tandis que l'OMS préconise en première ligne l'utilisation de tests ciblant le gène E suivi d'un test ciblant le gène *RdRp* pour confirmation (Mohamadian *et al.*, 2021).

Les résultats des tests dépendent notamment des échantillons utilisés. Les prélèvements peuvent être effectués dans la gorge, le nez, l'oropharynx, le nasopharynx, à partir des expectorations, des fluides bronchiques (lavage bronchoalvéolaire), mais aussi du tractus intestinal et du sang qui peuvent révéler des résultats positifs alors mêmes que les prélèvements respiratoires indiquent des résultats négatifs (Hu *et al.*, 2021 ; Yüce *et al.*, 2021). La sensibilité de ce test dépend de la quantité d'ARN viral contenu dans le prélèvement et donc de la charge virale. Celle-ci peut être trop faible à des stades précoces ou tardifs de la maladie et ainsi donner des faux négatifs. Des résultats faussement négatifs peuvent également survenir suite à des erreurs d'échantillonnage, de manipulations, de stockage et/ou de transport. Il peut être intéressant de répéter les tests et d'utiliser différents prélèvements. Il a été montré que les échantillons provenant des voies respiratoires profondes (obtenus par lavage bronchoalvéolaire) sont plus susceptibles de donner des résultats positifs que les échantillons provenant des voies respiratoires supérieures (Chams *et al.*, 2020). Une étude menée sur 205 patients en Chine a révélé que 93% des échantillons issus de lavages bronchoalvéolaires (14 sur 15) avaient des résultats RT-qPCR positifs contre 72 % (75 sur 104) des échantillons sur expectorations et 63% (5 sur 8) des échantillons nasaux (W. Wang *et al.*, 2020). Par conséquent si, malgré une suspicion clinique élevée, un test est initialement négatif, il est recommandé par l'OMS de répéter le test et de favoriser de préférence et si possible un échantillon des voies respiratoires inférieures (Chams *et al.*, 2020). Des faux positifs peuvent survenir lors de contaminations croisées.

6) Nouvelles méthodes de détection du SARS-CoV-2

Pour améliorer les techniques de dépistage de la COVID-19, notamment la rapidité, la sensibilité et la spécificité des tests, plusieurs nouvelles méthodes sont actuellement étudiées et en cours de développement. Bien qu'elles ne soient pas directement liées à notre sujet, il est intéressant d'en mentionner quelques unes.

La méthode LAMP et RT-LAMP :

La méthode d'amplification isotherme médiée par boucle, appelée la méthode LAMP (« Loop-mediated isothermal amplification »), est une méthode d'amplification des acides nucléiques qui utilise l'ARN polymérase et 4 à 6 amorces différentes se liant à des séquences distinctes du génome cible. L'ADN amplifié est ensuite indiqué par une turbidité formée par un sous-produit de la réaction, par une couleur détectable formée par colorant sensible au pH, ou par un colorant fluorescent (Mohamadian *et al.*, 2021). Cette méthode serait plus spécifique et plus sensible que les tests RT-PCR conventionnels, elle ne dépend pas d'un équipement de laboratoire spécifique (comme un thermocycleur) et elle est rapide à mettre en œuvre (moins d'une heure). En revanche, la multiplicité des amorces utilisées n'en fait pas encore une méthode optimale (Mohamadian *et al.*, 2021). La transcription inverse RT-LAMP ajoute une étape supplémentaire pour détecter les cibles ARN (Yüce *et al.*, 2021).

La technologie Penn-RAMP :

Il s'agirait d'une technique dix à cent fois plus sensible que la méthode LAMP car elle se base sur un double protocole LAMP pour amplifier simultanément toutes les cibles spécifiques (Mohamadian *et al.*, 2021).

La méthode PCR numériques en gouttelette :

La ddPCR (« Droplet Digital PCR ») est une technique très sensible pour l'identification directe et la quantification des cibles d'ADN et d'ARN virales. Elle permet de détecter le génome viral à des quantités très faibles voire résiduelles et est donc beaucoup plus précise que les tests RT-PCR classiques. Elle permet ainsi de réduire le nombre de résultats faussement négatifs. Malgré ces nombreux avantages, cette méthode est encore très rarement utilisée sur le terrain (Mohamadian *et al.*, 2021).

La technologie NGS :

Le séquençage nouvelle génération (« Next-Generation Sequencing ») à haut débit détecte simultanément des millions de fragments d'ADN transcrits de manière inverse à partir d'échantillons d'ARN complexes et à l'aide d'amorces aléatoires (Mohamadian *et al.*, 2021). Cette méthode s'est beaucoup développée ces dernières années et a permis la reconnaissance rapide de nombreux virus.

Détection de la COVID-19 par des chiens :

Le test olfactif canin est déjà utilisé et a montré ses preuves pour la détection de divers cancers (cancer colorectal, pulmonaire, de la prostate, du foie, mélanome), de maladies non infectieuses comme le diabète ou l'épilepsie, ou encore de maladies infectieuses parasitaires ou bactériennes (Grandjean *et al.*, 2020). Il est en effet possible d'entraîner les chiens à l'identification de composés organiques volatils (COV) spécifiques non détectables par les humains. Les chercheurs ont souhaité savoir si l'infection au SARS-CoV-2 entraînait également la libération de substances volatiles spécifiques du virus et si elles étaient détectables par l'espèce canine pour identifier les individus positifs. Le projet Nosaïs menée par l'UMES (Unité de Médecine de l'Élevage et du Sport) à l'école nationale vétérinaire d'Alfort a vu le jour au cours de la pandémie et s'est penchée sur la question. Plusieurs études initiales étaient prometteuses et montraient que les chiens pourraient être capables de détecter des échantillons de sueurs provenant de personnes positives à la COVID-19 (Grandjean *et al.*, 2020). Les dernières études en date menées par

l'équipe Nosaïs et l'AP-HP de l'Hôtel Dieu à Paris ont continué de montrer des résultats très prometteurs avec une sensibilité du test olfactif canin estimée à 97% et une spécificité de 91%. Les échantillons de sueur axillaires utilisés dans cette étude provenaient de 335 personnes dont 109 positives aux tests RT-PCR (ENVA, 2021). Les chiens sont ainsi capables d'identifier rapidement des COV spécifiques de l'infection au SARS-CoV-2 et cela pourrait s'avérer utile pour le dépistage de masse.

Il existe de nombreuses autres méthodes de dépistage en voie de développement. Toutes les techniques diagnostiques évoquées ont leurs avantages et inconvénients. La RT-PCR et le scanner restent à ce jour les outils les plus utilisés et recommandés en clinique.

Troisième partie : Prises en charge thérapeutique et préventive de la péritonite infectieuse féline et apports pour la COVID-19

Depuis l'apparition du SARS-CoV-2 en 2019, les efforts collectifs sont notamment orientés dans la recherche d'un traitement contre la COVID-19. Les connaissances sur la PIF établies ces dernières décennies ont à la fois permis une meilleure compréhension de la physiopathogénie et du comportement épidémiologique de ce virus mais ont également permis d'étudier des options thérapeutiques pour lutter contre cette nouvelle pandémie. Il semblerait en effet qu'un des traitements les plus prometteurs contre la PIF soit considéré pour la COVID-19.

Par ailleurs, la plupart des mesures préventives mises en place pour limiter la diffusion du SARS-CoV-2 ont prouvé depuis longtemps leur efficacité contre les coronavirus félins chez les propriétaires et éleveurs de chats.

I. Prise en charge thérapeutique de la péritonite infectieuse féline

La prise en charge est essentiellement palliative : l'objectif est d'augmenter le temps de survie de l'animal avec une bonne qualité de vie. La PIF est en effet une maladie qui a toujours été décrite comme irrémédiablement mortelle depuis sa découverte car aucun traitement ne semble permettre une guérison totale. La prise en charge repose ainsi essentiellement sur un traitement symptomatique associé ou non à des traitements immunomodulateurs. Toutefois, depuis quelques années, de nouvelles molécules antivirales semblent montrer des résultats très prometteurs. Mais à ce jour, ces traitements ne disposent pas d'AMM en France. L'euthanasie est toujours régulièrement pratiquée en clinique suite à un diagnostic de PIF, surtout face à une forme humide dont la progression peut être très rapide.

A) Approche thérapeutique

Outre un traitement symptomatique permettant de stabiliser et soulager l'animal, trois approches peuvent être employées pour traiter la PIF, maladie à composante immune (Izes *et al.*, 2020) :

- l'utilisation de molécules immunomodulatrices pour stimuler le système immunitaire de façon non-spécifique et limiter les signes cliniques provoqués par le virus grâce à une réponse immunitaire robuste ;
- l'utilisation d'agents immunosuppresseurs pour atténuer temporairement la réponse inflammatoire et les signes cliniques ;

- l'emploi de nouvelles perspectives thérapeutiques avec des médicaments antiviraux inhibant la réplication du virus.

1) Traitement symptomatique palliatif

Dans un premier temps, il est important de stabiliser l'animal dont les signes cliniques peuvent grandement impacter la qualité de vie.

Lors de formes exsudatives, les épanchements pleuraux ou abdominaux peuvent être à l'origine de difficultés respiratoires par compression diaphragmatique. La réalisation de thoracocentèses ou paracentèses régulières permet l'évacuation du liquide d'épanchement et le soulagement de la gêne respiratoire (Le Poder, 2005). Des diurétiques peuvent être indiqués en cas de récurrences des épanchements.

Les signes cliniques et paramètres biologiques permettent de déterminer si d'autres traitements doivent être mis en place. Une insuffisance hépatique justifiera l'utilisation d'hépatoprotecteurs comme la S-adénosyl-L-méthionine, ou de cholérétiques comme l'acide ursodésoxycholique par exemple. Les reins peuvent également être atteints lors de PIF et le traitement comprendra donc les molécules habituellement utilisées pour lutter contre la protéinurie ou l'hypertension artérielle, contre les nausées, les troubles électrolytiques etc. Les chats sont, par conséquent, souvent dysorexiques ou anorexiques justifiant une réhydratation par fluidothérapie (corrigeant aussi les troubles électrolytiques) et une réalimentation par sonde (Hartmann, 2005).

La gestion de la douleur est permise par l'utilisation de morphiniques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'acide tolfénamique, peuvent également être employés pour leurs effets analgésiques et antipyrétiques.

Pour prévenir le risque de complications et notamment de CIVD chez l'animal, des antiagrégants plaquettaires comme le clopidogrel ou des anticoagulants comme l'héparine peuvent être indiqués (Ralph et Brainard, 2012).

Enfin, des antibiotiques à large spectre peuvent être mis en place pour pallier à l'affaiblissement de l'immunité (Hartmann, 2005).

2) Traitement par des immunomodulateurs

2.1) Traitements par des immunosuppresseurs

L'utilisation de molécules immunosuppressives permet d'atténuer la réponse immunitaire (notamment la réponse humorale qui peut être exacerbée) et la réponse inflammatoire associée. L'objectif est de ralentir la progression de cette maladie à médiation immune.

a) Corticothérapie

Les glucocorticoïdes, tels que la prednisolone et la dexaméthasone, sont les molécules les plus fréquemment utilisées par les vétérinaires en pratique pour leurs actions immunomodulatrices et anti-inflammatoires (Izes *et al.*, 2020).

Elles sont prescrites à doses immunosuppressives pour modérer la réponse humorale et cellulaire : la dexaméthasone est généralement employée à la dose de 0,4 mg/kg par voie sous-cutanée et la prednisolone à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour per os (Tasker, 2021). De plus, ces molécules peuvent favoriser une reprise de l'appétit. Lorsque la réponse clinique est satisfaisante, les doses sont progressivement réduites afin de trouver la dose minimale efficace (Izes *et al.*, 2020).

Lors d'épanchements importants, il est possible d'effectuer des injections intracavitaires de dexaméthasone à la dose de 1 mg/kg/jour pendant un maximum de 7 jours ou jusqu'à disparition de l'épanchement (Hartmann et Ritz, 2008 ; Tasker, 2021).

Il est possible d'appliquer localement des glucocorticoïdes sous forme de collyre ou pommade lors de forme oculaire de PIF.

Bien que l'administration de glucocorticoïdes permette une réduction des signes cliniques chez les chats atteints de PIF, leurs effets n'ont jamais été étayés par des études contrôlées et aucun effet curatif n'a jamais été prouvé (Izes *et al.*, 2020 ; Tasker, 2021).

b) Inhibiteurs cytokiniques : pentoxifylline et propentofylline

La pentoxifylline et la propentofylline sont des molécules qui permettent de diminuer la vascularite en inhibant la production de cytokines inflammatoires comme le TNF- α . Elles sont notamment utilisées pour contrôler les vascularites chez l'Homme (Pedersen, 2014b ; Tasker, 2021). Une étude de Fischer *et al.* réalisée sur des chats atteints de PIF confirmés, en double aveugle et contrôlée contre placebo, n'a cependant pas montré de différences significatives entre le temps de survie, la qualité de vie, la quantité d'épanchement, la concentration en TNF- α , ou tout autre paramètre clinique ou biochimique étudiés chez les chats traités par propentofylline (18-25 mg/kg q12h) par rapport aux chats recevant un placebo (Fischer *et al.*, 2011). Les 23 chats de cette étude ont également reçu des glucocorticoïdes à dose immunosuppressive, des antibiotiques et de l'héparine à bas poids moléculaire.

Ces molécules sont donc peu recommandées et peu utilisées en pratique, car non efficaces.

c) Agents alkylants : chlorambucil et cyclophosphamide

Des agents alkylants tels que le chlorambucil ou le cyclophosphamide sont également utilisés pour réduire les signes cliniques des chats atteints de PIF. A ce jour, aucune étude ne montre l'efficacité de ces traitements. Ces molécules immunosuppressives sont souvent associées aux glucocorticoïdes pour réduire leur dosage (Tasker, 2021).

2.2) Traitement par des immunostimulants non spécifiques

Les immunostimulants non spécifiques sont utilisés dans le but d'augmenter la réponse immunitaire des chats atteints de PIF. L'objectif est ainsi de réduire suffisamment la charge virale pour atténuer les signes cliniques de l'animal (Izes *et al.*, 2020). Les molécules immunostimulantes sont souvent paradoxalement utilisées par les vétérinaires en association avec des molécules immunosuppressives.

La protéine A staphylococcique, un composé dérivé de la bactérie gram positive *Propionibacterium acnes* (ImmunoRegulin), l'acémannane (un polysaccharide extrait des feuilles d'*Aloe Vera*), des immunomodulateurs provenant des lymphocytes T (comme l'interféron oméga), ou encore le Polyprenyl Immunostimulant (extrait de plantes), sont des exemples d'immunostimulants pouvant être prescrits (Pedersen, 2014b).

Le Polyprenyl Immunostimulant semble être l'immunomodulateur le plus prometteur. Cette molécule permet d'augmenter l'immunité cellulaire qui est déficiente lors de PIF en stimulant la production de cytokines de la voie Th1 (Tasker, 2021). La dose établie est de 3mg/kg par voie orale, 3 fois par semaine (Legendre *et al.*, 2017). L'étude de Legendre *et al.*, menée sur 60 chats, atteints de PIF sèche uniquement, montre une augmentation du temps de survie à plus de 10 mois

chez quatre de ces chats, alors que le temps de survie maximal rapporté dans la littérature est de 200 jours soit 6 mois (Legendre *et al.*, 2017). Les vétérinaires des chats traités ayant survécu plus de 30 jours rapportent une amélioration des signes cliniques et du comportement ; de plus, les temps de survie sont significativement plus longs chez les chats non traités avec des glucocorticoïdes en même temps (Legendre *et al.*, 2017). Bien que ce traitement semble prometteur, il n'y a aucun recul sur les formes humides qui sont d'évolution plus rapide. De même la PIF n'était pas toujours confirmée chez les chats de cette étude et il n'y avait pas de groupe contrôle.

Davantage d'études comprenant des groupes contrôles et des cas de PIF confirmés sont attendus avant de recommander l'utilisation de ces traitements immunostimulants. De plus, ces molécules pourraient même être contre-indiquées en raison de la physiopathologie de cette maladie dont les signes cliniques apparaissent et progressent en raison d'un dérèglement de la réponse immunitaire.

3) Autres perspectives thérapeutiques : les molécules antivirales

Il existe deux types de traitements antiviraux : ceux qui ciblent les mécanismes cellulaires de l'hôte détournés par les virus pour leur réplication, et ceux qui ciblent directement des activités spécifiques du virus lors de l'infection ou lors de sa réplication (Pedersen, 2014b). Les molécules ciblant la machinerie cellulaire sont moins susceptibles d'être efficaces car elles peuvent avoir des effets négatifs sur l'hôte en plus du virus. Ainsi les traitements ciblant des régions spécifiques du génome viral pour limiter la réplication virale sont souvent privilégiés (Pedersen, 2014b).

3.1) La cyclosporine A

La cyclosporine A est un inhibiteur des cyclophilines, des protéines qui sont impliquées dans la réplication et la prolifération virale (Izes *et al.*, 2020). La cyclosporine A permet ainsi d'inhiber la réplication des coronavirus félines, et cela a été confirmé par des études *in vitro* (Pfefferle *et al.*, 2011 ; Tanaka *et al.*, 2012 ; Tanaka *et al.*, 2013). Une seule étude *in vivo* a été réalisée par Tanaka *et al.* sur un chat de 14 ans atteint de PIF humide avec un épanchement de plus de 350 mL. L'administration de cyclosporine A a permis une importante diminution de la quantité d'épanchement et de la charge virale en quelques jours de traitement (Tanaka *et al.*, 2015). Cependant le chat est décédé d'un arrêt respiratoire au bout de 264 jours, après qu'une nouvelle augmentation de la charge virale et une recollection de liquide d'épanchement aient été observées, mais la cause de la mort n'a pas été déterminée. Davantage d'études, à plus grande échelle et avec des groupes contrôles sont attendues.

Cette molécule est utilisée pour le traitement de la PIF au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA). Elle n'est pas prescrite aux doses classiques de 7 mg/kg, mais à des doses plus élevées atteignant les 14 à 20 mg/kg/jour. Le traitement commence à petit dosage puis les doses sont progressivement augmentées.

3.2) La curcumine

Les propriétés antivirales de la curcumine ont été démontrées chez l'homme pour différents virus comme par exemple pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine, le virus Ebola ou encore le SARS-CoV (Ng *et al.*, 2020). Il s'agit d'un composé phénolique dérivé du curcuma possédant un large spectre d'activités : antivirales, antibactériennes, antioxydantes, antiangiogéniques et anti-inflammatoires (Ng *et al.*, 2020). Une étude *in vitro* réalisée sur des cellules rénales félines infectées par le FIPV analyse l'activité antivirale et anti-inflammatoire de la curcumine associée à

des nanoparticules de chitosane servant à améliorer sa biodisponibilité (les nanoparticules sont encapsulées dans la curcumine). Cette étude révèle une diminution de la production de cytokines inflammatoires par les cellules infectées et une inhibition de la réplication virale (Ng *et al.*, 2020). En revanche, une autre étude *in vitro* s'intéressant à différents composés n'avait trouvé aucun effet inhibiteur de la curcumine sur la réplication du coronavirus félin (McDonagh *et al.*, 2014).

3.3) La ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine possédant des activités virostatiques à large spectre contre divers virus à ARN et ADN (Weiss *et al.*, 1993a). Bien que cet agent inhibe la réplication du FCoV *in vitro*, il présente une importante toxicité chez le chat et n'est pas recommandé (Weiss et Ostrom-Ram, 1989 ; Weiss *et al.*, 1993a ; Weiss *et al.*, 1993b).

3.4) Les interférons

Les interférons (IFN) sont des protéines de la famille des cytokines aux propriétés antivirales, antibactériennes, immunomodulatrices ou encore antiprolifératives. Certaines de ces molécules sont étudiées pour le traitement de la PIF, telles que l'IFN alpha humain, l'IFN bêta félin et l'IFN recombinant félin oméga.

L'IFN alpha humain et l'IFN bêta félin sont capables d'inhiber la réplication des coronavirus félins *in vitro* (Weiss et Toivio-Kinnucan, 1988). Une étude menée sur 74 chats infectés expérimentalement par le virus de la PIF évalue l'efficacité prophylactique et thérapeutique de ces molécules (Weiss *et al.*, 1990). L'administration prophylactique ou thérapeutique de doses élevées d'IFN alpha humain (10^4 ou 10^6 UI/kg), d'IFN bêta félin (10^3 UI/kg), de l'immunostimulant *Propionibacterium acnes* (0,4 mg/chat ou 4 mg/chat), ou d'une combinaison de ces molécules, n'a pas permis de réduire significativement la mortalité entre les chats traités et les chats non traités. En revanche, il semblerait que l'administration d'une dose de 10^6 UI/kg d'IFN alpha associé à *Propionibacterium acnes* permette de prolonger le temps de survie moyen, mais de trois semaines seulement (Weiss *et al.*, 1990).

L'IFN oméga félin permet également une inhibition du FIPV *in vitro* (Mochizuki *et al.*, 1994). Dans une première étude *in vivo* d'Ishida *et al.*, des résultats prometteurs étaient avancés avec l'observation de la rémission complète (plus de 2 ans) et partielle (2 à 5 mois) de quatre et quatre chats respectivement sur douze atteints de PIF (Ishida *et al.*, 2004). Cependant, les résultats sont controversés car aucun cas de PIF n'a réellement été confirmé chez ces chats. Une autre étude similaire, un peu plus récente, menée en double aveugle avec un groupe placebo et dont les cas de PIF ont été confirmés, s'intéresse à l'effet de cette molécule sur le temps de survie et la qualité de vie de chats atteints de forme humide de PIF (Ritz *et al.*, 2007). Sur les 37 chats de l'étude, 21 d'entre eux ont reçu une dose de 10^6 U/kg d'IFN oméga toutes les 24h en sous-cutané pendant 8 jours associée à des glucocorticoïdes et 16 chats ont reçu 0,1 mL d'une solution saline et des glucocorticoïdes. Aucune différence significative des temps de survie ou qualité de vie n'a été démontrée.

Enfin, l'IFN oméga félin permettrait d'augmenter l'action antivirale de l'hydroxychloroquine *in vitro* sur les FCoVs de type I, suggérant l'intérêt de l'association de certaines molécules dans les traitements contre la PIF (Takano *et al.*, 2020).

3.5) L'itraconazole et les anticorps anti-TNF-alpha d'origine humaine

L'itraconazole est un antifongique azolé couramment utilisé par les vétérinaires chez les chiens et les chats (Takano *et al.*, 2019b). L'itraconazole inhibe la réplication des coronavirus félins

de type I *in vitro* en inhibant le transport du cholestérol et entraînant son accumulation intracellulaire (Takano *et al.*, 2019b). Son activité antivirale se manifeste à de faibles concentrations (2,5 µM).

Une étude récente réalisée *in vivo* sur une petite proportion de chats atteints de PIF humide déclenchée expérimentalement s'intéresse à l'association de l'itraconazole et d'anticorps anti-TNF-alpha d'origine humaine et montre des résultats prometteurs (Doki *et al.*, 2020a). Deux des trois chats malades ont montré des améliorations cliniques et biologiques avec une augmentation de la concentration en lymphocytes et une diminution de la concentration en alpha 1-AGP plasmatique après le début du traitement. Ces résultats sont à prendre avec précaution car les PIF humides induites expérimentalement sont agressives et ne miment pas forcément les mêmes symptomatologies cliniques. Mais les résultats de cette double association sont prometteurs, d'autant plus que ces molécules sont autorisées à être utilisées par les vétérinaires. Des études à plus grands effectifs seraient nécessaires.

Le TNF-alpha joue un rôle important dans la progression de la maladie et est notamment impliqué dans la survenue de la lymphopénie lors de PIF (Doki *et al.*, 2020a). Les anticorps anti-TNF-alpha humains sont notamment utilisés en médecine humaine pour traiter les maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn (Doki *et al.*, 2020a). Ces anticorps monoclonaux possèdent une action antivirale *in vitro* sur les FCoV (Doki *et al.*, 2016 ; Izes *et al.*, 2020).

3.6) La chloroquine, l'hydroxychloroquine et la méfloquine

La chloroquine est une molécule de synthèse créée initialement pour le traitement antipaludique de l'Homme et qui est connue pour ses capacités à inhiber la réplication de certains virus comme le VIH, le virus de l'influenza A/H5N1, le virus SARS-CoV et le coronavirus humain 229E, et son utilisation pour les maladies inflammatoires à médiation immune (Takano *et al.*, 2013). L'étude de Takano *et al.* montre que la chloroquine a un effet inhibiteur sur la réplication du FIPV *in vitro* et possède des propriétés anti-inflammatoires (Takano *et al.*, 2013). Cette même étude s'intéresse aux effets de la chloroquine *in vivo* sur un petit groupe de 9 chats infectés expérimentalement par le FIPV et assignés aléatoirement à un des 3 protocoles de traitement. Les résultats montrent que malgré une amélioration des scores cliniques des groupes de chats traités à la chloroquine (à la dose de 10mg/kg tous les 3 jours) par rapport au groupe témoin, les temps de survie ne sont pas significativement différents entre les groupes et la chloroquine est même associée à une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ALAT, ce qui témoigne d'une potentielle toxicité hépatique de cette molécule chez le chat. Cette molécule n'est donc pour l'heure pas recommandée tant qu'il n'y a pas des études supplémentaires pour évaluer son efficacité.

L'hydroxychloroquine a été étudiée comme alternative. Il s'agit d'un médicament dérivé de la chloroquine utilisé par de nombreux pays pour le traitement du paludisme et de maladies à médiation immune, et qui possède également une activité antivirale contre plusieurs virus (Takano *et al.*, 2020). De plus, l'hydroxychloroquine n'est pas chère et largement accessible. Une étude récente de Takano *et al.* confirme que l'hydroxychloroquine permet d'inhiber la réplication *in vitro* des deux sérotypes de FIPV à une dose de 100 µM, et sa cytotoxicité sur les macrophages félines est réduite de 36,9% par rapport à la chloroquine (Takano *et al.*, 2020). Il n'existe pour le moment aucune étude *in vivo* sur des chats atteints de PIF. Son utilisation n'est donc pour l'instant pas recommandée.

Enfin, la méfloquine, qui est aussi un antipaludique, permet une réduction de la charge virale des cellules infectées par des coronavirus et calicivirus félin *in vitro* (McDonagh *et al.*, 2014 ; Yu *et al.*, 2020). Peu d'études sont disponibles, mais Yu *et al.* se sont intéressés à la pharmacocinétique de cette molécule chez 7 chats sains après administration orale deux fois par semaine pour un total de quatre doses de 62,5 mg: cela a permis de mettre en évidence des effets secondaires chez le chat tels que des vomissements après administration orale sans nourriture chez certains d'entre eux et une augmentation modérée de la concentration sanguine en diméthylarginine symétrique (SDMA), un marqueur précoce de la fonction rénale (Yu *et al.*, 2020). D'autres études sur des chats atteints de PIF sont également nécessaires pour cette molécule.

3.7) L'inhibiteur du transport du cholestérol U18666A

L'U18666A inhibe le transporteur du cholestérol entraînant une accumulation cytoplasmique du cholestérol et inhibant la réplication des FCoV de type I *in vitro* (Takano *et al.*, 2017). Cette molécule a également des propriétés antivirales contre les virus de la dengue, de l'hépatite C, du chikungunya ou encore contre le virus Zika par inhibition de la biosynthèse et du transport intracellulaire du cholestérol (Doki *et al.*, 2020b). Il apparaît ainsi que cette molécule puisse être un antiviral intéressant pour le traitement de la PIF.

Une étude *in vivo* s'est intéressée à l'efficacité de l'U18666A administré à des chats infectés expérimentalement avec le FIPV de type I (Doki *et al.*, 2020b). Le groupe traité a reçu l'inhibiteur U18666A par voie sous-cutanée à une dose de 2,5mg/kg à J0 (jour de l'inoculation du virus), puis 1,25 mg/kg à J2 et J4 tandis que le groupe contrôle a reçu une solution saline. Deux chats sur cinq ont développé la PIF dans le groupe contrôle, contre un dans le groupe ayant reçu le traitement. Le traitement aurait donc pu empêcher le développement de la maladie chez les chats traités. Cependant les résultats ne sont pas fiables car le nombre de cas de PIF étudié est très faible, et il s'agit d'une infection expérimentale. De plus l'U18666A étant une molécule amphiphile, l'accumulation dans l'encéphale et les tissus adipeux a été montrée chez les rats et des effets secondaires tels que la survenue de crises épileptiques ont été rapportés chez ces animaux, liés à des administrations répétées à forte dose (Doki *et al.*, 2020b). Il est donc important d'étudier plus en détail la pharmacocinétique de ce traitement avant son éventuelle utilisation chez les chats.

3.8) Les inhibiteurs des protéases virales : l'agglutinine de *Galantus nivalis*, le nelfinavir et les inhibiteurs des 3CL-protéases

a) L'agglutinine de *Galantus nivalis* et le nelfinavir

Une étude *in vitro* s'intéressant aux effets antiviraux de 16 composés sur les coronavirus félins a permis de montrer que l'agglutinine de *Galanthus nivalis*, un composé végétal, et le nelfinavir, un inhibiteur de la protéase HIV-1, inhibent tous deux la réplication virale des cellules faiblement infectées par le FCoV (Hsieh *et al.*, 2010). Cependant, lorsque la charge virale est augmentée, comme lors d'une situation de PIF, ces deux composés perdent leurs effets antiviraux. Mais cette même étude a mis en évidence une action antivirale synergique lorsque les deux composés sont utilisés simultanément, bloquant la réplication virale des coronavirus félins (Hsieh *et al.*, 2010). Ces composés ont des mécanismes d'action complémentaires : l'agglutinine de *Galanthus nivalis* se lie aux glycoprotéines de l'enveloppe des FCoV et empêche la liaison du virus avec la cellule hôte, tandis que le nelfinavir agit après l'entrée du virus dans la cellule hôte en inhibant les protéases virales (Tasker, 2021). Leur utilisation n'est pas recommandée pour le moment car il n'existe pour l'instant pas d'études *in vivo* disponibles.

b) Les inhibiteurs des 3CL-protéases

Ces agents permettent d'inhiber la réplication du virus en se liant de façon sélective à certaines protéases virales et en empêchant ainsi le clivage des polyprotéines, initialement non fonctionnelles, en protéines matures non structurales (Tasker, 2021). La protéase virale 3CL est l'une des protéases essentielle au bon déroulement de la réplication virale et constitue ainsi une cible pour l'élaboration d'un traitement contre la PIF. Plusieurs molécules, telles que la GC373 et la GC376, permettent son inhibition *in vitro* et donc l'inhibition de la réplication des coronavirus félins (Kim *et al.*, 2013).

Une première étude *in vivo* réalisée sur des souris infectées expérimentalement par un coronavirus murin hépatotrope, le virus de l'hépatite murine A59, a montré une diminution significative de la charge virale et des lésions hépatiques chez les souris traitées par des inhibiteurs de protéases 3CL par rapport au groupe contrôle, sachant que leur activité antivirale *in vitro* était dix fois moins importante que sur des cellules infectées par le FCoV (Kim *et al.*, 2015). De plus ces molécules ne semblent pas présenter de toxicité sur les souris.

Une autre étude *in vivo* a ensuite été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité thérapeutique du GC376 chez des chats (Kim *et al.*, 2016). L'étude met en évidence une bonne biodisponibilité et une très bonne tolérance de cette molécule chez le chat. L'expérience *in vivo* a ensuite été effectuée sur 8 chats expérimentalement infectés par le FIPV présentant des ictères, des épanchements, une importante lymphopénie, un amaigrissement et de la fièvre avant l'initiation du traitement antiviral. Ils ont ensuite reçu des injections biquotidiennes de GC376 à la dose de 5 à 10 mg/kg par voie sous-cutanée sur une période de 14 à 20 jours, sauf pour deux chats qui ont été euthanasiés au bout de 4 et 7 jours respectivement en raison de la trop grande gravité de leurs signes cliniques. Les six chats restant ont montré une amélioration rapide des signes cliniques et des paramètres sanguins et une importante diminution du titre viral macrophagique au sein des épanchements (Kim *et al.*, 2016). Ces six chats sont également restés en bonne santé, sans signe de rechute, sur une période d'observation de 8 mois après le début du traitement.

Enfin, une étude récente de Pedersen *et al.*, a évalué *in vivo* la sécurité et l'efficacité de l'inhibiteur de la protéase 3CL GC736 sur une cohorte de 20 chats de particuliers atteints de différentes formes de PIF (Pedersen *et al.*, 2018). Ces chats ont reçu le traitement à la dose de 15 mg/kg toutes les 12h par voie sous-cutanée sur une durée de 12 semaines. Le dosage est plus élevé que dans l'étude de Kim *et al.* car un premier essai à la dose de 10 mg/kg a mené à un échec thérapeutique sur le premier chat traité. Dix-neuf chats sur vingt ont présenté une rémission clinique après deux semaines de traitements, mais des rechutes ne répondant plus au traitement ont ensuite été observées chez 13 chats entre 1 et 7 semaines après l'initiation du traitement. La majorité des chats en rechute ont présenté des formes neurologiques de la PIF. Au moment de la rédaction de cet article, 7 chats sur 20 étaient en rémission de plus de 3 mois après le début du traitement (moyenne de 11,2 mois). Cependant, dans cette étude, les chats présentés avec des formes neurologiques de PIF ont été exclus car la GC736 ne traverserait pas la barrière hémato-encéphalique. Il y a des biais de recrutement et aucun groupe contrôle. De plus les cas de PIF n'ont pas été confirmés par histologie et/ou immunohistochimie. Tous ces résultats sont donc à interpréter avec précaution. Des effets secondaires au traitement ont également été mis en évidence : certains chats ont présenté de la douleur, des fibroses sous-cutanées et/ou des

alopécies focales aux sites d'injections, ainsi qu'un développement anomal ou retardé des dents permanentes chez les chats traités avant 16 à 18 semaines d'âge (Pedersen *et al.*, 2018).

Les inhibiteurs des protéases 3CL restent des traitements prometteurs, et leur association avec d'autres antiviraux comme le GS441524 pourrait s'avérer intéressante. D'autres études seraient nécessaires.

3.9) ARN et peptides synthétiques

a) ARN synthétiques

Des petits ARN interférents (siRNA) ont été synthétisés dans le but d'inhiber la réplication virale du coronavirus félin (McDonagh *et al.*, 2011). Ces siRNAs se lient à des régions spécifiques des ARNm et empêchent la synthèse des protéines virales correspondantes. Une étude *in vitro* s'est intéressée aux effets antiviraux de 8 siRNAs ciblant 4 régions différentes du génome du FCoV codant pour des protéines structurales et accessoires (McDonagh *et al.*, 2011). Tous ces petits ARN interférents ont démontré un effet inhibiteur sur la réplication virale du coronavirus félin. Les deux siRNAs les plus efficaces ciblent respectivement la séquence leader 5' et le gène de la nucléocapside N et permettent une réduction de la charge virale de plus de 95%. Une seconde étude *in vitro* réalisée sur 5 siRNAs a confirmé ces résultats et a montré qu'une combinaison de plusieurs petits ARN interférents ciblant différentes régions du génome viral permettait d'augmenter l'efficacité de l'inhibition de la réplication virale (Anis *et al.*, 2014).

Des ARN synthétiques circulaires ont également été étudiés. Ces ARN, appelés *Triple-Helix Oligonucleotides* (TFO), sont constitués d'oligonucléotides formant une triple hélice. Une étude *in vitro* réalisée sur des cellules épithéliales rénales féline CrFK s'est intéressée aux propriétés antivirales de cinq TFOs ciblant différentes régions du génome du coronavirus félin (Choong *et al.*, 2014). Le TFO1 cible la région 5'UTR, le TFO2 cible la région 3'UTR et les TFOs 3 à 5 ciblent différentes régions des gènes ORF 1a et ORF 1b. Chaque ARN circulaire établit 3 liaisons avec le FCoV. Un groupe témoin de cellules infectées par le coronavirus félin a ensuite été comparé aux groupes de cellules infectées et incubées avec les ARN circulaires 72 heures après l'infection. Les résultats montrent que la charge virale des cellules incubées avec les ARN circulaires (à l'exception de TFO2) est significativement réduite par rapport aux cellules témoins. Cela témoigne de l'inhibition de la réplication virale *in vitro* par les ARN circulaires.

Ces méthodes restent coûteuses et difficilement accessibles. De plus il n'existe à ce jour pas encore d'études *in vivo*.

b) Peptides synthétiques

Liu *et al.* ont mis au point et synthétisé cinq peptides analogues et se chevauchant correspondant à la région de répétition Heptad Repeat 2 (HR2) de la séquence codant pour la protéine structurale S du FCoV et ils ont étudiés leur efficacité antivirale *in vitro* (Liu *et al.*, 2013). Ces peptides bloquent l'intercalation des motifs de répétition HR1 et HR2 nécessaire à l'activation de la fusion de la protéine S virale avec la cellule infectée (Pedersen, 2014b). Les résultats rapportent une inhibition significative de la réplication du FIPV de 97% en utilisant l'un des cinq peptides (FP5) à des concentrations inférieures à 20µM. Par ailleurs, un effet synergique a été mis en évidence avec l'utilisation de l'interféron alpha humain. L'utilisation combinée du peptide FP5 et de l'IFN alpha inhibe totalement la réplication virale du FIPV et permet une réduction de la charge virale *in vitro* (Liu *et al.*, 2013). Les peptides synthétiques pourraient constituer un nouveau moyen de prévention de la PIF mais des études *in vivo* restent nécessaires.

4) Les analogues nucléosidiques de l'adénosine : une perspective thérapeutique très prometteuse

L'une des options thérapeutique la plus prometteuse à ce jour correspond aux analogues nucléosidiques de l'adénosine. Ces derniers agissent lors de la synthèse de l'ARN viral en entrant en compétition avec les nucléotides naturels et en substituant leur place. Lorsque l'ARN-polymérase-ARN-dépendante rencontre l'analogue nucléosidique incorporé dans l'ARN viral, celle-ci est inhibée et la transcription précocement terminée (Tasker, 2021). Ces analogues nucléosidiques agissent donc comme des substrats alternatifs pour l'ARN-polymérase-ARN-dépendante et comme des terminateurs de chaîne de l'ARN.

4.1) La GS-441524, une molécule prometteuse pour la lutte contre la PIF

La molécule GS-441524 est un analogue nucléosidique de l'adénosine particulièrement étudié ces dernières années. Cette petite molécule présente une activité antivirale contre plusieurs virus à ARN et notamment contre le SARS-CoV (Murphy *et al.*, 2018). Elle est le métabolite actif du Remdesivir (GS-5734), une molécule qui a montré son efficacité contre un large nombre de virus humains comme le MERS-CoV, le virus Ebola, le virus syncytial respiratoire, le virus de la fièvre de Lassa, etc. (Murphy *et al.*, 2018). Le Remdesivir est également étudié comme une possibilité de traitement pour la pandémie actuelle de COVID-19 (Izes *et al.*, 2020).

Une étude *in vitro* démontre l'absence de toxicité de la GS-441524 sur les cellules félines rénales CrFK à des concentrations élevées jusqu'à 100 μ M et une inhibition efficace de la réplication du FIPV à la fois sur les cellules CrFK expérimentalement infectées et sur des macrophages félines péritonéaux naturellement infectés, même à une concentration de 1 μ M (Murphy *et al.*, 2018). Cette étude s'est également intéressée à l'effet thérapeutique de la GS-441524 *in vivo* sur une cohorte de 10 jeunes chats expérimentalement infectés par le FIPV. Lorsque les symptômes de PIF sont installés, la moitié des chats a reçu une injection sous-cutanée quotidienne de 2 mg/kg de GS-441524 et l'autre moitié a reçu une injection sous-cutanée quotidienne de 5 mg/kg, cela pendant deux semaines. L'ensemble des 10 chats a rapidement montré une résolution des signes cliniques et des paramètres biologiques comme la lymphopénie. Cependant deux des dix chats de l'étude ont ensuite présenté une rechute, respectivement à 4 et 6 semaines post-traitement. Ces deux chats ont donc été traités une seconde fois pour une durée de deux semaines et ont montré des résultats favorables identiques au premier traitement. Jusqu'à la publication de l'article, soit plus de 8 mois après l'initiation du traitement, les dix animaux sont restés en bonne santé apparente. Aucun signe de toxicité n'a été rapporté pendant ou après les traitements. Un effet secondaire a en revanche été observé : une douleur localisée et transitoire au niveau du point d'injection pendant 30 à 60 secondes après l'injection de la GS-441524, plus ou moins prononcée suivant les chats, se manifestant par du léchage, une posture inhabituelle et/ou des vocalises. Cependant, encore une fois, aucun groupe contrôle n'est inclus dans l'étude.

En se basant sur cette première étude, Pedersen *et al.* ont étudié l'effet thérapeutique *in vivo* de cette molécule sur un plus grand nombre de chats cette fois-ci naturellement infectés par le FIPV (Pedersen *et al.*, 2019). L'étude a été menée sur 31 chats de propriétaires atteints de PIF dont 26 présentaient une forme humide et 5 une forme sèche. Les chats présentant des formes oculaires ou nerveuses n'ont pas été recrutés en raison des doutes concernant la capacité de franchissement des barrières hémato-encéphalique et hémato-oculaire par la GS-441524. L'âge moyen des chats de l'étude était de 13,6 mois. Le diagnostic de PIF reposait sur le signalement et l'historique de l'animal, l'examen clinique, et les examens biologiques. Des RT-PCR sur

épanchement ont été réalisés sur quelques chats et seuls cinq chats ont eu un diagnostic de certitude avec une recherche d'antigènes par immunohistochimie. Le protocole consistait en une injection sous-cutanée quotidienne à la dose de 2 mg/kg pour une durée de 12 semaines minimum. La durée du traitement était prolongée en cas de persistance de l'hyperprotéïnémie. Le dosage était augmenté à 4 mg/kg lors de prolongation du traitement ou lors de rechutes. Les résultats sont les suivants :

- Quatre chats sur 31 ont dû être euthanasiés ou sont morts au bout de 2 à 5 jours en raison de la trop grande sévérité de leurs signes cliniques et des complications ;

- Un cinquième chat a été euthanasié au 26^{ème} jour après l'initiation du protocole en raison de l'absence de réponse au traitement (la charge virale ne diminuait pas dans l'épanchement). Une résistance à la molécule était suspectée chez ce chat mais n'a pas été confirmée par séquençage génétique ;

- Le protocole a été interrompu 2 semaines chez trois chats en raison des réactions cutanées et des difficultés à réaliser les injections ;

- L'ensemble des 26 chats ayant complété le traitement ont montré une importante amélioration des signes cliniques en quelques semaines : résolution de la fièvre en 12 à 36 heures, amélioration quotidienne de l'appétit et du niveau d'activité, prise de poids, disparition des épanchements, disparition des signes oculaires, résolution des ictères, diminution de la taille des nœuds lymphatiques etc. ;

- Sur ces 26 chats, 18 sont restés en bonne santé apparente après le traitement et au moins jusqu'au moment de la publication de l'article (durée maximale de 1 an et 7 mois) ;

- 8 chats, dont les 3 ayant interrompu temporairement le protocole et 5 ayant eu leur protocole prolongé, ont présenté une rechute dans les 3 à 84 jours après l'arrêt du traitement (moyenne de 23 jours). Deux de ces chats présentaient des signes nerveux lors des rechutes ;

- Après une augmentation du dosage à 4mg/kg pour le second traitement de ces 8 chats, 7 d'entre eux ont montré une réponse favorable mais un des deux chats présentant les signes neurologiques a dû être euthanasié ;

- Au total 25/26 chats ayant reçu les injections de GS-441524 pour 12 semaines ou plus ont montré une rémission prolongée de la PIF, bien que l'un d'entre eux ait succombé à un problème cardiaque non lié à la maladie.

Les chats survivants ont ensuite été régulièrement suivis par des vétérinaires pendant l'année suivant le traitement et il a été recommandé aux propriétaires de limiter tout stress les 3 premiers mois. Toutefois, cinq chats ont été stérilisés sans complications. Cette étude de Pedersen *et al.* a ainsi montré que l'utilisation de la GS-441524 comme traitement contre la PIF était très prometteuse à un dosage optimal de 4mg/kg SC q24h pendant au moins 12 semaines, car efficace mais aussi relativement sécuritaire pour les chats. Néanmoins, il y a plusieurs limites à cette étude : il existe un biais de recrutement, les formes oculaires et neurologiques de PIF ne sont pas prises en comptes, il n'existe pas de groupe contrôle qui aurait été traité avec des corticoïdes, absence de diagnostics définitifs par immunohistochimie pour la majorité des chats, formes sèches sous-représentées. Des effets secondaires aux points d'injections ont également été rapportés chez 16/26 chats: douleur se manifestant pendant 30 à 60 secondes par des vocalisations, grognements et changements de positions, présences d'ulcérations, d'alopécie focale et cicatrices.

Dickinson *et al.* se sont intéressés à l'effet thérapeutique de la GS-441524 sur quatre chats atteints de formes nerveuses et oculaires de PIF (Dickinson *et al.*, 2020). Les chats de cette étude ont reçu une dose plus élevée, comprise entre 5 et 10 mg/kg q24h, par voie sous cutanée et pour une durée minimale de 12 semaines. Les quatre chats ont montré des réponses positives au traitement avec une amélioration des signes cliniques en quelques jours. Trois chats étaient encore en vie au moment de la publication de l'article soit respectivement 528, 516 et 345 jours après la fin du traitement. Le dernier chat a été euthanasié au bout de 216 jours en raison de rechutes répétées malgré les deux traitements mis en place. Deux des chats aux signes neurologiques moins sévères avaient reçu 5mg/kg par jour pendant 14 semaines, le chat euthanasié avait reçu 5 mg/kg par jour pendant 15 semaines puis un deuxième traitement à la même dose encore 12 semaines suite à une rechute apparue 36h après l'arrêt du premier traitement. Le dernier chat avait commencé son traitement avec 5 mg/kg par jour puis les doses ont été progressivement augmentées à 8 puis 10mg/kg sur 19 semaines au total. Cette étude a montré les mêmes effets secondaires cités précédemment, à savoir des réactions cutanées locales et un inconfort après les injections. Ainsi, la publication de Dickinson *et al.* témoigne de l'efficacité de la GS-441524 sur les formes nerveuses lorsque le dosage est augmenté. Cette molécule peut donc franchir la barrière hémato-encéphalique. Il semblerait que la concentration de la GS-441524 dans le LCS représente environ 20% de la concentration plasmatique (Dickinson *et al.*, 2020).

4.2) Utilisation et efficacité de la GS-441524 sur le terrain

La GS-441524 (Gilead Sciences, Inc) ne dispose actuellement pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et ne peut pas être légalement utilisée par les vétérinaires pour le traitement de la PIF. Mais face aux récentes études démontrant l'efficacité de cette molécule sur le coronavirus félin pathogène, un marché noir s'est rapidement mis en place, notamment en Chine, et les propriétaires de chats atteints de PIF peuvent ainsi se procurer les traitements sur internet. Par ailleurs, des groupes dédiés au traitement de la PIF par la GS-441524 se sont développés sur les réseaux sociaux et facilitent l'accès aux informations et produits (échanges, revente, etc.).

Le Dr Juliette Sotin a réalisé une enquête en 2021 pour sa thèse d'exercice vétérinaire afin d'établir un état des lieux sur l'utilisation en France des molécules antivirales GC376 et GS-441524 pour le traitement de la PIF en dehors du cadre légal (Sotin, 2021). Le questionnaire établi était destiné aux propriétaires de chats atteints de PIF en cours de traitement, en période d'observation après la fin du traitement ou considérés comme guéris, et a été diffusé sur un réseau social via un groupe privé consacré au traitement de la PIF par la GS-441524 (« PIF Péritonite Infectieuse Féline (Groupe officiel®) Conseils & Traitement »). Le Dr Sotin a réuni un total de 169 réponses pour l'interprétation de ses résultats. Elle a pu constater que 60,4% des propriétaires ont été informés de l'existence du traitement par les réseaux sociaux, contre 30,2% par l'intermédiaire d'un vétérinaire. La grande majorité des participants se sont procurés la molécule par leur soin (98,2%), le plus souvent par l'intermédiaire d'un groupe de soutien sur un réseau social. Les propriétaires se procuraient majoritairement le traitement sous forme injectable, dans 87 % des cas, mais certains commençaient le traitement avec des injections puis prenaient le relais avec des comprimés. Rares étaient ceux qui utilisaient des comprimés pour toute la durée du traitement. En raison de la non légalisation de la GS-441524, 77,5% des propriétaires ont réalisé le traitement par leur soin, et dans un peu moins de la moitié des cas, sans explications reçues de la part d'un vétérinaire. En revanche, 96,4% des propriétaires effectuent un suivi en clinique au cours du traitement (bilans sanguins et échographies principalement). Quelques propriétaires (16,6%) se

sont fait aider partiellement ou totalement par un vétérinaire. Plus de la moitié des participants ont hésité à effectuer le traitement, principalement en raison de la difficulté à réaliser les injections, mais aussi par peur des retombées judiciaires, à cause de doutes sur la qualité des produits issus du marché noir, ou encore du prix. Il est en effet important de prendre en compte le coût important du traitement : le coût moyen s'élèverait à 2392 euros sans compter les frais vétérinaires associés de 969 euros en moyenne, soit un total de 3361 euros en moyenne (Sotin, 2021). Concernant les résultats, une amélioration clinique rapide était observée parmi presque tous les chats de l'enquête (97,6%), et dans 92,4% des cas dans la semaine suivant l'initiation du traitement (médiane de 2 jours). Des rechutes ont été rapportées chez 13,9% des chats en cours de traitement et 9,1% des chats en période d'observation post-traitement. Dans la majorité des cas (83,3%), un second traitement a été initié avec une modification du protocole initial dans 2/3 des cas. Des effets secondaires au traitement ont été rapportés dans 84,8% des cas avec principalement une douleur lors de l'injection sous-cutanée d'un score moyen de 6,8/10 (95%) et des lésions cutanées aux sites d'injection (46,8%) avec des cicatrices dans 3,5% des cas. Plus rarement, de la diarrhée, de la fatigue, des vomissements, une atteinte rénale ont été observés. Finalement, sur l'ensemble des chats, 97% étaient en vie au moment de l'enquête. Après traitement complet, le taux de survie était de 98,4% et aucun chat présentant des formes nerveuses ou oculaire n'est décédé.

Cette enquête s'est révélée très intéressante car il s'agit de la première étude de terrain réalisée en France concernant l'utilisation de la GS-441524. Toutefois, plusieurs limites sont décrites par l'autrice : absence de diagnostic de certitude de la PIF dans la plupart des cas, existence d'un biais de sélection (faible participation à l'enquête des propriétaires de chats décédés, partage du questionnaire sur un seul groupe d'un unique réseau social avec les mêmes recommandations pour tous), impossibilité de vérifier l'exactitude des déclarations des propriétaires etc.

Une autre étude similaire avait été réalisée peu de temps auparavant par Jones *et al.* pour évaluer l'efficacité et l'utilisation de la GS-441524 pour le traitement à domicile de la PIF (Jones *et al.*, 2021). Un questionnaire a également été diffusé sur un large groupe d'un réseau social consacré au traitement de la PIF, « FIP Warriors », et a réuni 393 réponses. La grande majorité des participants était de nationalité américaine (73,7%). Les résultats montrent que seuls 8,7% des propriétaires ont reçu une aide significative d'un vétérinaire pour la réalisation du traitement. Dans cette étude, le coût moyen du traitement était de 4920 dollars, soit environ 4170 euros. Une amélioration clinique rapide, dans la semaine suivant le début du traitement, avait été observée par 88,2% des propriétaires. Au moment de l'enquête 96,7% des chats étaient en vie dont 54% considérés comme guéris et 43,3% en période d'observation. Des rechutes ont été rapportées dans 12,7% des cas et 3,3% des chats sont décédés malgré le traitement. Les effets secondaires retrouvés sont la douleur et les plaies cutanées aux sites d'injections. Ainsi les résultats sont assez similaires à l'enquête réalisée par le Dr Juliette Sotin. En revanche, les mêmes limitations sont décrites.

Pedersen décrit un taux de survie plus faible que dans ces deux études, aux alentours de 80%, avec des échecs résultant d'un mauvais diagnostic de PIF, d'un dosage inadéquat, de la présence de maladies concomitantes ou de résistances à la molécule (Pedersen, 2021a).

4.3) Protocole pour le traitement par la GS-441524

Le protocole utilisé par les propriétaires pour l'utilisation de la GS-441524 est celui recommandé par le Dr Pedersen. Nous pouvons retrouver ses dernières mises à jour concernant

l'utilisation de la molécule sur le site de l'université UC Davis (Pedersen, 2016). Les modifications effectuées reposent essentiellement sur les retours d'expériences des utilisateurs et du Dr Pedersen, et sur les études les plus récentes.

D'après la dernière mise à jour datant d'octobre 2021, les recommandations pour le traitement par la GS-441524 sous forme injectable sont les suivantes (Pedersen, 2021a):

- Les paramètres cliniques à surveiller quotidiennement ou hebdomadairement au cours du traitement sont la température, le poids, le niveau d'activité, l'appétit et les signes cliniques initiaux ;

- Des examens sanguins comprenant à minima un hémogramme et une biochimie pour le taux de protéines totales, d'albumine, de globuline et le ratio A/G doivent être réalisés à l'initiation du traitement puis toutes les 4 semaines ;

- L'objectif est d'observer une normalisation clinique et biologique au bout des 12 semaines de traitement. La réponse au traitement se fait en général dans les 24-48h et une rémission complète ou quasi complète s'observe dans les 2 à 4 semaines après l'initiation du protocole ;

- Le dosage peut être amené à être augmenté en cas de réponse clinique ou biologique trop lente (absence de gain de poids, persistance des signes cliniques initiaux, absence d'amélioration des paramètres biologiques) ou lors de la survenue de complications oculaires et/ou neurologiques. Une augmentation de dosage au cours du traitement doit toujours se faire pour un minimum de 4 semaines (+2 à +5 mg/kg), même si cela rallonge la durée du traitement initial ;

- Des traitements symptomatiques peuvent être mis en place parallèlement au protocole pour améliorer le confort de vie de l'animal (antibiotiques pour les infections secondaires, anti-inflammatoires, antalgiques, vitamines B12, protecteurs hépatiques, fluidothérapie, transfusion etc.). Les épanchements ne doivent pas être ponctionnés et retirés sauf s'ils interfèrent avec la respiration (recollection rapide). Les corticoïdes ne doivent être utilisés que les premiers jours de traitement et le dosage progressivement diminué ensuite car ils masquent les effets de la GS-441524 et interfèrent avec la réponse immunitaire au virus ;

- Le dosage initial pour les chats atteints de PIF sèche ou humide sans signes oculaire et neurologique est de 4 à 6 mg/kg/j par voie sous-cutanée pendant 12 semaines (avec les jeunes chats et les formes humides plutôt vers la limite basse et les formes sèches vers la limite haute). Si des signes oculaire ou neurologique apparaissent, passer au dosage adapté à la nouvelle forme ;

- Le dosage initial pour les chats présentant une forme oculaire, sans signes neurologiques, est de 8 mg/kg/j par voie sous-cutanée pendant 12 semaines ;

- Les chats atteints d'une forme neurologique commencent à une dose de 10 mg/kg/j par voie sous-cutanée pendant 12 semaines ;

- La forme orale n'est pas recommandée lorsque le dosage par voie injectable est supérieur à 10mg/kg, car il semblerait que l'efficacité de l'absorption intestinale diminue à ces doses élevées ;

- La décision de l'arrêt du traitement n'est pas facile car il n'existe pas de tests pour affirmer la guérison de l'animal. Le protocole sera achevé lorsque l'état clinique et biologique sera pour la plus grande partie retourné dans les normes. La persistance de quelques légères anomalies ne justifie pas un prolongement du traitement ;

- Des rechutes peuvent être observées après la fin des 12 semaines de traitement et se caractérisent le plus souvent par l'apparition de signes oculaires ou nerveux. Un second traitement est alors mis en place sur une durée de 8 semaines en rajoutant 5 mg/kg au dosage initial. Si le chat ne répond pas à un dosage de 15mg/kg/j, il est très probable qu'une résistance à la molécule soit en cause ;

- Pour limiter les effets secondaires cutanés, il est recommandé d'éviter les injections entre les épaules et de changer régulièrement de site d'injection. De la gabapentine peut être administrée avant les injections pour aider à diminuer la douleur. Les plaies seront désinfectées plusieurs fois par jour.

Il existe également une forme orale de la molécule GS-441524 proposée par les marques Mutian[®], Aura[®] ou encore Lucky[®] (Pedersen, 2021b). La concentration de ces produits est cependant plus élevée que pour les formes injectables car la concentration plasmatique en GS pour les formes orales serait inférieure à la concentration plasmatique permise par les formes injectables. Les recommandations sur les doses à administrer en fonctions des formes de PIF peuvent être retrouvées sur les sites des différentes marques. Par exemple, les recommandations de Mutian[®] pour 12 semaines de traitement sont de 100mg/kg/j pour les chats ne présentant pas de signes nerveux ou oculaire, de 150mg/kg/j lors de signes oculaires et 200 mg/kg/j lors de signes nerveux (Mutian Store, 2022). Les comprimés et gélules de GS-441524 sont de plus en plus utilisés pour une partie ou la totalité du traitement, notamment pour pallier aux effets secondaires cutanés des formes injectables (Pedersen, 2021b). Toutefois, le coût de la forme orale de GS est 20 à 40% plus élevé. Lorsque le chat atteint de PIF présente des symptômes digestifs importants avec des vomissements et/ou régurgitations et des diarrhées, la forme injectable sera privilégiée au moins pour le début du traitement. Contrairement aux idées initiales, la forme orale semblerait aussi efficace que la forme injectable, même sur les formes neurologiques, avec parfois une meilleure réponse (Pedersen, 2021b).

4.4) Conditions d'utilisation de la GS-441524

a) GS-441524 et chattes gestantes

Il existe peu d'études publiées sur la PIF chez les chattes gestantes, mais l'analyse des quelques cas traités par la GS-441524 sur le terrain semble indiquer que les chattes infectées par le FIPV sont à un stade préclinique ou subclinique en début de gestation (Pedersen, 2021c). L'immunodépression provoquée par la gestation est ensuite à l'origine de la progression de l'infection à un stade clinique, généralement lors du dernier tiers de la gestation, au moment de la mise bas ou juste après (Pedersen, 2021c). L'atteinte des chatons dépend de la sévérité de l'infection et du moment de l'infection (Pedersen, 2021c). La maladie peut entraîner des résorptions fœtales en début de gestation, des avortements en fin de gestation, ou des chatons malades et décédant rapidement après la mise bas (Pedersen, 2021c). Certaines portées parviennent toutefois à rester en bonne santé lorsqu'elles sont élevées et biberonnées par les propriétaires. Il existe encore beaucoup d'incertitudes quant au rôle de l'infection sur la mortalité des chatons (Pedersen, 2021c).

L'utilisation de la GS-441524 chez les chattes gestantes ne semble pas provoquer d'effets délétères sur les portées de chatons et leur développement, et ce quel que soit le stade de la gestation (Pedersen, 2021c). Il semblerait que cette molécule, de petite taille, traverse aisément la barrière placentaire et soit également présente dans le colostrum et le lait (Pedersen, 2021c). Les recommandations actuelles sont ainsi de traiter les chattes gestantes de la même façon que tout

autre chat atteint de PIF et de ne pas intervenir sur les chatons après la mise bas (Pedersen, 2021c).

b) GS-441524 et chats atteints par le FeLV

Dans les années 70 et 80, il était estimé qu'un tiers à la moitié des chats atteints de PIF étaient infectés par le FeLV (Pedersen, 2021d). La littérature décrit la leucose féline comme un facteur de risque pour la survenue de PIF. L'immunodépression provoquée par l'infection par le FeLV pourrait interférer avec le rétablissement d'une immunité protectrice contre le FIPV et ainsi réduire les chances de réussite du traitement par la GS-441524 (Pedersen, 2021d). Par ailleurs, les chats infectés par le FeLV ont une espérance de vie déjà réduite et seuls 10% d'entre eux survivent plus de 3 ans (Pedersen, 2021d). Il faut aussi prendre en compte à la fois le coût du traitement et les frais vétérinaires associés à la leucose féline et les maladies associées (lymphome, syndromes myéloprolifératifs, anémie aplasique etc.) (Pedersen, 2021d).

c) GS-441524, stérilisation et vaccination

Il n'y a à ce jour pas de contre-indication à la stérilisation ou la vaccination d'un chat sous GS-441524 (Pedersen, 2021e). La crainte des propriétaires est que cela puisse représenter un événement stressant pour leur animal et donc que cela ait un impact sur l'efficacité du traitement. Le Dr Pedersen estime que le comportement sexuel des animaux peut être plus stressant qu'une chirurgie réalisée avec l'intention de limiter un maximum de stress (utilisation de moins de molécules, limitation des contraintes physiques etc.). De plus, dans son étude publiée en 2019, les cinq chats stérilisés peu de temps après l'arrêt du traitement n'avaient pas présenté de complications (Pedersen *et al.*, 2019).

Il est recommandé de différer la vaccination, le système immunitaire des chats malades et traités étant déjà sollicité (Pedersen, 2021e).

d) GS-441524 et autres traitements en association

Il est possible d'associer des traitements symptomatiques à l'administration de la GS-441524. Les chats malades étant souvent particulièrement affaiblis par les symptômes en début de traitement, ils peuvent s'avérer utiles pour maintenir le chat en vie le temps que le traitement antiviral fasse effet (Pedersen, 2021e). Les traitements les plus fréquemment utilisés à l'initiation du protocole antiviral sont des antibiotiques (doxycycline, clindamycine), des antalgiques (opioïdes, gabapentine), des anti-inflammatoires (corticoïdes, AINS), des immunostimulants (interférons, immunostimulants non spécifiques), des anti-vomitifs, des anti-diarrhéiques ou encore une fluidothérapie (Pedersen, 2021e). Leur prescription doit être arrêtée lorsque l'amélioration clinique est satisfaisante (Pedersen, 2021e). Des traitements topiques oculaires peuvent également être utilisés en cas d'uvéïte ou glaucome (Pedersen, 2021a). Enfin, des protecteurs hépatiques (S-adénosylméthionine) et une complémentation en vitamine B12 lors d'anémie sont fréquemment prescrits par les vétérinaires.

B) Pronostic

Sans traitement antiviral efficace, la PIF entraîne irrémédiablement la mort des chats atteints. La progression de la maladie entre l'apparition des signes cliniques et la mort est variable suivant les cas et apparaît notamment plus rapide chez les jeunes chats et chez les chats atteints d'une forme humide par rapport aux chats âgés et aux chats atteints de PIF sèche (Pedersen, 2014a ; Tasker, 2021). Selon différentes études, le taux de survie médian varie de 8 à 21 jours

pour les formes humides, contre 38 jours pour les formes sèches dans un autre article (Tsai *et al.*, 2011 ; Tasker, 2021). Le temps de survie est généralement de quelques jours à semaines pour les formes effusives, et de quelques semaines à quelques mois voire années dans de rares cas pour les formes sèches (Tasker, 2021). Certains paramètres peuvent donner des indications sur la durée de survie : un mauvais état général, des crises convulsives, une thrombopénie, une lymphopénie, un faible hématocrite, une hyperbilirubinémie, une hyponatrémie, une hypokaliémie ou encore un important épanchement sont de faible pronostic (Tsai *et al.*, 2011 ; Tasker, 2021).

Les traitements antiviraux apparus ces dernières années semblent offrir de meilleurs pronostics pour toute forme de PIF, même si l'on ne dispose pas encore d'un recul suffisant. Nous avons vu par exemple dans les études de Pedersen *et al.* que 7/20 chats présentaient une rémission d'une moyenne de 11,2 mois suite à l'utilisation de la GC376 et que l'utilisation de la GS-441524 avait permis une rémission de plus de 10 mois (durée maximale de 1 an et 7 mois) chez 25/31 chats traités (Pedersen *et al.*, 2018 ; Pedersen *et al.*, 2019). De même, l'étude de Dickinson *et al.* montrait que 3/4 chats étaient toujours en vie au moment de la publication de l'article soit respectivement 528, 516 et 345 jours après la fin du traitement à la GS-441524 (Dickinson *et al.*, 2020). Enfin l'étude de Murphy *et al.* décrit la survie de la totalité des 10 chats traités par cette même molécule plus de 8 mois après l'initiation du traitement (Murphy *et al.*, 2018).

II. Options de traitement de la COVID-19 et apport des connaissances sur la péritonite infectieuse féline

Les nombreuses études menées sur les coronavirus ces dernières années, et notamment sur les coronavirus félins, ont permis d'augmenter les connaissances sur la biologie du SARS-CoV-2 et ses interactions avec l'hôte infecté. Ces informations pourraient permettre de contenir et éventuellement combattre la pandémie : les données récoltées dernièrement sur les infections par FCoV, partageant des similitudes avec le SARS-CoV-2, pourraient servir pour le développement rapide de stratégies thérapeutiques et préventives pour la COVID-19 (Paltrinieri *et al.*, 2020). De même, les efforts actifs et collectifs de la recherche sur la pandémie pourraient également avoir à terme un impact positif sur l'évolution des traitements contre la PIF.

A) Options thérapeutiques pour la COVID-19

Pour l'instant il n'existe pas de traitement efficace disponible et recommandé contre l'infection par le SARS-CoV-2. Les options prometteuses à ce stade seraient l'homologation de nouveaux médicaments et la réorientation des indications de médicaments déjà utilisés pour d'autres maladies. Plusieurs candidats ont déjà été proposés et testés comme le lopinavir/ritonavir utilisés contre le VIH, la chloroquine et l'hydroxychloroquine utilisés comme antipaludiques ou encore le Remdesivir ayant une activité inhibitrice *in vitro* contre plusieurs virus à ARN comme les FCoV ou le virus Ebola (Ludwig et Zarbock, 2020). Cependant les échantillons des études sont souvent trop faibles et/ou la conception du protocole non rigoureuse. En attendant les résultats des nombreux essais cliniques en cours et la réalisation d'essais contrôlés randomisés, les soins prodigués aux malades sont surtout des soins de soutien allant des traitements symptomatiques à l'assistance ventilatoire pour les patients atteints de SDRA (Chams *et al.*, 2020). Les complications

sont également prises en charge : infections bactériennes secondaires, septicémie, coagulopathies etc.

Le sujet de cette thèse portant essentiellement sur les traitements de la PIF et les liens avec la COVID-19, les nombreux traitements étudiés actuellement pour le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2 ne seront pas tous évoqués dans le détail.

1) Traitements symptomatiques et gestion des complications lors de COVID-19

1.1) Utilisation des glucocorticoïdes

Comme pour la PIF, le traitement de la COVID-19 consiste souvent à contrôler la réponse immunitaire du patient en raison de la nature inflammatoire de la maladie (Sweet *et al.*, 2022).

Les glucocorticoïdes pourraient théoriquement contrôler la réponse inflammatoire et réduire les risques de développer un SDRA. L'intérêt de l'utilisation des glucocorticoïdes par voie systémique varie selon les études, mais elle ne semblerait pas pleinement recommandée. Ils étaient largement prescrits pour les infections au SARS-CoV et MERS-CoV mais leur utilisation était déjà controversée car les résultats étaient non concluants voire négatifs, avec une aggravation clinique (Veronese *et al.*, 2020). Veronese *et al.* ont analysé et comparé quatre études sur l'efficacité des glucocorticoïdes chez les patients atteints de COVID-19 : deux études ont rapporté des résultats négatifs et préjudiciables pour le devenir clinique des patients, une étude n'a pas rapporté d'association significative entre l'utilisation de corticostéroïdes et le devenir clinique des patients, et enfin une dernière étude a montré que l'administration de méthylprednisolone pour les formes les plus sévères permet de réduire le risque de décès de 62% (Veronese *et al.*, 2020). Cependant sur 31 études analysées, seules 4 études rétrospectives chinoises ont été incluses, avec des données très hétérogènes. Le type et le dosage des glucocorticoïdes variaient entre les études et ceux-ci étaient considérés comme appartenant à la même classe malgré leurs actions et propriétés différentes. Des études de cohortes restent nécessaires. L'OMS ne recommande pas l'utilisation des corticostéroïdes systémiques en dehors des essais cliniques (Halpin *et al.*, 2020). Ces derniers pourraient augmenter le risque d'infections secondaires en inhibant la réponse immunitaire et retarder la clairance virale (Chams *et al.*, 2020).

Concernant l'administration de corticostéroïdes par voie inhalée, une étude a montré une amélioration clinique chez trois patients atteints de COVID-19 nécessitant de l'oxygène mais pas de soutien ventilatoire lors de l'administration de bécloéthéride (utilisé pour traiter l'asthme) par voie inhalée (Iwabuchi *et al.*, 2020). Cependant, il n'y avait pas de groupe contrôle et l'état des patients aurait très bien pu s'améliorer spontanément. Halpin *et al.* ont souhaité analyser les effets de l'administration de glucocorticoïdes par voie inhalée en recherchant des données dans la littérature mais, à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve quant à savoir si leur utilisation pré-morbide ou continue est un facteur de résultats indésirables ou bénéfiques (Halpin *et al.*, 2020).

1.2) Utilisation des AINS

Les AINS sont utilisés pour leurs effets antidouleurs et antipyrétiques. Toutefois, leur prescription est controversée car plusieurs études décrivent un lien entre leur utilisation et l'augmentation de pathologies cardiovasculaires (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). De plus, une étude montre que l'ibuprofène augmenterait l'activité de l'ACE-2, le récepteur du SARS-CoV-2 principalement exprimé à la surface des cellules épithéliales du tractus respiratoire, des reins et des vaisseaux sanguins (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). L'utilisation d'ibuprofène et autre AINS pourrait ainsi faciliter l'infection par le SARS-CoV-2 et augmenter la sévérité des cas. De plus, les

AINS retarderaient la résolution de l'inflammation en inhibant les cyclo-oxygénases et ils sont associés à des multiples effets secondaires tels qu'une néphrotoxicité, des saignements, ou des complications gastro-intestinales (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Plusieurs études rapportent des résultats négatifs en association avec l'utilisation d'ibuprofène, mais elles présentent plusieurs biais (Sodhi et Etmnan, 2020). En attendant d'autres essais cliniques permettant de déterminer les effets bénéfiques ou néfastes des AINS, certaines autorités recommandent d'utiliser du paracétamol en antipyrétique de première intention et de réserver l'usage de l'ibuprofène lorsque ce dernier est contre-indiqué (Gavriatopoulou *et al.*, 2021).

1.3) Utilisation de bronchodilatateurs et vasodilatateurs

Les bronchodilatateurs ne sont pas systématiquement utilisés lors d'infections par le SARS-CoV-2. L'utilisation de nébuliseurs entraîne une aérosolisation et augmente le risque de transmission du virus. Ainsi l'administration de bronchodilatateurs par nébulisation doit être réservée aux patients atteints de bronchospasmes aigus tels que l'asthme ou lors d'aggravation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Les patients atteints de COVID-19 bénéficiant d'une nébulisation doivent être isolés dans des salles prévues à cet effet au moment du traitement, et le personnel médical doit disposer d'un matériel de protection personnel adéquat.

Les vasodilatateurs permettent d'améliorer les échanges au niveau des vaisseaux alvéolaires et de diminuer la pression vasculaire pulmonaire ; ils pourraient ainsi être bénéfiques pour les patients atteints d'hypoxémie sévère, surtout lors d'hypertension artérielle pulmonaire aiguë ou décompensée (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Les agents les plus fréquemment utilisés sont le monoxyde d'azote gazeux inhalé et l'époprosténol en aérosol, administrés par inhalation continue (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Pour le moment, il n'existe pas de preuve de leur réelle efficacité chez les patients atteints de COVID-19. Une étude a montré que l'utilisation de monoxyde d'azote gazeux inhalé chez des patients atteint de SDRA non lié à la COVID-19 permettait une amélioration transitoire de l'oxygénation des patients pendant les premières 24 heures seulement, et n'a montré aucun effet significatif sur la mortalité (Gebistorf *et al.*, 2016). De plus, son utilisation semblerait augmenter le risque de lésions rénales aiguës (Gebistorf *et al.*, 2016). Il est actuellement préconisé d'utiliser les vasodilatateurs en traitement de secours après avoir utilisé les méthodes d'optimisation de la ventilation chez les patients hypoxémiques et atteints de SDRA sévère (Gavriatopoulou *et al.*, 2021).

1.4) Utilisation de la ventilation mécanique et de l'oxygénation nasale à haut débit

Certains patients atteints de COVID-19 peuvent présenter une insuffisance respiratoire assombrissant le pronostic vital. Lors de SDRA sévère, les malades sont hospitalisés et souvent redirigés vers les services de soins intensifs pour bénéficier d'une ventilation mécanique (Wu et McGoogan, 2020).

Les patients atteints de SDRA léger à modéré peuvent bénéficier de canules nasales à haut débit et d'une ventilation à pression positive non invasive, tandis que les cas les plus sévères bénéficient d'une intubation endotrachéale et d'une ventilation mécanique obligatoire (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Bien que l'utilisation de ce matériel comporte des risques de contamination du personnel médical, la littérature décrit une diminution du taux d'intubation des patients disposant d'une canule à haut débit par rapport à l'oxygénation conventionnelle, mais aussi par rapport à la ventilation à pression positive non invasive lors d'insuffisance respiratoire

hypoxémique aiguë (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Son utilisation chez les patients atteints de COVID-19 est ainsi recommandée par la Société Européenne de Médecine des Soins Intensifs.

Enfin certains patients peuvent présenter une hypoxémie et/ou une hypercapnie réfractaires malgré toutes les stratégies thérapeutiques précédentes mises en place, à l'origine d'une grande mortalité. Dans ces cas précis, l'oxygénation par membrane extracorporelle peut-être utilisée comme thérapie de secours pour augmenter la survie (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Cette technique s'est avérée efficace et sécuritaire chez plus de 1000 malades atteints de COVID-19 avec SDRA sévère et réfractaire, assurant un taux de sortie d'hospitalisation de plus de 50% (Gavriatopoulou *et al.*, 2021).

1.5) Traitement des autres complications de la COVID-19

Nous avons vu précédemment que la COVID-19 pouvait être à l'origine d'un état hypercoagulable favorisant les risques de thromboses et de CIVD chez les patients malades (Chams *et al.*, 2020). Les recommandations actuelles sont ainsi d'appliquer une stratégie thromboprophylactique universelle chez l'ensemble des patients hospitalisés sans contre-indications et notamment d'administrer de l'héparine de bas poids moléculaire à dose prophylactique (Chams *et al.*, 2020 ; Thachil *et al.*, 2020 ; Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Une étude rétrospective réalisée en Chine et incluant 449 patients a montré que les patients ayant reçu des doses prophylactiques d'héparine alors qu'ils avaient un score de coagulopathie induite par sepsis ≥ 6 (score comprenant le temps de prothrombine, le taux plaquettaire et l'évaluation séquentielle des défaillances d'organe) et un taux de D-dimères six fois plus important que la limite supérieure, avaient une mortalité réduite (Tang *et al.*, 2020). Il est important de mesurer les D-dimères, la prothrombine et le taux plaquettaire chez tous les patients hospitalisés pour stratifier le risque (Thachil *et al.*, 2020). L'héparine est contre-indiquée s'il y a des saignements actifs, un nombre de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/L$ ou un taux de fibrinogène inférieur à 0,5 g/L (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Les anticoagulants oraux directs et les antagonistes de la vitamine K ne sont pas préconisés en raison de la non-connaissance des possibles interactions avec les antiviraux (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Lorsqu'une thrombo-embolie veineuse est suspectée, les patients reçoivent une dose thérapeutique d'anticoagulant pendant au moins 3 mois (Gavriatopoulou *et al.*, 2021).

Les effets de l'acide L-ascorbique, ou vitamine C, ont également suscité un intérêt thérapeutique pour la COVID-19. La vitamine C possède en effet des propriétés anti-oxydantes et permet de réduire la réponse inflammatoire en régulant la production des cytokines pro-inflammatoires (Boretti et Banik, 2020 ; Chams *et al.*, 2020). Cependant les études réalisées ne montrent pas encore de résultats significatifs : un essai clinique randomisé incluant 167 patients en soins-intensifs n'a pas montré de diminution significative des scores de dysfonctionnement organique ou d'amélioration des biomarqueurs de l'inflammation chez les patients atteints de SDRA et sepsis ayant reçu une perfusion intraveineuse d'acide ascorbique à haute dose, par rapport à ceux ayant reçu un placebo (Fowler *et al.*, 2019 ; Chams *et al.*, 2020).

Lors d'un état de choc avec présence d'une insuffisance rénale aiguë, un bilan hydrique négatif devra être obtenu par dialyse (Umakanthan *et al.*, 2020). Les antibiotiques peuvent être utilisés pour la prophylaxie pré-exposition et post-exposition, et notamment en cas d'infection bactérienne secondaire (Umakanthan *et al.*, 2020). Enfin, l'utilisation de la fluidothérapie peut s'avérer nécessaire pour palier aux désordres électrolytiques et réduire l'œdème pulmonaire (Umakanthan *et al.*, 2020).

2) Les principales stratégies thérapeutiques face à la COVID-19

2.1) Molécules inhibant l'entrée du virus

Nous avons vu précédemment que le virus SARS-CoV-2 se lie et entre dans la cellule hôte en utilisant les récepteurs ACE-2 et les protéases humaines (Hu *et al.*, 2021). Plusieurs molécules ont ainsi été proposées comme traitement pour interférer avec l'entrée du virus.

a) L'umifénovir (Arbidol)

L'umifénovir, dont le nom commercial est Arbidol, est un agent antiviral commercialisé pour l'instant uniquement en Russie et en Chine pour le traitement et la prophylaxie de la grippe et d'autres infections virales respiratoires (Hu *et al.*, 2021). Cette molécule bloque la fusion du virus avec la cellule hôte en ciblant l'interaction entre la protéine S et le récepteur ACE-2 (Hu *et al.*, 2021). Ainsi, l'umifénovir est étudié comme option thérapeutique pour la COVID-19. Des études ont montré une inhibition du SARS-CoV-2 *in vitro* par l'Arbidol ; la molécule est ainsi actuellement soumise à des essais cliniques contre la COVID-19 chez des patients (Gavriatopoulou *et al.*, 2021 ; Hu *et al.*, 2021). Les premiers résultats des études sembleraient cependant montrer que l'umifénovir n'améliorerait pas le pronostic des patients atteints de COVID-19 léger ou modéré par rapport aux soins palliatifs (Gavriatopoulou *et al.*, 2021 ; Hu *et al.*, 2021). D'autres études sont en cours, et notamment sur la combinaison de cette molécule avec d'autres antiviraux comme le ritonavir et le darunavir.

b) Le mésilate de Camostat

Le mésilate de Camostat est un traitement utilisé au Japon pour les pancréatites et les œsophagites de reflux post-opératoires (Hu *et al.*, 2021). Il s'agit d'un puissant inhibiteur de la sérine-protéase. Des études menées sur des souris ont montré que cet agent est capable d'empêcher l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes en inhibant l'activité de la sérine-protéase TMPRSS2 et permet une protection contre une infection léthale (Hu *et al.*, 2021). Plus récemment, une étude a montré que le mésilate de Camostat permet également de bloquer l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules pulmonaires humaines (Hoffmann *et al.*, 2020). Davantage de données cliniques sur l'efficacité de cet agent sont toutefois nécessaires.

c) La chloroquine et l'hydroxychloroquine

Comme pour la PIF, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, utilisées pour la prévention et le traitement du paludisme et de certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux et l'arthrose rhumatoïde, ont été étudiées comme options thérapeutiques pour la COVID-19. Ces molécules interfèrent en effet avec l'entrée du virus en inhibant la glycosylation du récepteur cellulaire et en interférant avec la liaison virus-hôte, ainsi qu'en augmentant le pH endosomal et en inhibant la fusion membranaire (Hu *et al.*, 2021). Aucun consensus scientifique n'a été atteint pour le moment concernant l'efficacité de ces molécules pour le traitement de la COVID-19 (Hu *et al.*, 2021). Certaines études montrent une inhibition du virus *in vitro* par ces agents (M. Wang *et al.*, 2020 ; Yao *et al.*, 2020). Les essais cliniques menés semblent, pour la majorité, ne montrer aucune association entre les taux de mortalité des patients recevant de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine par rapport à ceux ne recevant pas le traitement et il semblerait même que ces agents soient responsables d'un risque accru d'événements cardiaques indésirables allant jusqu'à augmenter le risque d'arrêts cardiaques chez les patients traités (Geleris *et al.*, 2020 ; Rosenberg *et al.*, 2020 ; Chams *et al.*, 2020 ; Hu *et al.*, 2021). Ce sont pour ces raisons que la FDA (« Food and Drug Administration ») des Etats-Unis a révoqué le 15 juin 2020 l'autorisation de

l'utilisation d'urgence de ces molécules, permise initialement le 28 mars 2020, pour le traitement de la COVID-19 (Chams *et al.*, 2020 ; Hu *et al.*, 2021). Des études restent en cours, notamment sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine en association ou non avec l'azythromycine, un antibiotique macrolide largement utilisé chez les patients atteints de désordres inflammatoires chroniques des poumons et/ou pneumonies (Chams *et al.*, 2020 ; Gavriatopoulou *et al.*, 2021). La diminution de la charge virale permise par l'hydroxychloroquine serait accentuée lors d'une association avec l'antibiotique (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Cependant les résultats des essais cliniques restent controversés : les traitements des patients hospitalisés à l'hydroxychloroquine avec ou sans azythromycine ne permettent pas de réduire les admissions aux soins intensifs ou les décès et des arythmies cardiaques ventriculaires sont également observés (Chams *et al.*, 2020 ; Gavriatopoulou *et al.*, 2021).

d) Autres stratégies

D'autres options thérapeutiques consistent à bloquer la liaison de la protéine S virale au récepteur cellulaire ACE-2 en utilisant un récepteur recombinant humain soluble (hACE-2), ou des anticorps monoclonaux spécifiques, ou encore à l'aide d'inhibiteurs de la fusion virale ciblant la protéine S du SARS-CoV-2 (Hu *et al.*, 2021). Des essais cliniques doivent cependant évaluer leur innocuité et leur efficacité.

2.2) Molécules inhibant la réplication du virus

Les principaux inhibiteurs de la réplication virale étudiés sont le remdesivir (GS-5734), le favilavir (T-705) et la ribavirine qui inhibent l'activité de l'ARN-polymérase-ARN-dépendante, ainsi que le lopinavir et le ritonavir qui inhibent la protéase 3CLpro (Hu *et al.*, 2021).

a) La ribavirine

Comme pour la PIF, la ribavirine qui est analogue nucléosidique de la guanosine a été étudiée au début de la pandémie de COVID-19 pour ses propriétés antivirales. La ribavirine, de la même façon que pour les FCoV, permet d'inhiber le SARS-CoV-2 *in vitro* (Khalili *et al.*, 2020). Un protocole d'étude a été proposé pour étudier les effets de la ribavirine à différentes doses et en association avec d'autres molécules chez les patients atteints de COVID-19 (Zeng *et al.*, 2020). Toutefois, l'intérêt suscité par d'autres molécules comme le remdesivir, présentant moins de toxicité, a conduit à laisser cette molécule de côté (Sweet *et al.*, 2022).

b) Le remdesivir

Le remdesivir est un agent antiviral à large spectre présentant une activité contre de nombreux virus à ARN tels que les *Filoviridae* (virus Ebola), les *Paramyxoviridae* (virus Nipah, virus respiratoire syncytial, virus Hendra), les *Pneumoviridae* et les *Coronaviridae* comme le SARS-CoV et le MERS-CoV (Amirian et Levy, 2020). Cet agent a initialement été développé en 2017 par la compagnie biopharmaceutique Gilead Sciences comme traitement pour le virus Ebola (Gavriatopoulou *et al.*, 2021), puis largement étudié par les vétérinaires pour le traitement de la PIF (Mobasheri, 2020). Le remdesivir (GS-5734) n'est en effet autre que la prodrogue de la GS-441524, le traitement le plus prometteur contre la péritonite infectieuse féline à l'heure actuelle. Le remdesivir s'est donc présenté comme un candidat de choix pour le traitement de la COVID-19. Le remdesivir agit comme un inhibiteur de l'ARN-polymérase-ARN-dépendante et permet donc de bloquer la réplication en provoquant une terminaison prématurée de la synthèse de l'ARN (Amirian et Levy, 2020).

Une étude réalisée en Chine a montré que le remdesivir permet d'inhiber très efficacement la réplication du SARS-CoV-2 *in vitro* (M. Wang *et al.*, 2020). Des résultats très encourageants ont ensuite été mis en évidence *in vivo* avec une amélioration clinique, biologique et radiographique chez des macaques rhésus infectés par le SARS-CoV-2 traités avec du remdesivir (Williamson *et al.*, 2020). Plusieurs essais cliniques en phase 3 sont menés en Chine, en Corée du Sud ou encore aux Etats-Unis pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du remdesivir chez des patients atteints de COVID-19 (Gavriatopoulou *et al.*, 2021).

Une récente étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique, a évalué les effets de l'administration intraveineuse de remdesivir chez des patients hospitalisés pour COVID-19 (Beigel *et al.*, 2020). Le temps d'amélioration clinique, défini par la sortie d'hospitalisation ou la poursuite d'hospitalisation non liée à la prise en charge de la COVID-19, a été comparé entre un groupe recevant une injection quotidienne de remdesivir pendant 10 jours et un groupe contrôle recevant un placebo par voie injectable pendant 10 jours. Au total, 1062 patients ont été randomisés. Il a été montré par cette étude que le temps d'amélioration clinique était significativement plus court (médiane à 10 jours) chez les patients traités avec du remdesivir par rapport à ceux qui ont reçu un placebo où la médiane est à 15 jours. Cette étude a également montré une plus faible mortalité chez les personnes traitées par du remdesivir par rapport au groupe contrôle à J15 (6,7% contre 11,9%) et J29 (11,4% contre 15,2%). Toutefois, ces différences ne sont pas statistiquement significatives et ne permettent pas de conclure à une association entre remdesivir et baisse de mortalité.

Dans une autre étude de Wang *et al.*, réalisée sur 237 patients atteint de COVID-19 sévère en double aveugle, randomisée, multicentrique et avec un groupe contrôle recevant un placebo, le délai d'amélioration clinique n'était pas statistiquement différent entre le groupe ayant reçu du remdesivir et le groupe ayant reçu le placebo, de même pour la mortalité à 28 jours (Yeming Wang *et al.*, 2020). Mais, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, les patients recevant du remdesivir présentaient un délai d'amélioration clinique numériquement plus rapide que ceux recevant un placebo, mais uniquement chez les patients présentant des symptômes d'une durée inférieure à 10 jours. L'efficacité du remdesivir lorsqu'utilisé précocement nécessite confirmation avec d'autres études.

Plusieurs autres études présentent des résultats qui ne sont pas en faveur d'une efficacité clinique significative du remdesivir dans la prise en charge de la COVID-19, ni sur la mortalité, ni sur la prévention du recours à la ventilation mécanique, ou sur la durée d'hospitalisation (Spinner *et al.*, 2020 ; WHO Solidarity Trial Consortium *et al.*, 2021 ; Ader *et al.*, 2022). Ainsi, malgré l'enthousiasme initial autour de cette molécule, son efficacité n'est pas prouvée à ce jour. Le remdesivir a tout de même reçu une autorisation d'urgence d'utilisation par la FDA aux Etats-Unis pour le traitement des patients hospitalisés atteints de formes sévères de COVID-19 et a aussi été la première option thérapeutique approuvée par l'Union Européenne pour le traitement des adultes et adolescents présentant une pneumonie avec besoins en oxygène (Mobasheri, 2020 ; Hu *et al.*, 2021).

c) Le favilavir (ou favipiravir)

Le favilavir (T-705) est un agent antiviral développé au Japon pour le traitement de la grippe et d'Ebola, actuellement autorisé en Chine, en Russie et en Inde pour le traitement de la COVID-19 (Hu *et al.*, 2021). Cet agent inhibe la réplication virale en bloquant l'enzyme ARN-polymérase-ARN-dépendante. Une étude chinoise a montré que le favilavir permet une

amélioration significative des signes de la maladie au scanner thoracique par rapport au groupe contrôle (taux d'amélioration de 91,43% contre 62,22%) et permet également une réduction de la clairance virale (Cai *et al.*, 2020). Un rapport préliminaire au Japon a montré une amélioration clinique de 73,8 % sept jours après le début du traitement par le favinavir chez les patients atteints de COVID-19 léger et une amélioration de 87,8% quatorze jours après, ainsi qu'une amélioration clinique de 40,1% et de 60,3% chez les patients atteints de COVID-19 sévère à 7 et 14 jours respectivement après le début du traitement au favilavir (Hu *et al.*, 2021). Toutefois, cette étude ne comprenait pas de groupe contrôle et la plupart des essais reposaient sur des échantillons de petite taille. Des essais contrôlés randomisés à grande échelle sont attendus pour une évaluation plus fiable de son efficacité.

d) Le lopinavir et le ritonavir

Le lopinavir et le ritonavir sont des inhibiteurs protéasiques qui ont été utilisés en combinaison contre les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (Chams *et al.*, 2020). Ces agents permettent l'inhibition des virus SARS-CoV et MERS-CoV *in vitro* et *in vivo* (Hu *et al.*, 2021). Cependant, les bénéfices de ces molécules dans la lutte contre la COVID-19 restent incertains. Ils sembleraient peu efficaces chez les patients atteints de COVID-19 mais l'efficacité thérapeutique pourrait être augmentée en association avec d'autres molécules comme la ribavirine ou les interférons bêta-1b (Hu *et al.*, 2021). Des essais cliniques sont actuellement toujours en cours.

e) Ivermectine

L'ivermectine est commercialisée comme médicament antiparasitaire. Cette molécule a montré une inhibition *in vitro* de la réplication de plusieurs virus à ARN tels que les virus de la dengue ou West Nile (Chams *et al.*, 2020). Elle a aussi une activité *in vitro* contre le SARS-CoV-2 : une dose unique a permis de contrôler la réplication pendant 24-48h (Chams *et al.*, 2020). L'hypothèse d'action est que la réplication virale est inhibée en bloquant l'hétérodimère $\alpha/\beta 1$ de l'importine qui permet l'importation nucléaire de protéines virales nécessaire à l'infection virale (Chams *et al.*, 2020). Cette molécule n'est pas encore autorisée sur le marché pour la prévention et le traitement de la COVID-19.

L'ivermectine pourrait également présenter une activité immunomodulatrice via la voie anti-inflammatoire cholinergique (de Melo *et al.*, 2021). Une étude française récente menée par l'Institut Pasteur a montré que des doses standard d'ivermectine permettent de prévenir la détérioration clinique, de réduire les déficits olfactifs et limiter l'inflammation du tractus respiratoire supérieur et inférieur chez les hamsters infectés par le SARS-CoV-2 (de Melo *et al.*, 2021). L'ivermectine permet de réduire significativement le ratio IL-6/IL-10 dans le tissu pulmonaire et favorise la polarisation des macrophages M2, ce qui pourrait expliquer la réponse clinique favorable des animaux traités (de Melo *et al.*, 2021).

2.3) Les agents immunomodulateurs

Lors d'infections par le SARS-CoV-2, il a été montré que la réponse immunitaire pouvait être très forte et responsable du syndrome de l'« orage cytokinique ». Ce dernier a pour conséquences un ensemble de désordres organiques. Les agents immunomodulateurs interviennent ainsi en inhibant la réponse inflammatoire excessive lors de COVID-19 (Hu *et al.*, 2021).

a) La dexaméthasone

La dexaméthasone est un glucocorticoïde fréquemment utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. L'essai d'évaluation randomisée de la thérapie COVID-19 (RECOVERY), un programme national d'essais cliniques réalisé par le Royaume-Uni, a récemment mis en évidence l'intérêt de son utilisation lors de soutien respiratoire chez les patients atteints de COVID-19 (RECOVERY Collaborative Group *et al.*, 2021). Dans cette étude randomisée de 28 jours, 2104 patients ont reçu une dose de 6 mg/jour de dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse et 4321 patients ont reçu uniquement les soins usuels. Il a été montré que l'incidence des décès était considérablement plus faible chez les individus sous ventilation mécanique invasive ayant reçu de la dexaméthasone par rapport aux individus ayant uniquement reçu les soins usuels (29,3% contre 41,4%). Les mêmes résultats sont observés chez les patients sous oxygène ayant reçu de la dexaméthasone par rapport aux patients sous oxygène ayant reçu uniquement les soins usuels (23,3% contre 26,2%). En revanche, sans soutien ventilatoire, l'utilisation de dexaméthasone n'a pas montré une réduction significative de la mortalité des patients malades par rapport à ceux n'en recevant pas.

b) Les inhibiteurs des IL-6 et autres molécules pro-inflammatoires

L'orage cytokinique observé lors d'infection par le SARS-CoV-2 entraîne une augmentation des taux d'IL-6 chez les malades, et notamment des taux 2,9 fois plus importants chez les cas sévères et compliqués de COVID-19 par rapport aux cas légers et sans complications (Coomes et Haghighbayan, 2020). Les inhibiteurs des IL-6 peuvent ainsi s'avérer bénéfiques pour les patients atteints de COVID-19. Il n'existe à ce jour pas encore d'essais cliniques randomisés à grande échelle montrant l'efficacité des inhibiteurs des IL-6. Toutefois une petite étude non randomisée et sans groupe contrôle a mis en évidence l'efficacité du tocilizumab et du sarilumab pour le traitement des cas sévères de COVID-19 en atténuant l'orage cytokinique et permettant ainsi une diminution du soutien en oxygène, une résolution des anomalies au scanner, ainsi qu'une amélioration clinique et biologique des patients (Xu *et al.*, 2020). Ces agents sont deux types d'anticorps spécifiques aux récepteurs IL-6 notamment utilisés pour traiter divers types d'arthrites dont la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de libération de cytokines (Hu *et al.*, 2021). D'autres essais cliniques sur les inhibiteurs des IL-6 sont en cours.

Le bevacizumab est un inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) qui pourrait potentiellement diminuer l'œdème pulmonaire des patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 (Hu *et al.*, 2021).

L'eculizumab est un anticorps monoclonal spécifique inhibant la protéine pro-inflammatoire du complément C5 semblant induire une chute des taux des marqueurs inflammatoires et du taux de protéine C-réactive chez les patients atteints de forme sévère de COVID-19 (Hu *et al.*, 2021).

c) Les interférons

Les interférons constituent l'une des principales défenses immunitaires innées contre l'infection virale en stimulant l'expression de divers gènes pouvant interférer ensuite avec les étapes de la réplication virale (Hu *et al.*, 2021). Le SARS-CoV-2, comme le SARS-CoV, est sensible aux interférons de type I *in vitro* (Mantlo *et al.*, 2020). Les directives de traitement de la COVID-19 en Chine incluent l'inhalation de vapeurs d'interféron- α (Hu *et al.*, 2021). De nombreux essais cliniques sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité des interférons lors d'infection par le SARS-CoV-2, notamment en association avec d'autres molécules. Une étude s'est

intéressée à la combinaison de l'interféron- β -1b avec le lopinavir, le ritonavir et la ribavirine et l'a comparée avec la combinaison ritonavir/lopinavir chez des patients atteints de COVID-19 (Hung *et al.*, 2020). Les résultats de cette étude ont mis en évidence une diminution de la durée de l'excrétion virale et une amélioration clinique des cas légers et modérés lors de la trithérapie incluant l'interféron- β -1b par rapport à aux patients ayant uniquement reçu la combinaison ritonavir/lopinavir.

2.4) L'immunoglobulinothérapie

a) Thérapie au plasma convalescent

La thérapie au plasma convalescent repose sur l'utilisation du plasma de patients guéris de la COVID-19 (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Cette technique est utilisée depuis des décennies pour la prévention et le traitement de diverses maladies et a notamment montré de bons résultats lors des précédentes épidémies liées au SARS-CoV, au MERS-CoV, ou encore au virus H1N1 (Chams *et al.*, 2020). Les avantages du plasma convalescent sont les suivants (Gavriatopoulou *et al.*, 2021) : les anticorps contenus dans le plasma convalescent peuvent supprimer la virémie surtout dans les premiers stades de la maladie, ils peuvent activer le complément et la phagocytose, la liaison des anticorps non-neutralisants aux agents pathogènes peut également s'avérer utile, et les composants plasmatiques peuvent avoir une action antivirale directe et restaurer les facteurs de coagulation, etc. Une étude menée sur cinq patients sévèrement atteints de COVID-19 avec SDRA a montré une amélioration clinique chez l'ensemble des individus après l'administration de plasma convalescent (Shen *et al.*, 2020). L'ensemble des patients ont montré une amélioration de leurs paramètres vitaux, une diminution de leurs taux de biomarqueurs inflammatoires tels que la CRP, l'IL-6 et la procalcitonine, et une amélioration des anomalies à l'imagerie, et trois d'entre eux ont pu être extubés avec succès (Chams *et al.*, 2020). Cependant, cette étude ne présente pas de groupe contrôle et l'échantillon est de très petite taille. Une autre étude réalisée sur 10 patients sévèrement infectés par le SARS-CoV-2 a également montré une amélioration clinique significative des individus après administration de plasma convalescent, sans effets secondaires rapportés, avec une disparition de la virémie au bout de 7 jours, une amélioration de la symptomatologie, et une amélioration des anomalies radiographiques (Duan *et al.*, 2020). La thérapie au plasma convalescent semble être une procédure sécurisée, avec peu d'effets secondaires. Une étude rapporte que sur 5000 patients atteints d'une infection au SARS-CoV-2 sévère voire mortelle qui ont bénéficié de cette thérapie, moins de 1% des individus ont présenté un événement indésirable grave durant les 4 premières heures suivant la transfusion (Joyner *et al.*, 2020). Ces événements comprenaient la mort (n=4), la surcharge circulatoire associée à la transfusion (n=7), les lésions pulmonaires aiguës liées à la transfusion (n=11) et les réactions transfusionnelles allergiques graves (n=3). Le phénomène de facilitation de l'infection par les anticorps (ADE) pourrait également être observé mais semble rare (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Une sélection méticuleuse des donneurs et une surveillance accrue les premières heures suivant la transfusion peuvent limiter ces risques.

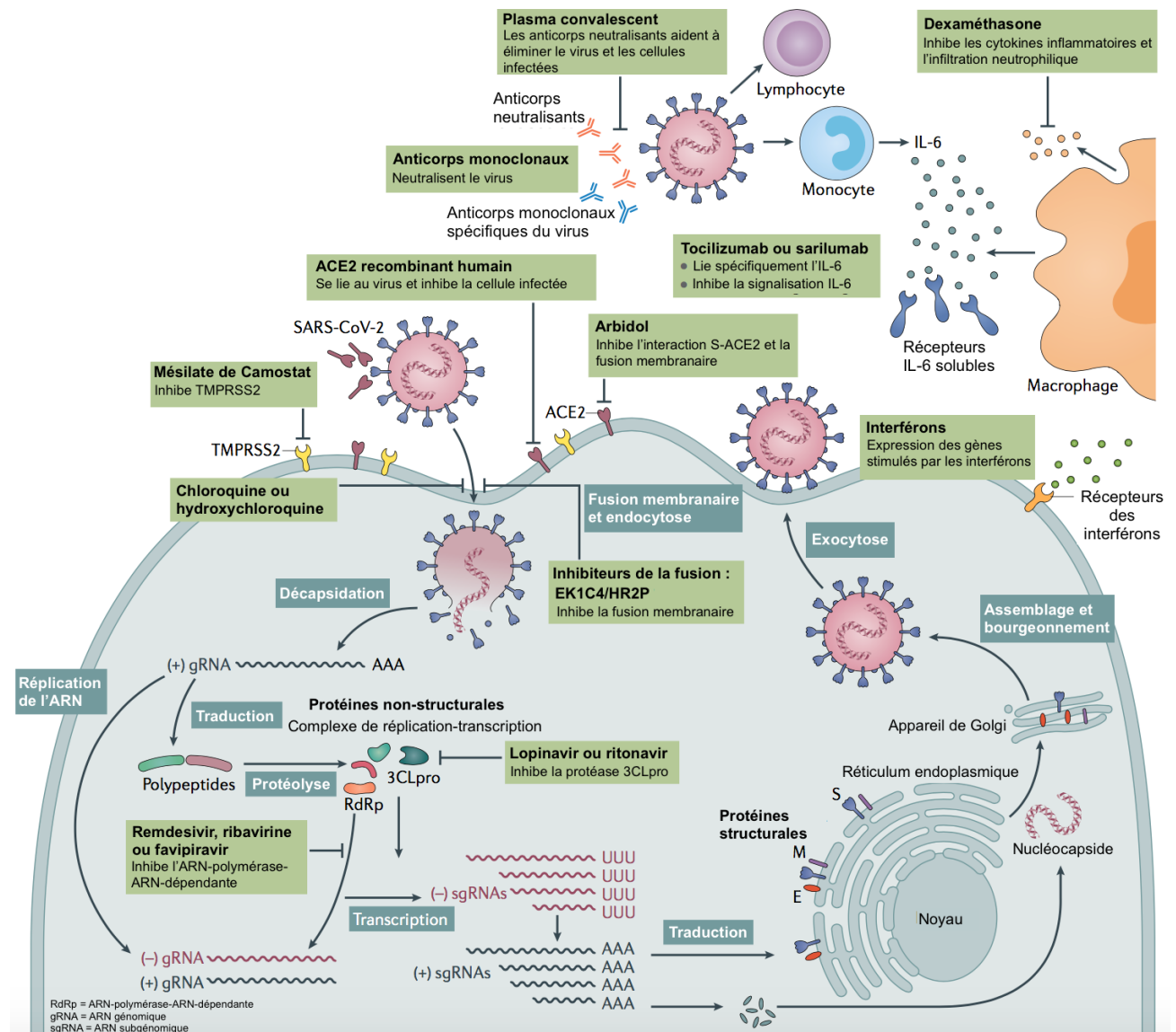
b) Les anticorps monoclonaux

Plusieurs études montrent une neutralisation *in vitro* et *in vivo* de l'infection par le SARS-CoV-2 lors de l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques (Hu *et al.*, 2021). L'avantage des anticorps monoclonaux par rapport au plasma convalescent est que ces derniers peuvent être produits en grandes quantités (Hu *et al.*, 2021). De nombreux essais cliniques sont en cours et évaluent différents anticorps monoclonaux neutralisants le SARS-CoV-2. Ces anticorps vont cibler

des régions spécifiques de la protéine S virale (Gavriatopoulou *et al.*, 2021). Toutefois, la conception coûteuse et limitée de ces anticorps, ainsi que la biodisponibilité inconnue dans les tissus et organes touchés par la COVID-19 limitent son utilisation (Hu *et al.*, 2021).

La figure 40 résume les agents thérapeutiques étudiés pour la lutte contre l'infection par le SARS-CoV-2 et leur mode d'action.

Figure 40 : Cibles thérapeutiques envisagées pour la COVID-19 (Hu *et al.*, 2021)



B) Liens entre les options thérapeutiques de la PIF et de la COVID-19

1) La PIF, un modèle extrapulmonaire de la COVID-19

Face à l'émergence de la nouvelle pandémie liée au SARS-CoV-2, la communauté scientifique et médicale s'est mobilisée pour comprendre l'épidémiologie, la physiopathogénie et la transmissibilité de ce virus, mais aussi et surtout pour trouver des moyens de prévention et des traitements efficaces le plus rapidement possible. L'approche « One Health » lie les différents

domaines de santé humaine et animale à cet objectif et permet une collaboration et une communication interdisciplinaire. La péritonite infectieuse féline est connue et étudiée depuis les années 1960, et les recherches sur cette maladie continuent encore aujourd'hui à évoluer et à offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Nous avons vu précédemment que les FCoV et le SARS-CoV-2 présentent des similitudes non négligeables caractérisées notamment par des propriétés virologiques très proches, une transmission généralisée et une évolution possible vers une maladie systémique. Les cas graves de COVID-19 peuvent en effet mener à un SRAS et une activation excessive du système immunitaire similairement aux chats atteints de PIF dont la réponse immunitaire apparaît également inadaptée (Mobasher, 2020). Pour autre exemple, il a récemment été décrit une recrudescence de syndromes inflammatoires systémiques chez les enfants atteints de COVID-19, nommés ensuite MIS-C (« Multisystem Inflammatory Syndrome in Children »), dont la description rappelle la PIF (Sweet *et al.*, 2022). En effet, ce syndrome est observé chez les enfants, comme la PIF l'est surtout chez les jeunes chats, et touche similairement plusieurs systèmes d'organes (Sweet *et al.*, 2022). De même, des épanchements pleuraux et abdominaux peuvent être rapportés, comme lors des formes humides de PIF, chez les enfants présentant ce syndrome (Sweet *et al.*, 2022). D'un point de vue vasculaire, la vascularite granulomateuse de la PIF ressemble à ce qui peut être observé lors de syndrome vasculaire de type Kawasaki provoqué par le MIS-C (Alberer et von Both, 2021 ; Sweet *et al.*, 2022). Enfin, la PIF survient à retardement chez un petit nombre de cas après une infection au FCoV, comme ce syndrome qui correspondrait à un trouble post-infectieux lié à une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Sweet *et al.*, 2022).

Pour l'ensemble de ces raisons, la PIF est naturellement apparue comme un modèle extrapulmonaire de COVID-19 auprès de la communauté scientifique. Les connaissances acquises sur cette maladie peuvent servir à la lutte contre la pandémie.

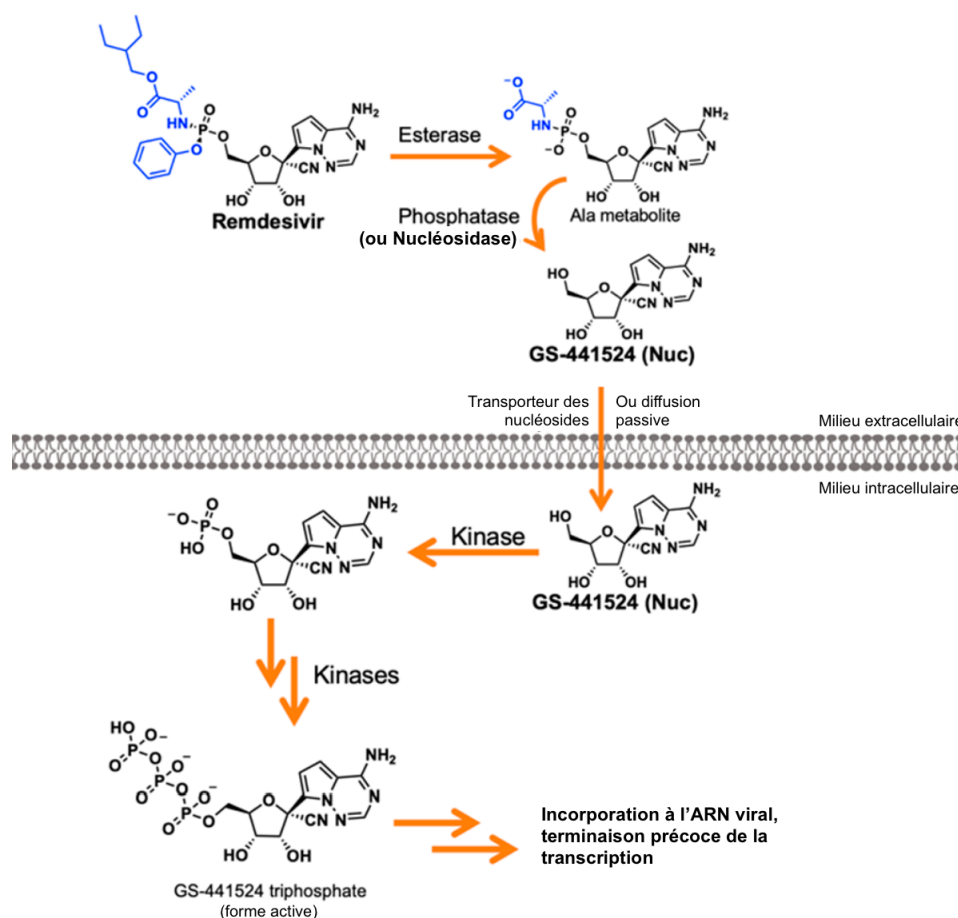
2) L'apport des traitements contre la PIF pour la COVID-19

La perspective récente de nouveaux traitements antiviraux efficaces sur la PIF, maladie jusqu'à présent systématiquement mortelle pour tous les chats atteints, a rapidement suscité l'intérêt de la communauté scientifique impliquée dans la lutte contre la pandémie de COVID-19. La GS-441524, qui représente à l'heure actuelle l'un des traitements les plus prometteurs pour la PIF, n'est autre que le métabolite actif du remdesivir, médicament disponible en médecine humaine pour d'autres virus comme Ebola (Yan et Muller, 2020). Ainsi, il a rapidement été question d'envisager le remdesivir comme option thérapeutique contre les infections au SARS-CoV-2 et les premiers résultats obtenus avec cet agent ont constitué un véritable espoir pour le traitement de la COVID-19. Cependant malgré l'enthousiasme important inspiré par ce médicament et les nombreuses études réalisées pendant la pandémie, son efficacité thérapeutique n'est toujours pas prouvée aujourd'hui (Sweet *et al.*, 2022). De plus, l'approvisionnement et la distribution du remdesivir est limité en raison de la difficulté de sa synthèse et de son administration intraveineuse obligatoire nécessitant une hospitalisation (Yan et Muller, 2020).

La GS-441524, d'abord négligé, a ensuite aussi été reconnue par les chercheurs étudiant des inhibiteurs du SARS-CoV-2 (Yan et Muller, 2020). Cette molécule serait en effet plus avantageuse que sa prodrogue remdesivir pour le traitement de la COVID-19. Contrairement à ce qui était avancé par les études *in vitro*, les études pharmacocinétiques *in vivo* du remdesivir mettent en évidence que ce dernier ne franchit pas les membranes cellulaires mais est rapidement

hydrolysé et déphosphorylé en son métabolite actif, la GS-441524, dans le sérum (Yan et Muller, 2020). Ainsi la GS-441524 est le principal métabolite retrouvé dans la circulation sanguine et *in fine* délivré au tissu pulmonaire lors de l'administration intraveineuse de Remdesivir (Yan et Muller, 2020). La bioactivation de la GS-441524 est permise par des kinases qui entraînent sa phosphorylation intracellulaire (Yan et Muller, 2020). La figure 41 résume ces étapes. La GS-441524, plus facile à synthétiser que le remdesivir, car structuellement plus simple, pourrait faciliter la production et la distribution de masse (Yan et Muller, 2020). Des investigations complémentaires sur l'utilité anti-COVID-19 de la GS-441524 sont nécessaires. Il n'existe pas encore d'études comparant les activités antivirales du remdesivir et de la GS-441524 *in vivo*, les études se concentrant pour l'instant principalement sur le remdesivir.

Figure 41 : Passage du remdesivir à la forme active intracellulaire de la GS-441524 (Yan et Muller, 2020)



L'inhibiteur de protéases GC376 et son produit de dégradation actif la GC373, dont les résultats se sont avérés intéressants dans les cas de PIF non neurologiques, ont aussi suscité l'intérêt des chercheurs pour la lutte contre la COVID-19. Une étude a en effet montré que ces molécules sont de puissants inhibiteurs de la protéase M^{pro} du SARS-CoV-2 et qu'elles permettent ainsi de bloquer la répllication du virus *in vitro*, faisant de ces agents de bons candidats pour le traitement de la COVID-19 (Vuong *et al.*, 2020). D'autres études ont conforté ces résultats (Sacco *et al.*, 2020 ; Ma *et al.*, 2020 ; Fu *et al.*, 2020). Ces molécules ont

également subi des modifications pour améliorer leur efficacité contre le SARS-CoV-2 et leur biodisponibilité (Vuong *et al.*, 2021). Des études *in vivo* sont nécessaires.

Ainsi, outre l'intérêt de ces molécules pour le traitement des chats atteints de PIF, le développement d'agents antiviraux contre le FIPV permet aussi une avancée dans les recherches d'une thérapie contre la COVID-19.

3) L'impact de la COVID-19 sur les traitements contre la PIF : l'espoir d'un traitement légal avec l'utilisation du remdesivir

Les connaissances sur la PIF ont certes bénéficié à la recherche pour la lutte contre la pandémie actuelle, mais l'inverse est également vrai.

Par exemple, un agent dérivé de la GC376 appelé nirmatrelvir a été testé avec succès en combinaison avec le ritonavir, un inhibiteur de la protéase du VIH améliorant la demi-vie du nirmatrelvir, contre les infections au SARS-COV-2 (Sweet *et al.*, 2022). Ces agents sont regroupés dans un traitement oral prometteur appelé Paxlovid, dont l'autorisation par la FDA est en attente aux Etats-Unis (Sweet *et al.*, 2022). Ils n'ont pas encore été testés sur les chats atteints de PIF, mais ils pourraient potentiellement fournir un traitement oral dans le futur. En effet, nous avons vu précédemment que la GC376 présente une certaine efficacité chez des chats atteints de PIF.

Le molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801) est un autre agent antiviral oral prometteur pour le traitement de la COVID-19, en attente d'autorisation de mise sur le marché. Cet analogue nucléosidique inhibe l'ARN-polymérase-ARN-dépendante et donc la réplication du SARS-CoV-2 (Fischer *et al.*, 2021). Son efficacité sur l'inhibition du FIPV a été prouvée *in vitro* et il est légèrement plus inhibiteur mais aussi un peu plus cytotoxique que la GS-441524 (Cook *et al.*, 2021). Cet antiviral pourrait s'avérer intéressant pour le traitement de la PIF, notamment pour contourner les résistances à la GS-441524. Des études de terrain sont nécessaires pour explorer ses effets *in vivo*.

Par ailleurs, des investigations sont actuellement en cours en Australie et au Royaume-Uni concernant l'intérêt du remdesivir pour le traitement de la PIF (Malik, 2021a ; Sweet *et al.*, 2022). Dans l'attente d'une AMM pour la GS-441524, le remdesivir constitue un espoir de traitement légal pour les chats (Pedersen, 2021a). Le remdesivir bénéficie en effet déjà d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché dans l'Union Européenne depuis juillet 2020 (Hu *et al.*, 2021). Cette disponibilité sur le marché aurait pris plusieurs années en temps normal, mais la pandémie de COVID-19 a accéléré le processus, bénéficiant ainsi aux vétérinaires. Par le principe de cascade, les vétérinaires sont autorisés par le Code de la santé publique à utiliser des médicaments à usage humain lorsqu'aucun médicament vétérinaire approprié n'existe (Secrétariat général du Gouvernement, 2021). L'emploi de remdesivir, précurseur de la GS-441524, serait donc autorisé et légal pour le traitement de la PIF dans le cas où il obtiendrait une AMM sans restrictions en médecine humaine en France.

Au Royaume-Uni et en Australie, l'utilisation de remdesivir est légale depuis août 2021 et début 2021 respectivement et les vétérinaires rapportent des premiers résultats très concluants de son utilisation sur les chats atteints de différentes formes de PIF. En effet, cet agent semble très efficace (80-95% de succès estimé) et les chats traités sont actuellement toujours en vie (Malik, 2021a ; North Downs, 2021). Le Dr Richard Malik de l'Université de Sydney s'y est intéressé cette dernière année. Il propose et adapte régulièrement un protocole thérapeutique utilisant le remdesivir en fonction de ses expériences et des retours qu'il reçoit (Malik, 2021b). En 2020, la

compagnie pharmaceutique animale BOVA Australia a sécurisé des approvisionnements fiables en remdesivir (10 mg/mL) dans un format adapté à l'administration intraveineuse et sous-cutanée pour les chats (Malik, 2021b). Entre octobre 2020 et novembre 2021, environ 500 chats atteints de différentes formes de PIF semblent avoir été traités efficacement au remdesivir en Australie (Malik, 2021b). Le remdesivir serait un peu plus facile à utiliser par voie sous-cutané que la GS-441524, les injections sont un peu moins douloureuses et ne semblent pas causer de réactions cutanées (Malik, 2021b). Le remdesivir a un poids moléculaire de 603 g/mol, supérieur à celui de la GS-441524 qui est de 291 g/mol (Malik, 2021b). Les doses utilisées sont donc plus élevées avec le remdesivir. Le protocole proposé par le Dr Richard Malik évolue régulièrement en fonction des observations, et il est également ajusté et adapté à chaque cas de PIF. Pour l'instant, le protocole le plus efficace associerait le remdesivir en début de traitement avec un relais à la GS-441524 par voie orale. Généralement, une importante amélioration clinique est observée durant les 2-3 premiers jours de traitement (Malik, 2021b).

Les recommandations actuelles du Dr Richard Malik sont les suivantes (Malik, 2021b) :

- Pour les chats sévèrement atteints de PIF (mauvais état général, anorexie, déshydratation) : il est recommandé d'hospitaliser l'animal les 3-4 premiers jours pour initier une dose de charge de remdesivir par voie intraveineuse en même temps que la fluidothérapie. Le remdesivir est administré à la dose de 10-15 mg/kg (20 mg/kg pour les formes neurologiques) dilué dans 10 mL de solution physiologique et administré doucement sur 20-30 minutes ou plus. Il faut faire attention sur les cas de PIF humide car l'association de l'antiviral et de la fluidothérapie peut transitoirement empirer les épanchements pleuraux (1 cas sur 10). Une paracentèse libératrice sera alors réalisée. Des épisodes convulsifs sont également rapportés chez certains chats, probablement liés à une forme neurologique sous-jacente. Ils seront traités avec des anticonvulsivants (midazolam, alfaxan ou propofol puis lévétiracétam). Un abattement et de la nausée peut aussi être observé les premières heures après l'administration de la dose de charge intraveineuse.

- Pour les chats atteints de PIF avec un bon état général et hydratés, et pour les chats déshydratés ayant déjà reçu une dose de charge IV : le protocole correspond à une phase d'induction comprenant des injections de remdesivir à la dose de 10-12 mg/kg/jour (15 pour une forme oculaire et 20 pour une forme neurologique) par voie sous-cutanée pendant 2 semaines (parfois un peu moins), puis un relai avec une forme orale de GS-441524 pendant 10 semaines pour une consolidation de la thérapie.

L'ensemble de la thérapie doit durer un minimum de 84 jours, soit 12 semaines, pour éviter les risques de rechutes. Et le traitement doit être arrêté uniquement si la clinique de l'animal et les examens sanguins sont normalisés depuis plus de 2 semaines (North Downs, 2021).

Ces recommandations sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Recommandations actuelles pour les dosages et durées de traitement au remdesivir et à la GS-441524 (Malik, 2021b)

Présentation clinique de la PIF	Phase 1 – Induction (Injections de remdesivir IV/SC pendant 2 semaines)	Phase 2 – Consolidation (GS-441524 par voie orale 10 semaines)
Forme humide (absence de signes oculaires ou neurologiques)	10-12 mg/kg SID	10-12 mg/kg SID
Forme sèche (absence de signes oculaires ou neurologiques)	12 mg/kg SID	12 mg/kg SID
Forme oculaire (PIF sèche ou humide)	15 mg/kg SID	15 mg/kg SID
Forme neurologique (PIF sèche ou humide)	20 mg/kg SID (2 à 4 semaines)	10 mg/kg BID

Initialement, et pour la plupart des cas de PIF traités à ce jour en Australie, les chats recevaient uniquement du remdesivir pendant 12 semaines. Le passage à la forme orale de GS-441524 en relais a ensuite été décidé pour 3 raisons : cela permet de réduire les coûts, de limiter les injections qui sont douloureuses, et cela semblerait plus efficace chez certains patients (Malik, 2021b). Les comprimés de GS sont disponibles en Australie et au Royaume-Uni depuis 2021 également.

Les signes d'améliorations surveillés seront les mêmes que pour le traitement avec la forme injectable de GS-441524 (disparition des signes cliniques, gain de poids, reprise de l'appétit et de l'activité, amélioration des signes biochimiques et hématologiques etc.).

Ce traitement représente un très coût élevé car le remdesivir et la GS-441524 sont deux molécules coûteuses. Le propriétaire doit être prêt à s'investir dans ce traitement pour une durée d'au moins 3 mois. Le coût va entre autre dépendre du poids de l'animal et de la forme de la PIF.

Nous ne disposons pour l'instant pas du tout d'assez de recul sur cette option thérapeutique. Il n'y a pas encore de publications scientifiques pour prouver l'efficacité de ce traitement. Ici les résultats sont fondés uniquement sur des observations de terrain. Pour le moment les effets indésirables rapportés sont une douleur au point d'injection (de la gabapentine peut être utilisée), un abattement et de la nausée directement après une administration intraveineuse de remdesivir, un aggravement de l'épanchement (notamment pleural) dans les 48h après une administration intraveineuse dans 1 cas de PIF humide sur 10, l'apparition de crises convulsives dans de rares cas, une augmentation des ALAT se résolvant à l'arrêt du traitement, ainsi qu'une augmentation des globulines possible probablement liée à la réabsorption de l'épanchement (Malik, 2021b ; North Downs, 2021).

Ainsi, la pandémie de COVID-19 présente également un impact sur la recherche et l'élaboration de nouvelles options thérapeutiques prometteuses pour la PIF.

C) Approche préventive de la PIF et liens avec la prise en charge prophylactique de la COVID-19

L'apport des connaissances sur les coronavirus félins ne sert pas uniquement à établir des stratégies thérapeutiques pour la pandémie. Les mesures préventives actuellement mises en place pour limiter la propagation du SARS-CoV-2 sont des mesures qui ont prouvé leur efficacité pour le contrôle de la PIF.

1) Prophylaxie sanitaire

L'un des principaux moteurs de l'atténuation de la propagation du FCoV et du SARS-CoV-2 correspond aux mesures de prévention prises dans la population féline et humaine (Sweet *et al.*, 2022).

Pour la pandémie de COVID-19, cela comprend de nombreuses mesures de distanciation sociale et d'hygiène individuelle, le port de masques, la réalisation de dépistages réguliers, la fermeture des commerces non essentiels, la limitation des rassemblements publics, la favorisation du télétravail, etc. mais aussi des couvre-feux voire des périodes de confinement total lors de pics épidémiques. Bien qu'affectant profondément nos habitudes, nos modes de vie et l'économie mondiale, l'application de ces mesures a permis à la fois de réduire le taux d'infection mais aussi le taux de mortalité dans le monde (Paltrinieri *et al.*, 2020)

Au sein des populations félines, des mesures similaires de prophylaxie sanitaire peuvent être retrouvées et font leurs preuves (Hartmann, 2005 ; Pedersen, 2009 ; Addie *et al.*, 2009 ; Drechsler *et al.*, 2011). Ces mesures varient notamment en fonction du statut de l'animal (chat sain, chat infecté par le FECV ou chat atteint de PIF) et de son environnement (collectivité ou chez un particulier).

1.1) Mesures sanitaires dans une collectivité féline infectée par le FECV

Les contaminations par le FCoV ont en grande majorité lieu dans les collectivités félines comme les élevages ou les refuges. Similairement à ce qui est entrepris lors de COVID-19, dans les collectivités infectées par le FECV, il est recommandé de réduire le nombre de chats par pièces (3-4 chats), de respecter les mesures d'hygiène régulières (nettoyage/désinfection des cages, des litières, des lieux de vie, des objets utilisés etc.) afin de réduire la charge virale dans l'environnement (Addie *et al.*, 2009 ; Drechsler *et al.*, 2011). Comme pour les personnes atteintes de COVID-19, le dépistage des chats infectés par le coronavirus félin est également très important pour procéder à l'isolement des chats potentiellement excréteurs et contrôler la transmission virale (Addie *et al.*, 2009 ; Drechsler *et al.*, 2011). Pour cela, des RT-PCR quantitatives peuvent être réalisées à partir d'écouvillons rectaux ou d'échantillons de matières fécales pour déterminer la charge virale excrétée par les chats (Tasker, 2021). Il est recommandé dans l'idéal d'effectuer ces RT-PCR sur au moins trois prélèvements réalisés entre une semaine et un mois d'intervalle afin de correctement identifier les chats non excréteurs et les chats excréteurs chroniques, mais cela est très rarement réalisé en pratique (Tasker, 2021). Il est ensuite recommandé de séparer les chats de l'élevage ou du refuge en trois catégories : les chats fortement excréteurs, les chats faiblement excréteurs et les chats non excréteurs (Tasker, 2021). Si cela n'est pas réalisable, il faut au moins essayer d'écarter les individus fortement excréteurs. Le dépistage sérologique des animaux excréteurs ne constitue pas une technique de choix car, bien qu'il existe une corrélation positive entre un titre élevé d'anticorps et la probabilité, la fréquence et la quantité d'excrétion fécale du virus (Felten *et al.*, 2020), la présence d'anticorps n'est pas toujours associée à l'excrétion du virus

(Felten *et al.*, 2020 ; Tasker, 2021). Il est par ailleurs, important de diminuer les facteurs de risques de la PIF, c'est-à-dire de limiter le stress (surpopulation), d'isoler les chats présentant des maladies concomitantes (FeLV, FIV), éviter la malnutrition etc. L'isolement des femelles trois semaines avant la mise bas peut permettre de limiter le risque d'infection des chatons (Hartmann, 2005). Si la femelle gestante excrète le virus, il est recommandé de sevrer précocement les chatons entre 5 et 6 semaines d'âge (ils sont protégés par les anticorps maternels avant) et les isoler de leur mère et autres chats excréteurs (Hartmann, 2005). Les chats ayant donné des chatons atteints de PIF devraient être écartés de la reproduction (Hartmann, 2005).

1.2) Mesures sanitaires dans une collectivité féline saine

Dans les collectivités félines indemnes d'infections par le FCoV, les mesures prophylactiques sanitaires sont essentielles pour maintenir un statut indemne. Les chats nouvellement introduits sont dépistés avec un test RT-PCR, de façon idéalement répétée dans le temps, et mis en zone de quarantaine (Tasker, 2021). Les mesures d'hygiène habituelles doivent être respectées.

1.3) Mesures sanitaires lorsque des chats sont atteints de PIF

Lorsqu'un chat développe la PIF dans un foyer abritant plusieurs chats ou dans un élevage ou refuge, les vétérinaires sont souvent interrogés quant à la transmission du virus muté et donc de la PIF aux autres congénères.

Selon les différentes études présentes dans la littérature, le pourcentage de chats atteints de PIF et excréteur le FCoV est très variable et serait compris entre 35% et 79% (Tasker, 2021). Et le FIPV n'est pas distinguable du FECV avec les tests actuellement disponibles. Toutefois, il semblerait que certains chats arrêtent d'excréter du virus dans leurs fèces une fois la PIF développée (Tasker, 2021). Une étude réalisée par Chang *et al.* a montré que le FCoV n'était pas détectable dans les fèces de 11 chats sur 17 atteints de PIF, suggérant une résolution de l'infection entérique par le FECV chez les chats atteints de PIF (Chang *et al.*, 2010). Chez les six chats qui présentaient une excrétion fécale de FCoV, l'analyse séquentielle du gène accessoire 3c a révélé que cinq d'entre eux possédaient un gène 3c intact et identique au gène observé chez le FECV et différent du virus responsable des lésions de PIF. Cela suggère que les chats atteints de PIF excrètent le FECV et non le FIPV. Il est supposé dans l'étude que le dernier chat qui a excrété du FCoV similaire au FCoV retrouvé dans son ascite aurait eu une fuite intestinale du virus systémique lié à un granulome intestinal par exemple (Chang *et al.*, 2010). Ainsi la présence d'un chat atteint de PIF dans un foyer abritant d'autres chats n'est pas considérée comme risquée : le FECV mute en effet rarement en FIPV et le respect des mesures décrites précédemment pour les collectivités infectées par le FECV permet de limiter efficacement les risques de transmission du virus bénin. Même si le FIPV est excrété dans les fèces d'un chat atteint de PIF, la transmission de la maladie à un autre chat semble très peu probable au vu des résultats de l'étude de Pedersen *et al.* révélant que les selles des chats malades ne provoquaient pas la PIF chez d'autres chats (Pedersen *et al.*, 2012).

Il est ainsi pour l'instant admis qu'il n'existe pas de transmission horizontale de la PIF et qu'il n'y a donc pas de risque à garder un chat atteint de PIF parmi d'autres chats, d'autant plus qu'il y a des chances pour que ces chats soient déjà porteurs du FECV (Tasker, 2021). Cependant, si un chat atteint de PIF vit seul et décède, il est recommandé d'attendre deux mois avant d'adopter un nouveau chat, en raison de la résistance du FECV dans l'environnement (Tasker, 2021).

Un chat atteint de PIF hospitalisé dans une structure vétérinaire est pris en charge de la même façon que la majorité des chats : il n'y a pas besoin de l'isoler en salle contaminée, il faut juste respecter les mesures d'hygiène générales (Tasker, 2021).

2) Prophylaxie médicale

2.1) La vaccination

Il existe à ce jour un seul vaccin contre la PIF disponible et commercialisé sur le marché aux Etats-Unis et dans quelques pays européens n'incluant pas la France (Tasker, 2021). Il s'agit d'un vaccin intranasal (Primucell®) constitué d'une souche de FIPV de sérotype II atténuée thermosensible, FIPV-DF2 (Tasker, 2021 ; Sweet *et al.*, 2022). La primo-vaccination est effectuée en deux doses à 3-4 semaines d'intervalle à partir de 16 semaines d'âge, après la diminution des anticorps maternels, puis il y a un rappel annuel (Scott, 1999). Le vaccin induit une réponse immunitaire locale par sécrétion d'immunoglobulines A par la muqueuse nasale et systémique avec la stimulation d'une immunité à médiation cellulaire (Tasker, 2021). Cependant, l'efficacité de ce vaccin est controversée. Tout d'abord, le vaccin utilise une souche de sérotype II, or c'est le sérotype I qui est le plus prévalent dans la plupart des pays (Tasker, 2021). Ensuite, il manque de preuves de son efficacité dans la littérature. Une étude réalisée sur 138 chats contrôlée par placebo n'a pas montré de différence significative entre l'incidence de la PIF chez les chats vaccinés par rapport aux chats témoins pendant la période d'observation d'un an (Fehr *et al.*, 1997). Il semblerait que le vaccin protège uniquement les chats présentant une concentration en anticorps anti-FCoV faible à nulle (Fehr *et al.*, 1997). Or, il est rare d'être confronté à des chats naïfs au FCoV, surtout dans les collectivités félines où la prévalence est forte et où l'infection avant les 16 semaines d'âge est fréquente. C'est pour cela que la vaccination contre la PIF n'est pas recommandée.

De plus, le phénomène de facilitation des anticorps (ADE) est une réelle préoccupation après la vaccination contre le FIPV. En effet, l'ADE a été évoquée à plusieurs reprises dans des études testant des vaccins expérimentaux, dont des vaccins recombinants. Les chats vaccinés seraient plus sensibles à la PIF (Vennema *et al.*, 1990 ; Bálint *et al.*, 2014 ; Sweet *et al.*, 2022).

Contrairement au vaccin contre la PIF, les efforts collectifs majeurs menés depuis le début de la pandémie pour créer des vaccins contre la COVID-19 semblent donner des résultats plus prometteurs pour limiter la propagation du SARS-CoV-2. Il existe actuellement plusieurs types de vaccins dont l'innocuité et l'efficacité dans la prévention des infections symptomatiques, des cas graves et des décès liés à la COVID-19 ont été démontrées (Sweet *et al.*, 2022). Parmi ces vaccins il y a par exemple des vaccins à ARNm (Pfizer/BioNTech®, Moderna®), des vaccins à vecteurs viraux (Janssen®, AstraZeneca®), ou encore des vaccins à virus inactivés (Bharat Biotech®, Sinovac®) (Sweet *et al.*, 2022). Malgré l'innocuité favorable de ces vaccins autorisant leur mise sur le marché, il a tout de même été rapporté de rares effets indésirables comme des thromboses pour les vaccins Janssen® et AstraZeneca®, dont l'hypothèse avancée serait l'augmentation du niveau d'anticorps activateurs de plaquettes par la réponse inflammatoire liée au vaccin, entraînant une activation du facteur plaquettaire 4 et ainsi provoquant un état d'hypercoagulabilité (Sweet *et al.*, 2022).

En revanche, le degré de prévention des infections asymptomatiques par ces vaccins n'a pas encore été évalué mais serait intéressant à déterminer compte tenu du rôle important des

personnes asymptomatiques dans la propagation du virus. Les vaccins sont pour l'instant recommandés pour protéger les individus des formes graves de COVID-19.

2.2) L'utilisation de Mutian X préventivement chez les chats infectés par le FECV

L'utilisation d'une forme orale de GS-441524 pourrait interrompre l'excrétion fécale du coronavirus félin (Addie *et al.*, 2020). Une étude récente a en effet cherché à étudier la dose minimale et la durée de traitement requise pour assurer la clairance virale des fèces de 29 chats excréteurs asymptomatiques et naturellement infectés de FECV, provenant de 5 collectivités félines différentes (Addie *et al.*, 2020). Les chats ont ainsi reçu des pilules de Mutian® Xraphconn (Mutian X), la forme orale de GS-441524 commercialisée par la marque Mutian®. Des RT-PCR quantitatives ont été réalisées régulièrement pendant l'expérience afin de contrôler l'excrétion fécale du virus chez ces chats. L'article décrit une interruption de l'excrétion virale chez l'ensemble des chats après l'administration de Mutian X, bien que pour 4 d'entre eux un second traitement ait été nécessaire. Selon l'étude, le protocole optimal correspond à une dose de 4 mg/kg toutes les 24h pendant 4 jours. Il existe cependant plusieurs limites : il n'y a pas de groupe contrôle (l'interruption de l'excrétion pourrait donc être spontanée), et la durée d'efficacité du traitement n'est pas réellement connue. Sur les 18 chats contrôlés après le traitement, la durée d'absence d'excrétion était comprise entre 3 et 157 jours. Le but de l'utilisation des pilules de Mutian X serait de réussir à terme à avoir des collectivités félines indemnes du coronavirus félin et ainsi de diminuer le risque de survenue de la PIF. Mais en raison de la forte prévalence du FECV dans la population féline, son utilité est remise en question sur le long terme. Ce traitement prophylactique pose de plus la question de l'apparition de résistances à la GS-441524 (Tasker, 2021). Davantage d'études contrôlées seraient nécessaires. Pour ces raisons, il n'est pour l'instant pas recommandé d'utiliser cette molécule en prévention chez les chats non atteints de PIF (Tasker, 2021).

Conclusion

L'objectif de cette thèse était de réaliser un état des connaissances des options thérapeutiques existantes contre la péritonite infectieuse féline, et d'en déterminer les éventuels apports dans la lutte contre la pandémie de COVID-19.

La péritonite infectieuse féline a toujours été considérée comme une maladie inéluctablement mortelle. De nombreuses stratégies thérapeutiques ont été explorées depuis sa découverte, sans réelle efficacité mise à part des améliorations transitoires. De plus, de nombreux composés étudiés présentent une certaine toxicité ou des effets secondaires.

Toutefois, de nouvelles molécules antivirales semblent offrir des résultats très encourageants ces dernières années, remettant en question la fatalité certaine de cette maladie. La GS-441524 constitue le traitement le plus prometteur à ce jour. Elle semble être d'une grande efficacité sur toutes formes de PIF, avec des améliorations cliniques et biologiques survenant quelques jours après l'initiation du traitement, et avec des durées de rémission de plusieurs mois voire années. Cette molécule ne dispose cependant pas encore d'une AMM en France, rendant sa prescription et son utilisation illégale, et nous manquons encore de recul et d'études cliniques randomisées contre placebo pour argumenter sa réelle efficacité. Les efforts pour trouver un traitement adapté contre la PIF sont ainsi poursuivis.

Depuis la fin de l'année 2019, l'émergence du virus hautement transmissible SARS-CoV-2, à l'origine de la pandémie actuelle de COVID-19, a donné lieu à une collaboration internationale entre les domaines de santé (humaine et animale) et de recherche pour lutter contre sa propagation. Cette approche « One Health » et l'ensemble des connaissances établies sur la PIF ces dernières décennies ont contribué à une meilleure compréhension de la physiopathogénie et du comportement épidémiologique de ce nouveau virus, et ont également permis l'étude de différentes options thérapeutiques et prophylactiques. Nous avons vu que les FCoV et le SARS-CoV-2 partagent de nombreuses similarités virologiques, épidémiologiques mais aussi quelques ressemblances physiopathogéniques et cliniques, faisant de la PIF un modèle animal extrapulmonaire pertinent de la COVID-19 auprès de la communauté scientifique.

Le développement de traitements contre la PIF a orienté la recherche de stratégies thérapeutiques pour la COVID-19. Le remdesivir qui est le précurseur de la GS-441524, mais aussi cette dernière ou encore les inhibiteurs de protéases GC376 et GC373, dont les résultats se sont révélés intéressants pour la PIF, montrent des résultats prometteurs contre le nouveau virus humain. De même, une majorité des mesures préventives mises en place pour lutter contre la propagation du SARS-CoV-2, comme le dépistage et les mesures d'hygiène régulières, ainsi que les mesures d'isolement et de distanciation, ont déjà prouvé leur efficacité pour le contrôle de la PIF dans les collectivités félines. Inversement, la crise sanitaire actuelle propose de nouvelles options thérapeutiques très encourageantes pour le traitement de la PIF. Mais de nombreuses études restent encore nécessaires.

Pour ces deux maladies, il pourrait être intéressant d'envisager la combinaison d'antiviraux pour augmenter leur efficacité par action synergique, pour diminuer les doses et les effets secondaires, mais aussi pour limiter une potentielle émergence de souches mutantes résistantes aux antiviraux.

Enfin, en raison de la pandémie de COVID-19 évoluant maintenant depuis presque deux ans et demi, la rédaction de cette thèse s'inscrit dans une période marquée par de profonds investissements de la communauté scientifique dans la recherche sur les coronavirus, et par des découvertes constantes et régulières. Il est donc important de garder à l'esprit que les faits exposés ici sont susceptibles d'avoir déjà évolué ou d'être remis en question dans un futur plus ou moins lointain.

Liste des références bibliographiques

- ADDIE D., BELÁK S., BOUCRAUT-BARALON C., *et al.* (2009) Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.* 11(7), 594-604. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.008>]
- ADDIE D.D., LE PODER S., BURR P., *et al.* (2015) Utility of feline coronavirus antibody tests. *J. Feline Med. Surg.* 17(2). [<https://doi.org/10.1177/1098612X14538873>]
- ADDIE D.D., CURRAN S., BELLINI F., *et al.* (2020) Oral Mutian®X stopped faecal feline coronavirus shedding by naturally infected cats. *Res. Vet. Sci.* 130, 222-229. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.012>]
- ADDIE D.D., JARRETT O. (2001) Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *Vet. Rec.* 148(21), 649-653. [<https://doi.org/10.1136/vr.148.21.649>]
- ADER F., BOUSCAMPBART-DUCHAMP M., HITES M., *et al.* (2022) Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 22(2), 209-221. [[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0)]
- ALBERER M., VON BOTH U. (2021) Cats and kids: how a feline disease may help us unravel COVID-19 associated paediatric hyperinflammatory syndrome. *Infection* 49(1), 191-193. [<https://doi.org/10.1007/s15010-020-01515-3>]
- AMIRIAN E.S., LEVY J.K. (2020) Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health Amst. Neth.* 9, 100-128. [<https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100128>]
- ANIS E.A., WILKES R.P., KANIA S.A., LEGENDRE A.M., KENNEDY M.A. (2014) Effect of small interfering RNAs on in vitro replication and gene expression of feline coronavirus. *Am. J. Vet. Res.* 75(9), 828-834. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.75.9.828>]
- AWADASSEID A., WU Y., TANAKA Y., ZHANG W. (2021) SARS-CoV-2 variants evolved during the early stage of the pandemic and effects of mutations on adaptation in Wuhan populations. *Int. J. Biol. Sci.* 17(1), 97-106. [<https://doi.org/10.7150/ijbs.47827>]
- BÁLINT Á., FARSANG A., SZEREDI L., ZÁDORI Z., BELÁK S. (2014) Recombinant feline coronaviruses as vaccine candidates confer protection in SPF but not in conventional cats. *Vet. Microbiol.* 169(3-4), 154-162. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.10.015>]
- BÁRCENA M., OOSTERGETEL G.T., BARTELINK W., *et al.* (2009) Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106(2), 582-587. [<https://doi.org/10.1073/pnas.0805270106>]
- BARKER E.N., STRANIERI A., HELPS C.R., *et al.* (2017) Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis. *Vet. Res.* 48(1), 60. [<https://doi.org/10.1186/s13567-017-0467-9>]

- BEIGEL J.H., TOMASHEK K.M., DODD L.E., *et al.* (2020) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N. Engl. J. Med.* 383(19), 1813-1826. [<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>]
- BENCE L.M., ADDIE D.D., ECKERSALL P.D. (2005) An immunoturbidimetric assay for rapid quantitative measurement of feline alpha-1-acid glycoprotein in serum and peritoneal fluid. *Vet. Clin. Pathol.* 34(4), 335-341. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2005.tb00058.x>]
- BENVENUTO D., GIOVANETTI M., CICCOCCHI A., *et al.* (2020) The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J. Med. Virol.* 92(4), 455-459. [<https://doi.org/10.1002/jmv.25688>]
- BERG A.-L., EKMAN K., BELÁK S., BERG M. (2005) Cellular composition and interferon-gamma expression of the local inflammatory response in feline infectious peritonitis (FIP). *Vet. Microbiol.* 111(1-2), 15-23. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.07.017>]
- BERTI-BOCK G., VIAL F., PREMUDA L., RULLIÈRE R. (1979) [Exudates, transudates and the Rivalta reaction (1895). Current status and historical premises]. *Minerva Med.* 70(52), 3573-3580.
- BORETTI A., BANIK B.K. (2020) Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition* 12, 100-190. [<https://doi.org/10.1016/j.phanu.2020.100190>]
- BROWN M.A., TROYER J.L., PECON-SLATTERY J., ROELKE M.E., O'BRIEN S.J. (2009) Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerg. Infect. Dis.* 15(9), 1445-1452. [<https://doi.org/10.3201/eid1509.081573>]
- CACHON T., CHUZEL T. (2005) Épidémiologie, pathogénie et symptômes de la PIF. *Point Vét.* n°254, 18-21.
- CAI Qingxian, YANG M., LIU D., *et al.* (2020) Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Eng. Beijing China* 6(10), 1192-1198. [<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>]
- CDC COVID-19 Response Team (2020) Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69(13), 382-386. [<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>]
- CERON J.J., ECKERSALL P.D., MARTÍNEZ-SUBIELA S. (2005) Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet. Clin. Pathol.* 34(2), 85-99. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2005.tb00019.x>]
- CHAMS N., CHAMS S., BADRAN R., *et al.* (2020) COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front. Public Health* 8, 383. [<https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>]
- CHANG H.-W., DE GROOT R.J., EGBERINK H.F., ROTTIER P.J.M. (2010) Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J. Gen. Virol.* 91(Pt 2), 415-420. [<https://doi.org/10.1099/vir.0.016485-0>]
- CHANG H.-W., EGBERINK H.F., HALPIN R., SPIRO D.J., ROTTIER P.J.M. (2012) Spike protein

- fusion peptide and feline coronavirus virulence. *Emerg. Infect. Dis.* 18(7), 1089-1095. [https://doi.org/10.3201/eid1807.120143]
- CHEN Y., LIU Q., GUO D. (2020) Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 92(4), 418-423. [https://doi.org/10.1002/jmv.25681]
- CHEN H., GUO J., WANG C., *et al.* (2020) Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet Lond. Engl.* 395(10226), 809-815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3]
- CHETBOUL V., FOULEX P., KARTOUT K., *et al.* (2021) Myocarditis and Subclinical-Like Infection Associated With SARS-CoV-2 in Two Cats Living in the Same Household in France: A Case Report With Literature Review. *Front. Vet. Sci.* 8. [https://doi.org/10.3389/fvets.2021.748869]
- CHOONG O.K., MEHRBOD P., TEJO B.A., OMAR A.R. (2014) In vitro antiviral activity of circular triple helix forming oligonucleotide RNA towards Feline Infectious Peritonitis virus replication. *BioMed Res. Int.* 2014, 1-8. [https://doi.org/10.1155/2014/654712]
- COOK S.E., VOGEL H., CASTILLO D., *et al.* (2021) Investigation of monotherapy and combined anticoronaviral therapies against feline coronavirus serotype II in vitro. *J. Feline Med. Surg.* , 1-11. [https://doi.org/10.1177/1098612X211048647]
- COOMES E.A., HAGHBAYAN H. (2020) Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 30(6), 1-9. [https://doi.org/10.1002/rmv.2141]
- CORNELISSEN E., DEWERCHIN H.L., VAN HAMME E., NAUWYNCK H.J. (2009) Absence of antibody-dependent, complement-mediated lysis of feline infectious peritonitis virus-infected cells. *Virus Res.* 144(1-2), 285-289. [https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.03.017]
- CORREA S.S., MAULDIN G.N., MAULDIN G.E., MOONEY S.C. (2001) Serum alpha 1-acid glycoprotein concentration in cats with lymphoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 37(2), 153-158. [https://doi.org/10.5326/15473317-37-2-153]
- CRAWFORD A.H., STOLL A.L., SANCHEZ-MASIAN D., *et al.* (2017) Clinicopathologic Features and Magnetic Resonance Imaging Findings in 24 Cats With Histopathologically Confirmed Neurologic Feline Infectious Peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* 31(5), 1477-1486. [https://doi.org/10.1111/jvim.14791]
- CRAY C. (2012) Acute phase proteins in animals. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 105, 113-150. [https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394596-9.00005-6]
- CUI J., LI F., SHI Z.-L. (2019) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 17(3), 181-192. [https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9]
- DANZI G.B., LOFFI M., GALEAZZI G., GHERBESI E. (2020) Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur. Heart J.* 41(19), 1858. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254]
- DECARO N., LORUSSO A. (2020) Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet. Microbiol.* 244, 108693. [https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108693]

- DE GROOT R.J. (2006) Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona- and toroviruses. *Glycoconj. J.* 23(1-2), 59-72. [<https://doi.org/10.1007/s10719-006-5438-8>]
- DE MELO G.D., LAZARINI F., LARROUS F., *et al.* (2021) Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol. Med.* 13(8), p.e14122. [<https://doi.org/10.15252/emmm.202114122>]
- DESLANDES A., BERTI V., TANDJAOUI-LAMBOTTE Y., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int. J. Antimicrob. Agents* 55(6), 1-5. [<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106006>]
- DICKINSON P.J., BANNASCH M., THOMASY S.M., *et al.* (2020) Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* 34(4), 1587-1593. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15780>]
- DINNES J., DEEKS J.J., BERHANE S., *et al.* (2021) Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, 1-412. [<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705.pub2>]
- DOENGES S.J., WEBER K., DORSCH R., *et al.* (2016) Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *J. Feline Med. Surg.* 18(2), 104-109. [<https://doi.org/10.1177/1098612X15574757>]
- DOENGES S.J., WEBER K., DORSCH R., FUX R., HARTMANN K. (2017) Comparison of real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction of peripheral blood mononuclear cells, serum and cell-free body cavity effusion for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* 19(4), 344-350. [<https://doi.org/10.1177/1098612X15625354>]
- DOKI T., TAKANO T., KAWAGOE K., KITO A., HOHDATSU T. (2016) Therapeutic effect of anti-feline TNF-alpha monoclonal antibody for feline infectious peritonitis. *Res. Vet. Sci.* 104, 17-23. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.11.005>]
- DOKI T., TODA M., HASEGAWA N., HOHDATSU T., TAKANO T. (2020a) Therapeutic effect of an anti-human-TNF-alpha antibody and itraconazole on feline infectious peritonitis. *Arch. Virol.* 165(5), 1197-1206. [<https://doi.org/10.1007/s00705-020-04605-7>]
- DOKI T., TARUSAWA T., HOHDATSU T., TAKANO T. (2020b) In Vivo Antiviral Effects of U18666A Against Type I Feline Infectious Peritonitis Virus. *Pathog. Basel Switz.* 9(1), p.E67. [<https://doi.org/10.3390/pathogens9010067>]
- DRECHSLER Y., ALCARAZ A., BOSSONG F.J., COLLISSON E.W., DINIZ P.P.V.P. (2011) Feline coronavirus in multicat environments. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 41(6), 1133-1169. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.08.004>]
- DUAN K., LIU B., LI C., *et al.* (2020) Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 117(17), 9490-9496. [<https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>]
- DUNBAR D., KWOK W., GRAHAM E., *et al.* (2019) Diagnosis of non-effusive feline infectious peritonitis by reverse transcriptase quantitative PCR from mesenteric lymph node fine-needle aspirates. *J. Feline Med. Surg.* 21(10), 910-921. [<https://doi.org/10.1177/1098612X18809165>]

DUTHIE S., ECKERSALL P.D., ADDIE D.D., LAWRENCE C.E., JARRETT O. (1997) Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Vet. Rec.* 141(12), 299-303. [<https://doi.org/10.1136/vr.141.12.299>]

EMMLER L., FELTEN S., MATIASSEK K., *et al.* (2020) Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* 22(8), 791-799. [<https://doi.org/10.1177/1098612X19886671>]

ENVA (2021) Détection de la COVID-19 par des chiens : résultats prometteurs. *In Ecole nationale vétérinaire d'Alfort*. [<https://www.vet-alfort.fr/actualites-de-l-ecole/detection-de-la-covid-19-par-des-chiens-resultats-tres-prometteurs>] (consulté le 24/01/2022).

EUROPEAN RESEARCH COUNCIL (2020) Coronavirus: What's beyond the science frontier. *In The European Research Council Magazine*. [<https://erc.europa.eu/news-events/magazine/coronavirus-what-s-beyond-science-frontier>] (consulté le 31/03/2021).

FEHR D., HOLZNAGEL E., BOLLA S., *et al.* (1997) Placebo-controlled evaluation of a modified live virus vaccine against feline infectious peritonitis: safety and efficacy under field conditions. *Vaccine* 15(10), 1101-1109. [[https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(97\)00006-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(97)00006-6)]

FELTEN S., LEUTENEGGER C.M., BALZER H.-J., *et al.* (2017a) Sensitivity and specificity of a real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction detecting feline coronavirus mutations in effusion and serum/plasma of cats to diagnose feline infectious peritonitis. *BMC Vet. Res.* 13(1), p.228. [<https://doi.org/10.1186/s12917-017-1147-8>]

FELTEN S., MATIASSEK K., GRUENDL S., *et al.* (2017b) Investigation into the utility of an immunocytochemical assay in body cavity effusions for diagnosis of feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* 19(4), 410-418. [<https://doi.org/10.1177/1098612X16630357>]

FELTEN S., MATIASSEK K., GRUENDL S., SANGEL L., HARTMANN K. (2018) Utility of an immunocytochemical assay using aqueous humor in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Vet. Ophthalmol.* 21(1), 27-34. [<https://doi.org/10.1111/vop.12474>]

FELTEN S., KLEIN-RICHERS U., HOFMANN-LEHMANN R., *et al.* (2020) Correlation of Feline Coronavirus Shedding in Feces with Coronavirus Antibody Titer. *Pathogens*. 9(8), p.E598. [<https://doi.org/10.3390/pathogens9080598>]

FELTEN S., MATIASSEK K., LEUTENEGGER C.M., *et al.* (2021) Diagnostic Value of Detecting Feline Coronavirus RNA and Spike Gene Mutations in Cerebrospinal Fluid to Confirm Feline Infectious Peritonitis. *Viruses* 13(2), p.186. [<https://doi.org/10.3390/v13020186>]

FELTEN S., HARTMANN K. (2019) Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis: A Review of the Current Literature. *Viruses* 11(11), 1-35. [<https://doi.org/10.3390/v11111068>]

FISCHER Y., RITZ S., WEBER K., SAUTER-LOUIS C., HARTMANN K. (2011) Randomized, placebo controlled study of the effect of propentofylline on survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* 25(6), 1270-1276. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00806.x>]

FISCHER Y., SAUTER-LOUIS C., HARTMANN K. (2012) Diagnostic accuracy of the Rivalta test for feline infectious peritonitis. *Vet. Clin. Pathol.* 41(4), 558-567. [<https://doi.org/10.1111/j.1939->]

FISCHER Y., WEBER K., SAUTER-LOUIS C., HARTMANN K. (2013) The Rivalta's test as a diagnostic variable in feline effusions--evaluation of optimum reaction and storage conditions. *Tierarztl. Prax. Ausg. K Klientiere Heimtiere* 41(5), 297-303.

FISCHER W., ERON J.J., HOLMAN W., *et al.* (2021) Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *MedRxiv*. [<https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21258639>]

FOLEY J.E., LAPOINTE J.M., KOBLIK P., POLAND A., PEDERSEN N.C. (1998) Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* 12(6), 415-423. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02144.x>]

FOWLER A.A., TRUWIT J.D., HITE R.D., *et al.* (2019) Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(13), 1261-1270. [<https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825>]

FU L., YE F., FENG Y., *et al.* (2020) Both Boceprevir and GC376 efficaciously inhibit SARS-CoV-2 by targeting its main protease. *Nat. Commun.* 11(1), p.4417. [<https://doi.org/10.1038/s41467-020-18233-x>]

GAVRIATOPOULOU M., NTANASIS-STATHOPOULOS I., KOROMPOKI E., *et al.* (2021) Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin. Exp. Med.* 21(2), 167-179. [<https://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>]

GEBISTORF F., KARAM O., WETTERSLEV J., AFSHARI A. (2016) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* n°6, 1-77. [<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002787.pub3>]

GELERIS J., SUN Y., PLATT J., *et al.* (2020) Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 382(25), 2411-2418. [<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>]

GIACOMELLI A., PEZZATI L., CONTI F., *et al.* (2020) Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 71(15), 889-890. [<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>]

GIORDANO A., SPAGNOLO V., COLOMBO A., PALTRINIERI S. (2004) Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *Vet. J.* 167(1), 38-44. [[https://doi.org/10.1016/s1090-0233\(03\)00055-8](https://doi.org/10.1016/s1090-0233(03)00055-8)]

GIORI L., GIORDANO A., GIUDICE C., GRIECO V., PALTRINIERI S. (2011) Performances of different diagnostic tests for feline infectious peritonitis in challenging clinical cases. *J. Small Anim. Pract.* 52(3), 152-157. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01042.x>]

GIOVANETTI M., BENEDETTI F., CAMPISI G., *et al.* (2021) Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 538, 88-91. [<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.102>]

GOLLAKNER R., CAPUA I. (2020) Is COVID-19 the first pandemic that evolves into a panzootic?

Vet. Ital. 56(1), 7-8. [<https://doi.org/10.12834/VetIt.2246.12523.1>]

GOYAL P., CHOI J.J., PINHEIRO L.C., *et al.* (2020) Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 382(24), 2372-2374. [<https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>]

GRANDJEAN D., SARKIS R., LECOQ-JULIEN C., *et al.* (2020) Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study. *PloS One* 15(12), p.e0243122. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243122>]

GRUENDL S., MATIASSEK K., MATIASSEK L., *et al.* (2017) Diagnostic utility of cerebrospinal fluid immunocytochemistry for diagnosis of feline infectious peritonitis manifesting in the central nervous system. *J. Feline Med. Surg.* 19(6), 576-585. [<https://doi.org/10.1177/1098612X16640839>]

GUAN W.-J., NI Z.-Y., HU Y., *et al.* (2020a) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382(18), 1708-1720. [<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>]

GUIDEZ L. (2014) Diagnostic de la péritonite infectieuse féline : étude rétrospective sur 40 cas à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort entre octobre 2008 et mai 2014 à partir de données cliniques, paracliniques et virologiques. Thèse Méd. Vét. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

GUNN-MOORE D.A., GRUFFYDD-JONES T.J., HARBOUR D.A. (1998) Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.* 62(3), 193-205. [[https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(98\)00210-7](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(98)00210-7)]

HAAKE C., COOK S., PUSTERLA N., MURPHY B. (2020) Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features. *Viruses* 12(9), 1-22. [<https://doi.org/10.3390/v12091023>]

HALPIN D.M.G., SINGH D., HADFIELD R.M. (2020) Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. J.* 55(5), 1-4. [<https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>]

HARTMANN K., BINDER C., HIRSCHBERGER J., *et al.* (2003) Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* 17(6), 781-790. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02515.x>]

HARTMANN K. (2005) Feline infectious peritonitis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 35(1), 39-79. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.10.011>]

HARTMANN K. (2016) Diagnosis and Treatment of Feline Infectious Peritonitis. *In Veterian Key*. [<https://veteriankey.com/diagnosis-and-treatment-of-feline-infectious-peritonitis/>] (consulté le 13/12/2021).

HARTMANN K., RITZ S. (2008) Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 123(1-2), 172-175. [<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.026>]

HASÖKSÜZ M., KILIÇ S., SARAÇ F. (2020) Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk. J. Med. Sci.* 50(SI-1), 549-556. [<https://doi.org/10.3906/sag-2004-127>]

HAYASHI T., SASAKI N., AMI Y., FUJIWARA K. (1983) Role of thymus-dependent lymphocytes and antibodies in feline infectious peritonitis after oral infection. *Nihon Juigaku Zasshi Jpn. J. Vet.*

Sci. 45(6), 759-766. [<https://doi.org/10.1292/jvms1939.45.759>]

HAZUCHOVA K., HELD S., NEIGER R. (2017) Usefulness of acute phase proteins in differentiating between feline infectious peritonitis and other diseases in cats with body cavity effusions. *J. Feline Med. Surg.* 19(8), 809-816. [<https://doi.org/10.1177/1098612X16658925>]

HERREWEGH A.A., SMEENK I., HORZINEK M.C., ROTTIER P.J., DE GROOT R.J. (1998) Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus. *J. Virol.* 72(5), 4508-4514. [<https://doi.org/10.1128/JVI.72.5.4508-4514.1998>]

HIRSCHBERGER J., HARTMANN K., WILHELM N., *et al.* (1995) [Clinical symptoms and diagnosis of feline infectious peritonitis]. *Tierarztl. Prax.* 23(1), 92-99.

HOFFMANN M., KLEINE-WEBER H., SCHROEDER S., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181(2), 271-280. [<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>]

HOLZWORTH J. (1963) Some important disorders of cats. *Cornell Vet.* 53, 157-160.

HOSIE M.J., EPIFANO I., HERDER V., *et al.* (2021) Detection of SARS-CoV-2 in respiratory samples from cats in the UK associated with human-to-cat transmission. *Vet. Rec.* 188(8), p.e247. [<https://doi.org/10.1002/vetr.247>]

HSIEH L.-E., LIN C.-N., SU B.-L., *et al.* (2010) Synergistic antiviral effect of Galanthus nivalis agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antiviral Res.* 88(1), 25-30. [<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.06.010>]

HU B., GUO H., ZHOU P., SHI Z.-L. (2021) Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 19(3), 141-154. [<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>]

HUANG C., WANG Y., LI X., *et al.* (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395(10223), 497-506. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)]

HUNG I.F.-N., LUNG K.-C., TSO E.Y.-K., *et al.* (2020) Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 395(10238), 1695-1704. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)]

ISHIDA T., SHIBANAI A., TANAKA S., UCHIDA K., MOCHIZUKI M. (2004) Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* 6(2), 107-109. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.08.011>]

IVES E.J., VANHAESEBROUCK A.E., CIAN F. (2013) Immunocytochemical demonstration of feline infectious peritonitis virus within cerebrospinal fluid macrophages. *J. Feline Med. Surg.* 15(12), 1149-1153. [<https://doi.org/10.1177/1098612X13491960>]

IWABUCHI K., YOSHIE K., KURAKAMI Y., *et al.* (2020) Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J. Infect. Chemother.* 26(6), 625-632. [<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.04.007>]

- IZES A.M., YU J., NORRIS J.M., GOVENDIR M. (2020) Current status on treatment options for feline infectious peritonitis and SARS-CoV-2 positive cats. *Vet. Q.* 40(1), 322-330. [https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1845917]
- JACOBI A., CHUNG M., BERNHEIM A., EBER C. (2020) Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin. Imaging* 64, 35-42. [https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.04.001]
- JAIMES J.A., MILLET J.K., STOUT A.E., ANDRÉ N.M., WHITTAKER G.R. (2020) A Tale of Two Viruses: The Distinct Spike Glycoproteins of Feline Coronaviruses. *Viruses* 12(1), p.83. [https://doi.org/10.3390/v12010083]
- JEFFERY U., DEITZ K., HOSTETTER S. (2012) Positive predictive value of albumin: globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population. *J. Feline Med. Surg.* 14(12), 903-905. [https://doi.org/10.1177/1098612X12454862]
- JONES S., NOVICOFF W., NADEAU J., EVANS S. (2021) Unlicensed GS-441524-Like Antiviral Therapy Can Be Effective for at-Home Treatment of Feline Infectious Peritonitis. *Animals (Basel)*. 11(8), 1-14. [https://doi.org/10.3390/ani11082257]
- JOYNER M.J., WRIGHT R.S., FAIRWEATHER D., *et al.* (2020) Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J. Clin. Invest.* 130(9), 4791-4797. [https://doi.org/10.1172/JCI140200]
- KAJIKAWA T., FURUTA A., ONISHI T., TAJIMA T., SUGII S. (1999) Changes in concentrations of serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 68(1), 91-98. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427(99)00012-4]
- KENNEDY M., BOEDEKER N., GIBBS P., KANIA S. (2001) Deletions in the 7a ORF of feline coronavirus associated with an epidemic of feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.* 81(3), 227-234. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135(01)00354-6]
- KENNEDY M.A. (2020) Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 50(5), 1001-1011. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.05.002]
- KHALILI J.S., ZHU H., MAK N.S.A., YAN Y., ZHU Y. (2020) Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J. Med. Virol.* 92(7), 740-746. [https://doi.org/10.1002/jmv.25798]
- KIM Y., MANDADAPU S.R., GROUTAS W.C., CHANG K.-O. (2013) Potent inhibition of feline coronaviruses with peptidyl compounds targeting coronavirus 3C-like protease. *Antiviral Res.* 97(2), 161-168. [https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.11.005]
- KIM Y., SHIVANNA V., NARAYANAN S., *et al.* (2015) Broad-spectrum inhibitors against 3C-like proteases of feline coronaviruses and feline caliciviruses. *J. Virol.* 89(9), 4942-4950. [https://doi.org/10.1128/JVI.03688-14]
- KIM Y., LIU H., GALASITI KANKANAMALAGE A.C., *et al.* (2016) Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLoS*

Pathog. 12(3), p.e1005531. [<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005531>]

KIPAR A., MELI M.L. (2014) Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Vet. Pathol.* 51(2), 505-526. [<https://doi.org/10.1177/0300985814522077>]

KLAUS J., PALIZZOTTO C., ZINI E., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Infection and Antibody Response in a Symptomatic Cat from Italy with Intestinal B-Cell Lymphoma. *Viruses* 13(3), p.527. [<https://doi.org/10.3390/v13030527>]

KLOK F.A., KRUIP M.J.H.A., VAN DER MEER N.J.M., *et al.* (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 191, 145-147. [<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>]

LE PODER S. (2005) Péritonite infectieuse féline. *EMC - Vét.* 2(4), 169-178. [<https://doi.org/10.1016/j.emcvet.2005.10.001>]

LEGENDRE A.M., KURITZ T., GALYON G., BAYLOR V.M., HEIDEL R.E. (2017) Polyprenyl Immunostimulant Treatment of Cats with Presumptive Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis In a Field Study. *Front. Vet. Sci.* 4, p.7. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00007>]

LEWIS K.M., O'BRIEN R.T. (2010) Abdominal ultrasonographic findings associated with feline infectious peritonitis: a retrospective review of 16 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 46(3), 152-160. [<https://doi.org/10.5326/0460152>]

LICITRA B.N., MILLET J.K., REGAN A.D., *et al.* (2013) Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 19(7), 1066-1073. [<https://doi.org/10.3201/eid1907.121094>]

LITSTER A.L., POGRANICHNIY R., LIN T.-L. (2013) Diagnostic utility of a direct immunofluorescence test to detect feline coronavirus antigen in macrophages in effusive feline infectious peritonitis. *Vet. J.* 198(2), 362-366. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.023>]

LIU I.-J., TSAI W.-T., HSIEH L.-E., CHUEH L.-L. (2013) Peptides corresponding to the predicted heptad repeat 2 domain of the feline coronavirus spike protein are potent inhibitors of viral infection. *PloS One* 8(12), p.e82081. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082081>]

LIU Y., YAN L.-M., WAN L., *et al.* (2020) Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 20(6), 656-657. [[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)]

LONG Q.-X., TANG X.-J., SHI Q.-L., *et al.* (2020) Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 26(8), 1200-1204. [<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>]

LUDWIG S., ZARBOCK A. (2020) Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesth. Analg.* 131(1), 93-96. [<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004845>]

MA C., SACCO M.D., HURST B., *et al.* (2020) Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease. *Cell Res.* 30(8), 678-692. [<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0356-z>]

MALIK R. (2021a) Treatment of FIP in cats with Remdesivir. *In Sock It to Fip.* [<https://sockfip.org/treatment-of-fip-in-cats-with-remdesivir/>] (consulté le 03/04/2022).

MALIK R. (2021b) Treatment of FIP in cats with subcutaneous remdesivir followed by oral GS-441524 tablets. *In Sock it to fip*. [<https://sockfip.org/wp-content/uploads/2021/11/Remdesivir-Rx-from-Australia.pdf>] (consulté le 12/04/2022).

MANTLO E., BUKREYEVA N., MARUYAMA J., PAESSLER S., HUANG C. (2020) Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 179, 1-4. [<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>]

MAO L., JIN H., WANG M., *et al.* (2020) Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 77(6), 683-690. [<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>]

MARIONI-HENRY K., VITE C.H., NEWTON A.L., VAN WINKLE T.J. (2004) Prevalence of diseases of the spinal cord of cats. *J. Vet. Intern. Med.* 18(6), 851-858. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<851:podots>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<851:podots>2.0.co;2)]

MCALOOSE D., LAVERACK M., WANG L., *et al.* (2020) From People to Panthera: Natural SARS-CoV-2 Infection in Tigers and Lions at the Bronx Zoo. *mBio* 11(5), p.e02220-20. [<https://doi.org/10.1128/mBio.02220-20>]

MCDONAGH P., SHEEHY P.A., NORRIS J.M. (2011) In vitro inhibition of feline coronavirus replication by small interfering RNAs. *Vet. Microbiol.* 150(3-4), 220-229. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.01.023>]

MCDONAGH P., SHEEHY P.A., NORRIS J.M. (2014) Identification and characterisation of small molecule inhibitors of feline coronavirus replication. *Vet. Microbiol.* 174(3-4), 438-447. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.10.030>]

MEHTA P., MCAULEY D.F., BROWN M., *et al.* (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395(10229), 1033-1034. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)]

MIZUMOTO K., KAGAYA K., ZAREBSKI A., CHOWELL G. (2020) Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 25(10), 1-5. [<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>]

MOBASHERI A. (2020) COVID-19, Companion Animals, Comparative Medicine, and One Health. *Front. Vet. Sci.* 7, n°522, 1-5. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00522>]

MOCHIZUKI M., NAKATANI H., YOSHIDA M. (1994) Inhibitory effects of recombinant feline interferon on the replication of feline enteropathogenic viruses in vitro. *Vet. Microbiol.* 39(1-2), 145-152. [[https://doi.org/10.1016/0378-1135\(94\)90095-7](https://doi.org/10.1016/0378-1135(94)90095-7)]

MOHAMADIAN M., CHITI H., SHOGLI A., *et al.* (2021) COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J. Gene Med.* 23(2), p.e3303. [<https://doi.org/10.1002/jgm.3303>]

MOHAN S.V., HEMALATHA M., KOPPERI H., RANJITH I., KUMAR A.K. (2021) SARS-CoV-2 in environmental perspective: Occurrence, persistence, surveillance, inactivation and challenges. *Chem. Eng. J.* 405, 1-21. [<https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126893>]

MULLER P. (2014) Intérêt du dosage de la substance amyloïde A lors de suspicion de péritonite

infectieuse féline. Thèse Méd. Vét. Ecole nationale vétérinaire de Lyon

MURPHY B.G., PERRON M., MURAKAMI E., *et al.* (2018) The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vet. Microbiol.* 219, 226-233. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.04.026>]

MUTAR MAHDI B. (2020) COVID-19 type III hypersensitivity reaction. *Med. Hypotheses* 140, 1-2. [<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109763>]

MUTIAN STORE (2022) . [<https://www.mutianstore.com/fr/collections/all/products/box-of-200mg-capsule-mutian-xraphconn>] (consulté le 15/03/2022).

NG S.W., SELVARAJAH G.T., HUSSEIN M.Z., YEAP S.K., OMAR A.R. (2020) In Vitro Evaluation of Curcumin-Encapsulated Chitosan Nanoparticles against Feline Infectious Peritonitis Virus and Pharmacokinetics Study in Cats. *BioMed Res. Int.* 2020, 1-18. [<https://doi.org/10.1155/2020/3012198>]

NORTH DOWNS (2021) Feline Infectious Peritonitis (FIP). In *North Downs specialist referrals*. [<https://www.ndsr.co.uk/veterinary-professionals/insight/insight/m/news/view/172>] (consulté le 20/04/2021).

OKBA N.M.A., MÜLLER M.A., LI W., *et al.* (2020) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg. Infect. Dis.* 26(7), 1478-1488. [<https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>]

OLSEN C.W., CORAPI W.V., NGICHABE C.K., BAINES J.D., SCOTT F.W. (1992) Monoclonal antibodies to the spike protein of feline infectious peritonitis virus mediate antibody-dependent enhancement of infection of feline macrophages. *J. Virol.* 66(2), 956-965. [<https://doi.org/10.1128/JVI.66.2.956-965.1992>]

OLSEN M., COOK S.E., HUANG V., PEDERSEN N., MURPHY B.G. (2020) Perspectives: potential therapeutic options for SARS-CoV-2 patients based on feline infectious peritonitis strategies: central nervous system invasion and drug coverage. *Int. J. Antimicrob. Agents* 55(6), 1-3. [<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105964>]

ORESHKOVA N., MOLENAAR R.J., VREMAN S., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill.* 25(23), 1-7. [<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>]

PALTRINIERI S., SAVERIO P., GIORDANO A., *et al.* (2007) Critical assessment of the diagnostic value of feline alpha1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *J. Vet. Diagn. Investig.* 19(3), 266-272. [<https://doi.org/10.1177/104063870701900306>]

PALTRINIERI S., GIORDANO A., STRANIERI A., LAUZI S. (2020) Feline infectious peritonitis (FIP) and coronavirus disease 19 (COVID-19): Are they similar? *Transbound. Emerg. Dis.* 68(4), 1786-1799. [<https://doi.org/10.1111/tbed.13856>]

PEDERSEN N.C. (2009) A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J. Feline Med. Surg.* 11(4), 225-258. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.09.008>]

PEDERSEN N.C., LIU H., SCARLETT J., *et al.* (2012) Feline infectious peritonitis: role of the feline coronavirus 3c gene in intestinal tropism and pathogenicity based upon isolates from resident and

- adopted shelter cats. *Virus Res.* 165(1), 17-28. [<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.12.020>]
- PEDERSEN N.C. (2014a) An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet. J.* 201(2), 123-132. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.04.017>]
- PEDERSEN N.C. (2014b) An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *Vet. J.* 201(2), 133-141. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.04.016>]
- PEDERSEN N.C., ECKSTRAND C., LIU H., LEUTENEGGER C., MURPHY B. (2015) Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection. *Vet. Microbiol.* 175(2-4), 157-166. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.10.025>]
- PEDERSEN N.C. (2016) General Feline Infectious Peritonitis Resources. In *Center for Companion Animal Health (CCAH)*. [<https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/cats/resources/general-feline-infectious-peritonitis-resources>] (consulté le 14/04/2022).
- PEDERSEN N.C., KIM Y., LIU H., *et al.* (2018) Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* 20(4), 378-392. [<https://doi.org/10.1177/1098612X17729626>]
- PEDERSEN N.C., PERRON M., BANNASCH M., *et al.* (2019) Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* 21(4), 271-281. [<https://doi.org/10.1177/1098612X19825701>]
- PEDERSEN N. (2021a) Summary of GS-441524 treatment for FIP. In *UC Davis*. [https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Summary%20of%20GS%2C%20v8_0.pdf] (consulté le 15/03/2022).
- PEDERSEN N. (2021b) Treatment with oral formulations GS-441524. In *Center for Companion Animal Health (CCAH)*. [https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Use%20of%20oral%20GS-441524%20for%20FIP%20treatment_0.pdf] (consulté le 15/03/2022).
- PEDERSEN N. (2021c) FIP in Pregnant Cats. In *Center for Companion Animal Health (CCAH)*. [https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Use%20of%20oral%20GS-441524%20for%20FIP%20treatment_0.pdf] (consulté le 15/03/2022).
- PEDERSEN N. (2021d) FeLV infection and FIP. In *Center for Companion Animal Health (CCAH)*. [<https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/FeLV%20infection%20and%20FIP.pdf>] (consulté le 16/03/2022).
- PEDERSEN N. (2021e) Effects of surgical versus hormonal neutering and routine vaccination on GS-441524 treatment for FIP. In *Center for Companion Animal Health (CCAH)*. [<https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Miscellaneous%20advice.pdf>] (consulté le 16/03/2022).
- PERON J.P.S., NAKAYA H. (2020) Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE). *Clinics (Sao Paulo) Braz.* 75, p.e1912. [<https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1912>]

PESTEANU-SOMOGYI L.D., RADZAI C., PRESSLER B.M. (2006) Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *J. Feline Med. Surg.* 8(1), 1-5. [https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.04.003]

PFEFFERLE S., SCHÖPF J., KÖGL M., *et al.* (2011) The SARS-coronavirus-host interactome: identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors. *PLoS Pathog.* 7(10), p.e1002331. [https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002331]

PHAN T. (2020) Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect. Genet. Evol.* 81, 104260. [https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104260]

POLAK S.B., VAN GOOL I.C., COHEN D., VON DER THÜSEN J.H., VAN PAASSEN J. (2020) A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod. Pathol.* 33(11), 2128-2138. [https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3]

PORMOHAMMAD A., GHORBANI S., BARADARAN B., *et al.* (2020) Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.* 147, 1-10. [https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104390]

PORTER E., TASKER S., DAY M.J., *et al.* (2014) Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Vet. Res.* 45, n°49, 1-11. [https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-49]

PRINCE T., SMITH S.L., RADFORD A.D., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Infections in Animals: Reservoirs for Reverse Zoonosis and Models for Study. *Viruses* 13(3), 1-14. [https://doi.org/10.3390/v13030494]

RABENAU H.F., KAMPF G., CINATL J., DOERR H.W. (2005) Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. *J. Hosp. Infect.* 61(2), 107-111. [https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.12.023]

RAI P., KUMAR B.K., DEEKSHIT V.K., KARUNASAGAR I., KARUNASAGAR I. (2021) Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 105(2), 441-455. [https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5]

RALPH A.G., BRAINARD B.M. (2012) Update on Disseminated Intravascular Coagulation : When to Consider It, When to Expect It, When to Treat It. *Topics in Companion Animal Medicine* 27(2), 65-72

RECALCATI S. (2020) Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 34(5), e212-e213. [https://doi.org/10.1111/jdv.16387]

RECOVERY Collaborative Group, HORBY P., LIM W.S., *et al.* (2021) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 384(8), 693-704. [https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436]

REDFORD T., AL-DISSI A.N. (2019) Feline infectious peritonitis in a cat presented because of papular skin lesions. *Can. Vet. J.* 60(2), 183-185.

REGAN A.D., WHITTAKER G.R. (2008) Utilization of DC-SIGN for entry of feline coronaviruses

into host cells. *J. Virol.* 82(23), 11992-11996. [<https://doi.org/10.1128/JVI.01094-08>]

RICHARDSON S., HIRSCH J.S., NARASIMHAN M., *et al.* (2020) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323(20), 2052-2059. [<https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>]

RIEMER F., KUEHNER K.A., RITZ S., SAUTER-LOUIS C., HARTMANN K. (2016) Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis--a retrospective study of 231 confirmed cases (2000-2010). *J. Feline Med. Surg.* 18(4), 348-356. [<https://doi.org/10.1177/1098612X15586209>]

RITZ S., EGBERINK H., HARTMANN K. (2007) Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* 21(6), 1193-1197. [<https://doi.org/10.1177/1098612X15586209>]

ROSENBERG E.S., DUFORT E.M., UDO T., *et al.* (2020) Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 323(24), 2493-2502. [<https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>]

SACCO M.D., MA C., LAGARIAS P., *et al.* (2020) Structure and inhibition of the SARS-CoV-2 main protease reveal strategy for developing dual inhibitors against Mpro and cathepsin L. *Sci. Adv.* 6(50), 1-15. [<https://doi.org/10.1126/sciadv.abe0751>]

SANGL L., FELTEN S., MATIASSEK K., *et al.* (2020) Detection of feline coronavirus RNA, spike gene mutations, and feline coronavirus antigen in macrophages in aqueous humor of cats in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J. Vet. Diagn. Investig.* 32(4), 527-534. [<https://doi.org/10.1177/1040638720927362>]

SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2022) Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2. *In Santé publique France.* [[https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2#:~:text=Les%20variants%20pr%C3%A9occupants%20\(VOC\)&text=Le%20variant%20Alpha%20s'est,2021%2C%20de%20mani%C3%A8re%20toutefois%20moindre.](https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2#:~:text=Les%20variants%20pr%C3%A9occupants%20(VOC)&text=Le%20variant%20Alpha%20s'est,2021%2C%20de%20mani%C3%A8re%20toutefois%20moindre.)] (consulté le 20/07/2022).

SCOTT F.W. (1999) Evaluation of risks and benefits associated with vaccination against coronavirus infections in cats. *Adv. Vet. Med.* 41, 347-358. [[https://doi.org/10.1016/s0065-3519\(99\)80026-3](https://doi.org/10.1016/s0065-3519(99)80026-3)]

SECRÉTARIAT GÉNÉRAL DU GOUVERNEMENT (2021) Article L5143-4 - Code de la santé publique. *In LégiFrance.* [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024198050/] (consulté le 18/03/2022).

SEGALÉS J., PUIG M., RODON J., *et al.* (2020) Detection of SARS-CoV-2 in a cat owned by a COVID-19-affected patient in Spain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 117(40), 24790-24793. [<https://doi.org/10.1073/pnas.2010817117>]

SELTING K.A., OGILVIE G.K., LANA S.E., *et al.* (2000) Serum alpha 1-acid glycoprotein concentrations in healthy and tumor-bearing cats. *J. Vet. Intern. Med.* 14(5), 503-506. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014<0503:sagcih>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014<0503:sagcih>2.3.co;2)]

SHEN C., WANG Z., ZHAO F., *et al.* (2020) Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19

- With Convalescent Plasma. *JAMA* 323(16), 1582-1589. [<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>]
- SHI J., WEN Z., ZHONG G., *et al.* (2020) Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 368(6494), 1016-1020. [<https://doi.org/10.1126/science.abb7015>]
- SIT T.H.C., BRACKMAN C.J., IP S.M., *et al.* (2020) Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature* 586(7831), 776-778. [<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>]
- SODHI M., ETMINAN M. (2020) Safety of Ibuprofen in Patients With COVID-19: Causal or Confounded? *Chest* 158(1), 55-56. [<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.040>]
- SOTIN J. (2021) Traitement de la péritonite infectieuse féline par les molécules antivirales GC376 et GS-441524 : état des lieux sur leur utilisation en dehors du cadre légal en France. Thèse Méd. Vét. Oniris - Ecole nationale vétérinaire de Nantes
- SOUTH A.M., DIZ D.I., CHAPPELL M.C. (2020) COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 318(5), 1084-1090. [<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>]
- SPARKES A.H., GRUFFYDD-JONES T.J., HARBOUR D.A. (1991) Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value. *Vet. Rec.* 129(10), 209-212. [<https://doi.org/10.1136/vr.129.10.209>]
- SPINNER C.D., GOTTLIEB R.L., CRINER G.J., *et al.* (2020) Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324(11), 1048-1057. [<https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>]
- STADLER K., MASIGNANI V., EICKMANN M., *et al.* (2003) SARS--beginning to understand a new virus. *Nat. Rev. Microbiol.* 1(3), 209-218. [<https://doi.org/10.1038/nrmicro775>]
- STRANIERI A., GIORDANO A., PALTRINIERI S., *et al.* (2018) Comparison of the performance of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J. Vet. Diagn. Investig.* 30(3), 459-463. [<https://doi.org/10.1177/1040638718756460>]
- STRANIERI A., SCAVONE D., PALTRINIERI S., *et al.* (2020) Concordance between Histology, Immunohistochemistry, and RT-PCR in the Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis. *Pathog.* 9(10), E852. [<https://doi.org/10.3390/pathogens9100852>]
- SU S., WONG G., SHI W., *et al.* (2016) Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 24(6), 490-502. [<https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>]
- SWEET A.N., ANDRÉ N.M., STOUT A.E., LICITRA B.N., WHITTAKER G.R. (2022) Clinical and Molecular Relationships between COVID-19 and Feline Infectious Peritonitis (FIP). *Viruses* 14(3), 1-23. [<https://doi.org/10.3390/v14030481>]
- TAKANO T., OHYAMA T., KOKUMOTO A., SATOH R., HOHDATSU T. (2011) Vascular endothelial growth factor (VEGF), produced by feline infectious peritonitis (FIP) virus-infected monocytes and macrophages, induces vascular permeability and effusion in cats with FIP. *Virus Res.* 158(1-2), 161-168. [<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.03.027>]
- TAKANO T., KATOH Y., DOKI T., HOHDATSU T. (2013) Effect of chloroquine on feline infectious

- peritonitis virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 99(2), 100-107. [https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.07.022]
- TAKANO T., ENDOH M., FUKATSU H., *et al.* (2017) The cholesterol transport inhibitor U18666A inhibits type I feline coronavirus infection. *Antiviral Res.* 145, 96-102. [https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.07.022]
- TAKANO T., WAKAYAMA Y., DOKI T. (2019a) Endocytic Pathway of Feline Coronavirus for Cell Entry: Differences in Serotype-Dependent Viral Entry Pathway. *Pathogens.* 8(4), p.e300. [https://doi.org/10.3390/pathogens8040300]
- TAKANO T., AKIYAMA M., DOKI T., HOHDATSU T. (2019b) Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection. *Vet. Res.* 50(1), 1-6. [https://doi.org/10.1186/s13567-019-0625-3]
- TAKANO T., SATOH K., DOKI T., TANABE T., HOHDATSU T. (2020) Antiviral Effects of Hydroxychloroquine and Type I Interferon on In Vitro Fatal Feline Coronavirus Infection. *Viruses* 12(5), p.e576. [https://doi.org/10.3390/v12050576]
- TANAKA Y., SATO Y., OSAWA S., *et al.* (2012) Suppression of feline coronavirus replication in vitro by cyclosporin A. *Vet. Res.* 43, 1-7. [https://doi.org/10.1186/1297-9716-43-41]
- TANAKA Y., SATO Y., SASAKI T. (2013) Suppression of coronavirus replication by cyclophilin inhibitors. *Viruses* 5(5), 1250-1260. [https://doi.org/10.3390/v5051250]
- TANAKA Y., SATO Y., TAKAHASHI D., MATSUMOTO H., SASAKI T. (2015) Treatment of a case of feline infectious peritonitis with cyclosporin A. *Vet. Rec. Case Rep.* 3, e000134-e000134. [https://doi.org/10.1136/vetreccr-2014-000134]
- TANG N., LI D., WANG X., SUN Z. (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18(4), 844-847. [https://doi.org/10.1111/jth.14768]
- TASKER S. (2018) Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. *J. Feline Med. Surg.* 20(3), 228-243. [https://doi.org/10.1177/1098612X18758592]
- TASKER S. (2021) Feline Coronaviruses & Feline Infectious Peritonitis ABCD Guideline with literature review. *In European Advisory Board on Cat Diseases.* [http://www.abcdcatsvets.org/feline-infectious-peritonitis/] (consulté le 24/11/2021)
- TAY M.Z., POH C.M., RÉNIA L., MACARY P.A., NG L.F.P. (2020) The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 20(6), 363-374. [https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8]
- TEKES G., THIEL H.-J. (2016) Feline Coronaviruses: Pathogenesis of Feline Infectious Peritonitis. *Adv. Virus Res.* 96, 193-218. [https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.002]
- THACHIL J., TANG N., GANDO S., *et al.* (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 18(5), 1023-1026. [https://doi.org/10.1111/jth.14810]
- TRESNAN D.B., LEVIS R., HOLMES K.V. (1996) Feline aminopeptidase N serves as a receptor

- for feline, canine, porcine, and human coronaviruses in serogroup I. *J. Virol.* 70(12), 8669-8674. [https://doi.org/10.1128/JVI.70.12.8669-8674.1996]
- TROTMAN T.K., MAULDIN E., HOFFMANN V., DEL PIERO F., HESS R.S. (2007) Skin fragility syndrome in a cat with feline infectious peritonitis and hepatic lipidosis. *Vet. Dermatol.* 18(5), 365-369. [https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00613.x]
- TSAI H.-Y., CHUEH L.-L., LIN C.-N., SU B.-L. (2011) Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. *J. Feline Med. Surg.* 13(2), 74-80. [https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.09.014]
- ULRICH L., WERNIKE K., HOFFMANN D., METTENLEITER T.C., BEER M. (2020) Experimental Infection of Cattle with SARS-CoV-2. *Emerg. Infect. Dis.* 26(12), 2979-2981. [https://doi.org/10.3201/eid2612.203799]
- UMAKANTHAN S., SAHU P., RANADE A.V., *et al.* (2020) Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad. Med. J.* 96(1142), 753-758. [https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234]
- VAN HAMME E., DESMARETS L., DEWERCHIN H.L., NAUWYNCK H.J. (2011) Intriguing interplay between feline infectious peritonitis virus and its receptors during entry in primary feline monocytes. *Virus Res.* 160(1-2), 32-39. [https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.04.031]
- VAN DOREMALEN N., BUSHMAKER T., MORRIS D.H., *et al.* (2020) Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 382(16), 1564-1567. [https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973]
- VENNEMA H., DE GROOT R.J., HARBOUR D.A., *et al.* (1990) Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *J. Virol.* 64(3), 1407-1409. [https://doi.org/10.1128/JVI.64.3.1407-1409.1990]
- VERONESE N., DEMURTAS J., YANG L., *et al.* (2020) Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front. Med.* 7, 1-6. [https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170]
- VIVANTI A.J., VAULOUP-FELLOUS C., PREVOT S., *et al.* (2020) Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 11(1), 1-7. [https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6]
- VUONG W., KHAN M.B., FISCHER C., *et al.* (2020) Feline coronavirus drug inhibits the main protease of SARS-CoV-2 and blocks virus replication. *Nat. Commun.* 11(1), 1-8. [https://doi.org/10.1038/s41467-020-18096-2]
- VUONG W., FISCHER C., KHAN M.B., *et al.* (2021) Improved SARS-CoV-2 Mpro inhibitors based on feline antiviral drug GC376: Structural enhancements, increased solubility, and micellar studies. *Eur. J. Med. Chem.* 222, 1-11. [https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113584]
- WANG Y., GRUNEWALD M., PERLMAN S. (2020) Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2203, 1-29. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0900-2_1]
- WANG W., XU Y., GAO R., *et al.* (2020) Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 323(18), 1843-1844. [https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786]

- WANG M., CAO R., ZHANG L., *et al.* (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30(3), 269-271. [https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0]
- WANG Yeming, ZHANG D., DU G., *et al.* (2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 395(10236), 1569-1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9]
- WATANABE R., ECKSTRAND C., LIU H., PEDERSEN N.C. (2018) Characterization of peritoneal cells from cats with experimentally-induced feline infectious peritonitis (FIP) using RNA-seq. *Vet. Res.* 49(1), 1-15. [https://doi.org/10.1186/s13567-018-0578-y]
- WEISS R.C., DODDS W.J., SCOTT F.W. (1980) Disseminated intravascular coagulation in experimentally induced feline infectious peritonitis. *Am. J. Vet. Res.* 41(5), 663-771.
- WEISS R.C., TOIVIO-KINNUNAN M. (1988) Inhibition of feline infectious peritonitis virus replication by recombinant human leukocyte (alpha) interferon and feline fibroblastic (beta) interferon. *Am. J. Vet. Res.* 49(8), 1329-1335.
- WEISS R.C., OOSTROM-RAM T. (1989) Inhibitory effects of ribavirin alone or combined with human alpha interferon on feline infectious peritonitis virus replication in vitro. *Vet. Microbiol.* 20(3), 255-265. [https://doi.org/10.1016/0378-1135(89)90049-7]
- WEISS R.C., COX N.R., 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. *Am. J. Vet. Res.* 51(5), 726-733.
- WEISS R.C., COX N.R., MARTINEZ M.L. (1993a) Evaluation of free or liposome-encapsulated ribavirin for antiviral therapy of experimentally induced feline infectious peritonitis. *Res. Vet. Sci.* 55(2), 162-172. [https://doi.org/10.1016/0034-5288(93)90076-r]
- WEISS R.C., COX N.R., BOUDREAUX M.K. (1993b) Toxicologic effects of ribavirin in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 16(3), 301-316. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1993.tb00177.x]
- WHO Solidarity Trial Consortium, PAN H., PETO R., *et al.* (2021) Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* 384(6), 497-511. [https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184]
- WIGGANS K.T., VERNAU W., LAPPIN M.R., THOMASY S.M., MAGGS D.J. (2014) Diagnostic utility of aqueocentesis and aqueous humor analysis in dogs and cats with anterior uveitis. *Vet. Ophthalmol.* 17(3), 212-220. [https://doi.org/10.1111/vop.12075]
- WILLIAMSON B.N., FELDMANN F., SCHWARZ B., *et al.* (2020) Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 585(7824), 273-276. [https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5]
- WONG H.Y.F., LAM H.Y.S., FONG A.H.-T., *et al.* (2020) Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 296(2), 72-78. [https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160]
- WU Z., MCGOOGAN J.M. (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the

Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323(13), 1239-1242. [https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648]

XU X., HAN M., LI T., *et al.* (2020) Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 117(20), 10970-10975. [https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117]

YAN V.C., MULLER F.L. (2020) Advantages of the Parent Nucleoside GS-441524 over Remdesivir for Covid-19 Treatment. *ACS Med. Chem. Lett.* 11(7), 1361-1366. [https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00316]

YAO X., YE F., ZHANG M., *et al.* (2020) In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* 71(15), 732-739. [https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237]

YU J., KIMBLE B., NORRIS J.M., GOVENDIR M. (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 (Basel)*. 10(6), p.e1000. [https://doi.org/10.3390/ani10061000]

YÜCE M., FILIZTEKIN E., ÖZKAYA K.G. (2021) COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens. Bioelectron.* 172, 1-15. [https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752]

ZENG Y.-M., XU X.-L., HE X.-Q., *et al.* (2020) Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha, and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus disease 2019: study protocol. *Chin. Med. J. (Engl.)* 133(9), 1132-1134. [https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000790]

ZHANG B., ZHOU X., QIU Y., *et al.* (2020) Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PloS One* 15(7), p.e0235458. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235458]

ZHOU F., YU T., DU R., *et al.* (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3]

TRAITEMENTS CONTRE LA PÉRITONITE INFECTIEUSE FÉLINE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET APPORTS POUR LE TRAITEMENT DE LA COVID-19

AUTEUR : Noémi SAUVAGET

RESUME :

Ce travail a pour objectif de recenser les différentes options de traitements existantes contre la péritonite infectieuse féline (PIF) et d'établir les liens avec les stratégies thérapeutiques envisagées pour la pandémie de COVID-19 actuelle.

La PIF est une maladie mortelle causée par un coronavirus félin (FCoV) tandis que la pandémie de COVID-19 est issue de l'émergence récente d'un nouveau coronavirus hautement transmissible, le SARS-CoV-2. Les FCoV et le SARS-CoV-2 partagent des propriétés virologiques, épidémiologiques, et aussi quelques ressemblances physiopathogéniques et cliniques. Ainsi, les connaissances accumulées ces dernières décennies sur la PIF et les coronavirus félins offrent des pistes de recherche pour l'établissement de stratégies thérapeutiques contre la COVID-19.

Les principaux traitements étudiés contre la PIF et la COVID-19 sont résumés dans ce manuscrit. La GS-441524 est l'antiviral le plus prometteur à ce jour contre les infections par le coronavirus félin pathogène. Plusieurs agents antiviraux s'étant révélés intéressants contre la PIF sont prometteurs pour la lutte contre le SARS-CoV-2. Inversement, la pandémie offre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement de la PIF. Outre les avancées permises par l'étude de la PIF sur les traitements des infections au SARS-CoV-2, une partie des mesures prophylactiques mises en place pour lutter contre la propagation de ce virus ont une efficacité avérée depuis longtemps contre les coronavirus félins au sein des collectivités félines.

La rédaction de cette thèse s'inscrit dans une période de constantes recherches et découvertes en lien avec la lutte effrénée contre la pandémie. Les données présentées sont susceptibles d'évoluer ou d'être remises en question à l'avenir.

MOTS CLÉS :

PERITONITE INFECTIEUSE FELINE, CORONAVIRUS, CHAT, CARNIVORE DOMESTIQUE, COVID-19, PANDEMIE, THERAPEUTIQUE, ANTIVIRAUX

JURY :

Présidente : Pr Sabine CHAHORY

Directrice de thèse : Pr Sophie LE PODER

Examinatrice : Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

TREATMENTS AGAINST FELINE INFECTIOUS PERITONITIS: STATE OF KNOWLEDGE AND CONTRIBUTIONS FOR THE TREATMENT OF COVID-19

AUTHOR: Noémi SAUVAGET

SUMMARY:

This work aims to review the scope of available treatments against feline infectious peritonitis (FIP) and to establish the links with the therapeutic strategies contemplated to fight against the current COVID-19 pandemic.

FIP is a deadly disease caused by a feline coronavirus (FCoV) while the COVID-19 pandemic arose from the recent emergence of a highly transmissible novel coronavirus, SARS-CoV-2. FCoV and SARS-CoV-2 share virological and epidemiological properties, and also some physiopathogenic and clinical similarities. Thus, the knowledge accumulated in recent decades on FIP and feline coronaviruses offers avenues of research for the establishment of therapeutic strategies against COVID-19.

The main treatments studied against FIP and COVID-19 are summarized in this manuscript. GS-441524 is the most promising antiviral to date against pathogenic feline coronavirus infections. Several antiviral agents that have been shown to be useful against FIP show promising results for the fight against SARS-CoV-2. Conversely, the pandemic offers new therapeutic perspectives for the treatment of FIP. In addition to the advantages provided by the treatment of FIP on the treatment of SARS-CoV-2 infections, some of the prophylactic measures put in place to combat the spread of this virus have long been proven effective against feline coronaviruses within feline communities.

The writing of this thesis has taken place during a period of constant research and discoveries in the midst of the frantic fight against the pandemic. The data presented is subject to change, or to be questioned, in the future.

KEYWORDS:

FELINE INFECTIOUS PERITONITIS, CORONAVIRUS, CAT, DOMESTIC CARNIVOROUS, COVID-19, PANDEMIC, THERAPEUTIC, ANTIVIRALS

JURY:

Chairperson: Pr Sabine CHAHORY

Thesis Director: Pr Sophie LE PODER

Reviewer: Dr Morgane CANONNE-GUIBERT