

Le syndrome de l'immunodéficience féline : méthode de diagnostic à chaque stade et intérêt de la vaccination

Auteur : Geny, Justine

Promoteur(s) : Thiry, Etienne

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2021-2022

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/15019>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Le syndrome de l'immunodéficience féline : Méthode de diagnostic à chaque stade et intérêt de la vaccination

***Feline immunodeficiency: How to diagnose it
at each phase and vaccination's benefits***

Justine Geny

Tuteur : Dr Etienne Thiry

Travail de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du grade de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2021/2022

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Le syndrome de l'immunodéficience féline : Méthode de diagnostic à chaque stade et intérêt de la vaccination

OBJECTIF DU TRAVAIL

L'objectif de ce travail est de présenter le virus de l'immunodéficience féline, de montrer les conséquences qu'il a sur l'organisme ainsi que sa pathogénie, d'aborder les différents moyens de diagnostics disponibles, et ce, à n'importe quel stade de la maladie. Il a pour but d'essayer de proposer une méthode de dépistage optimale de l'immunodéficience féline, même si peu conventionnelle, afin que n'importe quel praticien vétérinaire puisse poser un diagnostic précoce et dépister les individus infectés le plus tôt possible dans le but de d'optimiser la gestion de ces cas dans leur globalité. Enfin ce travail s'ouvre sur la question de l'intérêt de la vaccination prophylactique.

RÉSUMÉ

Le virus de l'immunodéficience féline est un rétrovirus qui se transmet entre chats principalement par la salive via les morsures. Une fois l'animal infecté, la maladie va se dérouler sur trois stades : une phase aiguë, une phase asymptomatique longue et une phase d'immunodéficience. Chaque phase va être marquée par des changements biologiques dont on pourra suivre les indicateurs à la prise de sang. En phase aiguë, on pourra objectiver une baisse des lymphocytes TCD4+, une augmentation de la charge virale accompagnée de symptômes peu spécifiques. En phase asymptomatique la charge virale diminue et il est possible d'observer une diminution progressive des lymphocytes TCD4+, une augmentation des lymphocytes TCD8+ ainsi qu'un rapport CD4+/CD8+ diminué. Enfin en phase d'immunodéficience, il y aura une augmentation importante de la charge virale sanguine en même temps qu'une chute des lymphocytes avec dysfonctionnement de la réponse immunitaire. Ces paramètres, ainsi qu'une analyse sanguine hématologique et biochimique, peuvent permettre un dépistage plus précoce de la maladie et ainsi optimiser la prise en charge de l'animal. Enfin la question se pose de la pertinence d'utiliser un vaccin notamment celui disponible aux États-Unis, tant avec les bénéfices qu'il apporte qu'avec ses inconvénients, en particulier celui d'empêcher la différenciation des animaux infectés et vaccinés. Mais heureusement il existe des tests permettant de contourner ce phénomène et peut-être ouvrir la voie à la vaccination en Europe, afin de consolider notre approche prophylactique pour une meilleure gestion de la maladie.

Feline immunodeficiency: How to diagnose it at each phase and vaccination's benefits

AIM OF THE WORK

This work aims to present the feline immunodeficiency virus, show how it affects the organism, its pathogenesis, and display at each illness phase all the useful current available diagnostic resources. Its goal is to propose the best way to detect sick individuals even with unconventional methods in order to help veterinarians diagnose the disease as soon as possible and in the same way to enhance the sick population management. Lastly, this work opens on the benefits and inconvenience of the vaccine and its prophylactic use.

SUMMARY

The feline immunodeficiency virus is a cat retrovirus that is mostly transmitted through saliva by bite. Once the cat is infected it will pass through three consecutive stages: an acute phase, a long asymptomatic phase and the Feline Acquired ImmunoDeficiency Syndrome (FAIDS). Some biological variations that can be highlighted in blood work, appear at each phase. During the acute phase, the cat will show some unspecific symptoms along with a decreasing amount of TCD4+ lymphocytes and a widely increasing blood viral load. Whilst in the asymptomatic phase, the viral load is decreasing and we can observe a progressive decrease of TCD4+ lymphocytes, an increase of TCD8+ lymphocytes, and a decreasing CD4+/CD8+ ratio. At last, during FAIDS phase, the viral load increases dramatically along with lymphocytes dropping and an alteration of immune system. These parameters in addition to a blood hematology and biochemistry allow to make an earlier diagnosis and optimize the management of these cases. Lastly, the relevance of using the FIV vaccine will be discuss, with its benefits and inconvenience, particularly about its ability to prevent from differentiating vaccinated and sick cats. Fortunately, this phenomenon can be bypassed by using different kind of tests and, which may open the vaccination road in Europe and improve our FIV management way.

Remerciements

À **Maman**, pour avoir toujours veillé sur moi depuis là-haut, merci de m'avoir donné la force de croire en mes rêves.

À **Karen**, la meilleure des grande-sœurs et mon modèle, merci pour m'avoir supporté dans tous ces moments difficiles mais surtout merci pour ton soutien infaillible pendant ces six années.

À **Mamama**, pour ton soutien, ton amour inconditionnel, et tes bons petits plats.

À **Papa**, merci de m'avoir permis de réaliser mes rêves.

À **Maxime**, mon (grand) petit frère toujours à l'écoute et prêt à rendre service.

À **Louna**, sans qui je ne serais probablement pas vétérinaire aujourd'hui.

À **Soquette et Pixel**, les meilleurs compagnons d'étude que l'on puisse espérer.

À **la Tribu Leiby et Stanisière**, pour tout le soutien, la bonne humeur et l'amour que vous m'avez apporté. Merci d'avoir toujours été là.

À **Papy et Mamie**, merci pour votre soutien, et de vous être toujours pliés en quatre pour nous.

À **Anaïs, Lisa et Mathilde (la coloc')**, vous êtes des personnes formidables, merci pour ces trois années passées ensemble, à partager nos joies et nos galères de quadri en quadri et de session en session. Merci pour toutes ces soirées, ces souvenirs, ces fou-rire et ces bons moments passés ensemble.

À **Mwet, Sultana et Justine (le Groupe 1)**, tellement heureuse d'avoir rencontré des personnes aussi géniales que vous et d'avoir passé ce quadrimestre de cliniques ensemble, merci pour tous ces délires et tous ces bons souvenirs.

À **Anaïs, Lisa, Diego, François, Benjamin, Caroline, Bérénice, Alix, France, Margaux et Laura (le Groupe 5)**, « On coule mais on trinque », le meilleur des groupes cliniques.

À **Mathilde**, merci pour avoir été l'une de mes plus belles rencontres pendant ces études.

À **toutes les personnes que je n'ai pas citées**, mais qui étaient là de près ou de loin, merci pour vos encouragements, votre soutien, votre présence pendant ce long parcours.

Table des matières

OBJECTIF DU TRAVAIL	2
RÉSUMÉ.....	3
Remerciements	5
Table des matières	6
Introduction.....	7
1. Le virus de l'immunodéficience féline	8
1.1. Étiologie.....	8
1.2. Épidémiologie	10
1.3. Pathogénie.....	11
1.4. Signes cliniques	14
2. Méthodes de diagnostic.....	16
2.1. Méthodes directes	16
2.2. Méthodes indirectes.....	17
2.3. Variabilités hématologiques et biochimiques	19
2.4. Diagnostiquer à chaque stade.....	21
3. Intérêt de la vaccination prophylactique	23
3.1. Problématique de la vaccination	23
3.2. Vaccin disponible	24
3.3. Pertinence de la vaccination	25
Conclusion	27
Annexes.....	29
Bibliographie	35

Introduction

Le virus de l'immunodéficience féline est un rétrovirus apparenté aux lentivirus endémiques des populations de grands félins sauvages et similaire au virus de l'immunodéficience humaine. L'infection par ce virus provoque chez les chats, après une longue phase asymptomatique, une phase d'immunodéficience sévère menant à de nombreuses infections par des pathogènes opportunistes ou encore prédispose au développement de cancer. C'est une maladie très répandue dans les populations de chats domestiques apportant de lourdes répercussions concernant la gestion des animaux touchés et la fin de vie en stade terminal. Afin d'éviter au mieux le risque de transmission et pour garantir une bonne qualité de vie de l'animal, c'est une maladie que chaque vétérinaire exerçant en « petits animaux » se doit de savoir prendre en charge. Il est donc du devoir de celui-ci de pouvoir dépister et diagnostiquer efficacement les animaux, afin de d'informer et conseiller au mieux les propriétaires, et de prévenir la propagation de cette maladie.

Ainsi ce travail a pour objectif de présenter le virus, les conséquences qu'il peut avoir sur l'organisme et sa pathologie, de présenter pour tous les stades cliniques, les moyens diagnostics dont disposent actuellement les vétérinaires sur le terrain et d'ouvrir le débat concernant la vaccination.

1. Le virus de l'immunodéficience féline

1.1. Étiologie

Le virus de l'immunodéficience féline (FIV) est un rétrovirus infectant différentes espèces de chats et notamment le chat domestique. Ce lentivirus appartenant à la famille des Orthoretrovirinae, provoque un syndrome d'immunodéficience acquise similaire au SIDA humain et est endémique dans les populations de chat à l'échelle mondiale (Hartmann, 2011)(Hosie et al., 2009)(Kenyon and Lever, 2011).

Le FIV a été isolé pour la première fois en 1986 dans le nord de la Californie chez un chat semblant atteint d'infections opportunistes mais testé négatif au virus de la leucose féline (FeLV) (Takano et al., 2012)(McDonnel et al., 2013).

La prévalence du virus varie beaucoup selon la région géographique, l'incidence en Amérique du Nord était de 2,5% en 2006, de 23,2% au Japon en 2008 jusqu'à 31,1% en Malaisie en 2012, ce qui équivaut à des millions d'animaux infectés partout dans le monde (Eckstrand et al., 2017). Le virus de l'immunodéficience féline est un agent pathogène très courant, il présente une prévalence globale d'environ 11% chez les chats du monde entier (Richards, 2005).

Le FIV est un virus enveloppé par une matrice protéique composée de protéines « p15 » et comprenant des glycoprotéines de surface « gp120 » et des glycoprotéines transmembranaires « gp40 » qui sont essentielles à la reconnaissance du récepteur sur la cellule cible et à l'attachement à celle-ci (Westman et al., 2019)(Thiry, 2019). À l'intérieur de cette enveloppe se trouve la capsid du virus composée par les protéines de capsid « p24 » et renfermant le matériel génétique. Ainsi à l'intérieur de la capsid on retrouve deux copies d'ARN simple-brin positif et des enzymes essentielles à la réplication virale telles que les protéases, l'intégrase et la reverse transcriptase (RT) (**Figure 1**) (Westman et al., 2019)(Thiry, 2019).

Le génome viral possède environ 9500 paires de bases et contient trois gènes majeurs : « gag », « pol » et « env ». Le gène « gag » code pour les protéines de matrice, de capsid et de nucléocapsid (à savoir respectivement « p15 », « p24 » et « p10 »). Le gène « pol » code

pour les enzymes virales nécessaires à la réplication et à l'assemblage du virus c'est-à-dire la réverse transcriptase, la protéase, l'intégrase et la désoxyuridine pyrophosphatase. Le gène « env » est le gène codant pour la glycoprotéine d'enveloppe exprimée à la surface des virions puis, à celle des cellules infectées. Le virus contient également trois gènes accessoires : « Vif », « ORF A » et « Rev » qui jouent un rôle notamment dans la réplication virale, le pouvoir infectieux et l'expression des gènes viraux (Stickney et al., 2013).

En raison d'un manque de capacité de relecture lors de la réplication, beaucoup d'erreurs sont produites par la réverse transcriptase. Ceci a pour conséquence une faible fidélité répllicative ainsi qu'une variabilité de la séquence génomique qui entraîne de ce fait un fort taux de mutation de la part du virus. De plus, cette variabilité est encore augmentée par le risque d'évènements de recombinaison possible lors de co-infection par des virus de sous-types différents. En effet, un animal peut être infecté simultanément par plusieurs souches virales différentes, même si ce phénomène reste peu fréquent. Ceci représente un argument important expliquant la difficulté à trouver un traitement efficace dans le temps (Frankenfeld et al., 2019)(Stickney et al., 2013)(Hohdatsu et al., 2002, p. 8).

Il existe plusieurs sous-types du virus de l'immunodéficience féline qui ont été classés en clades distincts. Actuellement six sous-types majeurs (A à F) ont été décrits et différenciés sur base d'analyses phylogénétiques menées sur les régions variables 3' – 5' du gène d'enveloppe ainsi qu'une partie du gène « gag ». Ces analyses ont montré une variabilité dans la séquence nucléotidique allant de 15% au sein d'un même clade et pouvant aller jusqu'à 38% de disparité entre différents clades (Westman et al., 2015)(Frankenfeld et al., 2019)(Bęczkowski et al., 2015).

La répartition géographique des différents sous-types au niveau mondial n'est pas homogène. Les sous-types A, B et C sont les plus couramment rencontrés dans le monde, les sous-types A et B étant prédominant en Europe du nord (France, Allemagne, Benelux, Royaume-Unis) (Westman et al., 2015).

1.2. Épidémiologie

Le virus de l'immunodéficience féline est mondialement endémique dans les populations de chats domestiques. Cependant on observe une large disparité du taux de prévalence au sein même des populations félines en fonction du type de la population étudiée. En effet la prévalence observée en Europe dans la population de chats asymptomatiques est d'environ 2 à 5%. Ce taux est comparable à la prévalence observée aux États-Unis parmi les chats en bonne santé alors que chez les chats à risque ou malades, ce taux monte jusqu'à 30% environ (Hosie et al., 2009)(Hartmann, 2011)(Levy et al., 2017). Ces chiffres montrent bien l'importance et la haute propagation virus parmi les populations félines et ce à l'échelle mondiale.

Les moyens de transmission horizontale du virus sont diverses et celle-ci peut se faire aux moyens de plusieurs fluides corporels. Le virus peut évidemment se retrouver dans le sang, mais aussi dans le liquide céphalo-rachidien. De plus il a aussi été montré expérimentalement que la transmission par voie sexuelle ou rectale était possible bien qu'à l'état naturel cela ne semble que très rare voire inexistant (Thiry, 2019)(Hosie et al., 2009)(Liu et al., 2006).

Le moyen de transmission par excellence reste via la salive, par morsure principalement. En effet dans les populations libres, les mâles entiers se battent pour les femelles et les femelles, elles ne se mordent pas mais se font mordre par le mâle lors du coït. Ceci explique aussi le peu d'individus infectés par le virus avant la maturité sexuelle, soit entre 12 et 14 mois environ (Natoli et al., 2005).

Cependant la transmission verticale des chattes infectée à ses chatons est possible mais reste rare. Les chatons peuvent être exposés au virus in utero, pendant le part ou encore par ingestion de colostrum ou de lait juste après la mise-bas (Crawford and Levy, 2007)(Rogers and Hoover, 2002)(Burkhard and Dean, 2003).

Concernant les facteurs de risque, tous les chats ne présentent pas le même niveau de risque d'infection par le FIV. En effet il existe des facteurs de risque favorisants tels que le sexe, l'âge, les conditions de vie et le tempérament propre à l'animal. Les individus mâles (entiers),

adultes et vivants en extérieur sont beaucoup plus à risque d'être infectés (Hartmann, 2011)(Hartmann, 2012)(Bęczkowski et al., 2015)(Murray et al., 2009).

1.3. Pathogénie

La pathogénie du virus de l'immunodéficience féline est multifactorielle et reste aujourd'hui un mécanisme complexe qui n'a pas encore été totalement élucidé. Le virus provoque une altération progressive des mécanismes immunitaires de l'individu sur le long terme, jusqu'à arriver au syndrome de l'immunodéficience féline (FAIDS) qui est très semblable au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) chez l'Homme. Après infection, une forte réponse immunitaire va se mettre en place mais néanmoins pas assez efficace que pour éliminer le virus qui va intégrer son génome dans certaines cellules et persister à l'état latent pendant plusieurs années (Paillot et al., 2005)(Taniwaki et al., 2013)(Lecollinet and Richardson, 2008).

Suite à l'infection, les particules virales vont vite rentrer en contact avec différentes cellules du système immunitaire et notamment les lymphocytes B, TCD4+ et TCD8+ mais aussi les monocytes/macrophages et dans une moindre mesure les cellules de la microglie, les astrocytes ainsi que d'autres types cellulaires (McDonnel et al., 2013).

Il va, grâce à l'aide des glycoprotéines présentes sur son enveloppe (gp120) et des récepteurs de surface de ces cellules immunitaires (CD134), pouvoir fusionner avec la membrane et intégrer la cellule. La reverse transcriptase du virus va pouvoir ainsi synthétiser de l'ADN viral double-brin sur base de l'ARN viral, puis l'ADN nouvellement synthétisé sera transloqué vers le noyau de la cellule hôte et intégré dans son génome. L'ADN intégré (ou provirus) sera ensuite transcrit par la machinerie cellulaire pour synthétiser l'ARN et les protéines virales qui vont être assemblées puis mûrifier grâce aux protéases en de nouveaux virions et bourgeonner à la surface de la cellule (Fanales-Belasio et al., n.d.)(Hosie et al., 2009).

L'infection primaire est suivie d'une forte réplication virale dans les cellules mononuclées du sang entraînant une virémie plasmatique transitoire et une dissémination virale systémique. Les tissus principalement ciblés sont les organes lymphoïdes primaires et secondaires tels que la moelle osseuse et le thymus, mais aussi la rate, les ganglions et le MALT (Mucosae

Associated Lymphoid Tissue). De plus, lors de la phase aiguë, dans les trois semaines suivant l'inoculation, il est aussi possible de détecter des cellules infectées dans de multiples autres organes à savoir : le système nerveux central, les poumons, les reins, le foie, les plaques de Peyer intestinales mais aussi et surtout dans les glandes salivaires (**Figure 2**) (Eckstrand et al., 2017)(Burkhard and Dean, 2003)(Tanabe and Yamamoto, 2001).

Lors de la phase aiguë et suite à la réplication virale, une baisse des Lymphocytes TCD4+ (LTCD4) ainsi qu'une virémie pourra être mise en évidence. Cette baisse des LTCD4 peut être attribuée à différents phénomènes tels que l'effet cytopathique direct lié à la production virale, la baisse voire l'absence de régénération lymphocytaire par la moelle osseuse et/ou le thymus suite à l'infection, l'apoptose des cellules concernées en raison d'un désordre cytokinique, la déstabilisation des membranes ou encore l'apoptose liée à la signalisation des cellules infectées (**Figure 3**) (Lecollinet and Richardson, 2008)(Burkhard and Dean, 2003)(Hartmann, 2011).

Aussi un certain sous-ensemble de LTCD4, appelés « Treg » (pour cellules T régulatrices) semble également jouer un rôle important dans l'immunosuppression. En effet, leur rôle est d'entre autre réguler la réponse immunitaire en l'inhibant. Ainsi une forte activité des Treg est observée pendant les stades précoces de l'infection et contribuer à la perte progressive de la fonction immunitaires des Lymphocytes T (Hartmann, 2011)(Vahlenkamp et al., 2004)(Choi et al., 2000).

Lors de cette même phase et en réponse à l'augmentation de la virémie, une augmentation rapide des Lymphocytes TCD8+ (LTCD8) pourra être observée et ce, associée à une baisse drastique de la charge virale (endéans les 10 premières semaines). Les LTCD8 ont un rôle cytotoxique direct envers les cellules infectées mais peuvent également inhiber la réplication virale de manière non-cytolytique, notamment en inhibant la synthèse d'ARNm viral, en sécrétant diverses cytokines. Néanmoins le mécanisme d'action anti-FIV des LTCD8 demeure non-élucidé (**Figure 3**) (Burkhard and Dean, 2003)(Hohdatsu et al., 2003).

Simultanément ces phénomènes (perte des LTCD4 et augmentation des LTCD8) vont entraîner une inversion rapport LTCD4+/LTCD8+ de manière significative comparé aux individus sains. C'est notamment ce phénomène qui va grandement impacter l'efficacité immunitaire de

l'individu. En effet la perte des LTCD4 altère la réponse immunitaire car ces cellules jouent un rôle essentiel tant dans la mise en place que dans le maintien de l'immunité à médiation cellulaire et humorale (**Figure 3**) (Reche et al., 2010)(Hartmann, 2011)(Hoffmann-Fezer et al., 1992)(Bęczkowski et al., 2015).

D'autres phénomènes immunologiques anormaux peuvent être observés tels que la perte de la capacité proliférative des lymphocytes suite à une stimulation par des antigènes ou des facteurs mitogènes. Une réduction de la fonction lymphocytaire par altération d'expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type II (CMH-II), des cytokines, des récepteurs à cytokines ou à l'inverse une surexpression de ces récepteurs entraînant une forte perturbation des signaux immunitaires (Hartmann, 2011).

Une hypergammaglobulinémie est aussi possible et fréquemment observée chez les individus infectés par le FIV. Elle représente une réponse immunitaire excessive par le biais de la stimulation polyclonale des Lymphocytes B faisant directement suite à l'infection par le FIV. Cette hypergammaglobulinémie aura aussi pour conséquence une augmentation des complexes immuns circulants pouvant entraîner des troubles liés au dépôt de ces complexes dans différents organes comme une glomérulonéphrite ou une uvéite par exemple (Hartmann, 2011)(Takano et al., 2012).

En outre, et comme dit précédemment, le FIV présente aussi un tropisme important pour les cellules du système nerveux (**Figure 2**). De ce fait, il pénètre rapidement dans le système nerveux central peu de temps après l'infection et peut être détecté, à peu près au même moment que le pic de virémie initial. Il est possible de le trouver sous diverses formes : ARN, ADN ou protéine et ce dans la microglie, les astrocytes, les macrophages ou encore le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR). Néanmoins la quantité d'ARN viral est particulièrement importante dans le LCR ce qui suggère une facilité du virus à traverser la barrière hémato-méningée. Cependant des études démontrent que les particules virales sont rapidement éliminées du LCR et que le virus ne provoque pas d'infection aiguë locale au niveau du système nerveux mais peut à l'inverse être source d'une infection latente (Power, 2018)(Liu et al., 2006).

Faisant suite à la phase aiguë et à la baisse de charge virale, plusieurs mois après l'infection primaire, la phase asymptomatique va se mettre en place. Le FIV va persister à l'état latent

dans différentes cellules du système immunitaire et notamment dans les cellules mémoire comme les LTCD4, LTCD8, Treg et d'autres cellules à longue durée de vie comme les cellules dendritiques ou les mégacaryocytes. L'infection latente permet ainsi au virus d'échapper au système immunitaire de l'hôte et / ou à d'éventuels thérapies antirétrovirales. De plus, plusieurs études indiquent que les tissus ciblés pendant la phase aiguë et notamment les certains nœuds lymphatiques, peuvent aussi héberger un provirus compétent capable de se réactiver lors les derniers stades de l'infection (**Figure 2**) (Eckstrand et al., 2017)(Lecollinet and Richardson, 2008)(Eckstrand et al., 2016).

Le maintien de l'état asymptomatique quant à lui, semble être en grande partie dû à l'activité LTCD8 (Hohdatsu et al., 2002, p. 8)(McDonnel et al., 2012).

1.4. Signes cliniques

Dans les premiers temps de l'infection, au cours de la phase aiguë, les chats infectés par le FIV peuvent présenter de manière transitoire des symptômes pseudo-grippaux, tels que de l'hyperthermie et une lymphadénopathie périphérique accompagnée d'une neutropénie légère (Hartmann, 2012)(McDonnel et al., 2013). Ces symptômes ne sont que peu spécifiques et peuvent facilement passer inaperçus pour les propriétaires, d'autant plus qu'ils ne durent pas vraiment dans le temps (quelques jours à quelques semaines). Plus rarement certains individus peuvent présenter des symptômes plus variés comme de la léthargie, de la diarrhée, une entérite, de la gingivo-stomatite, de la conjonctivite, de la jaunisse, une maladie des voies respiratoires et de l'uvéite (Hartmann, 2011)(Thiry, 2019)(Frégis, n.d.).

L'animal entre ensuite dans la deuxième phase de la maladie qui est une phase dite « asymptomatique ». En effet lors de cette phase, le chat ne montre que peu ou pas de signes cliniques et ont l'air sains. Cette phase n'est, par définition, pas remarquable et les propriétaires ne peuvent ainsi pas se douter que leur animal est malade (Hartmann, 2011)(McDonnel et al., 2013).

La durée de la phase asymptomatique s'étend de manière générale sur plusieurs années (3 ans minimum). Néanmoins la persistance de celle-ci est fort variable et dépend de chaque individu, du sous-type, de la pathogénicité du virus, de l'environnement, de l'exposition à des

agents pathogènes et de l'âge de l'animal au moment de l'infection. Ainsi il est évident qu'un chat infecté par un sous-type moins virulent, détenu dans des conditions de vie éthologiquement optimales, hygiéniques et profitant d'un suivi vétérinaire régulier n'aura pas la même espérance de vie qu'un chat mâle entier vivant à l'extérieur, infecté par un sous-type fort virulent et soumis à des pressions d'infection élevées (Hartmann, 2012)(Hofmann-Lehmann et al., 1997).

Le dernier stade de la maladie est le stade de « l'immunodéficience acquise » (ou FAIDS). À partir de cette phase, les signes cliniques présentés par l'animal seront le reflet des éventuelles infections et / ou pathologies opportunistes permises par l'immunodéficience.

Les affections les plus couramment rencontrées sont des stomatites ulcéro-prolifératives persistantes (touchant jusqu'à 50% des chats) pouvant être très sévères et douloureuses et amener à des déchaussements dentaires et de l'anorexie.

En de moindre mesure les chats infectés vont pouvoir développer des troubles neurologiques comme signe clinique prédominant (environ 5%). Le développement ou non de ce type de signes cliniques semble dépendre de la souche virale mais les altérations ont tendance à être plus comportementales que motrices. Il est possible de constater de l'errance, de la démence, de l'incontinence urinaire et fécale, des troubles du sommeil, des mouvements saccadés de la tête, un nystagmus, de l'ataxie voire des tremblements et des convulsions (Hartmann, 2011).

En outre, les animaux infectés par le FIV sont environ cinq fois plus à risque de développer un cancer de type lymphome ou leucémie par rapport aux chats sains. Des études ont montré la possibilité que le virus ait un rôle oncogène direct de manière occasionnelle, en plus de diminuer les mécanismes d'immunosurveillance tumorale, par une prévalence 50% supérieure des animaux FIV-positifs aux FIV-négatifs dans une cohorte de chats atteints de lymphomes (Hartmann, 2011). Les néoplasmes les plus courants associés au FIV sont des lymphomes (principalement à cellules B), des leucémies, ainsi que d'autres types de tumeurs comme des carcinomes épidermoïdes, des mastocytomes ou encore des fibrosarcomes (Hartmann, 2011)(Magden et al., 2011).

Au vu de l'aspect « terminal » de cette phase, l'accumulation des pathologies opportunistes pourra entraîner la défaillance d'organe multiple tels que de l'inflammation oculaire, de l'insuffisance rénale, de l'anémie et de la leucopénie avec une myélosuppression, des maladies des voies urinaires basses, des endocrinopathies, un diabète sucré, une

lymphadénopathie généralisée, une anorexie, de l'émaciation et finir par le décès (Hartmann, 2011)(Lecollinet and Richardson, 2008).

Une étude a montré qu'environ 18% des animaux infectés décèdent au cours des deux premières années après l'infection, que 18% supplémentaires sont sujets aux maladies opportunistes et se dégradent rapidement, mais à l'inverse plus de 50% restent cliniquement sains au cours de ces deux années (Hartmann, 2011).

De ce fait, pour prévenir au mieux la potentielle dégradation de l'état général de ces animaux, le « European Advisory Board on Cat Diseases » (ABCD), un comité consultatif européen sur les maladies des chats, conseille de procéder à des contrôles de santé et de poids tous les 6 mois, afin d'avoir un suivi régulier de ces animaux à risque. De plus, l'ABCD recommande de ne pas euthanasier les animaux sur base d'un test FIV positif, car une bonne proportion de ces animaux peut rester plusieurs années en phase asymptomatique dans de bonnes conditions de vie et de ce fait avoir une espérance de vie presque aussi longue que des animaux sains (Hartmann, 2011)(Hosie et al., 2009)(Bęczkowski et al., 2015).

2. Méthodes de diagnostic

2.1. Méthodes directes

Il existe des tests qui sont capables de détecter l'ADN proviral comme des tests de polymérase par réaction en chaîne (Polymerase Chain Reaction ou PCR).

Ce test peut s'effectuer sur du sang hépariné mais son efficacité à détecter l'ADN proviral dépendra majoritairement de la quantité de virus présent dans le sang au moment de la prise de sang. De ce fait ce test n'est pas fiable lorsque la virémie est très faible, soit en phase asymptomatique. De plus c'est un test qui présente une sensibilité et une spécificité très variable pouvant aller de 40% jusqu'à 100% et qui, actuellement détecte mieux les virus du clade A que les autres sous-types. Cela en fait un test relativement peu fiable mais qui pourrait néanmoins appuyer ou remettre en doute les résultats d'autres tests disponibles s'ils s'avéraient avoir un résultat semblable ou divergent. En outre, c'est un test fortement

recommandé en particulier pour les très jeunes individus, car les anticorps maternels peuvent persister pendant 6 mois ou plus chez le chaton et que cela pouvait fortement interférer avec d'autres types de tests (Richards, 2005)(Hosie et al., 2009)(Arjona et al., 2007).

De même il existe des tests qui sont capables de détecter l'ARN viral sur base de plasma grâce à des procédés complexes associant des techniques d'extraction et de PCR en temps réel. Une étude a apporté des preuves supplémentaires de la corrélation entre la charge d'ARN viral plasmatique et le stade clinique des chats infectés par le FIV. Ainsi c'est un paramètre qui pourrait être intéressant et utile en termes de pronostic et de progression de la maladie, néanmoins il est peu utilisé en routine (Kann et al., 2014).

L'isolement du virus est une méthode de diagnostic fiable et très sensible mais qu'il n'est pas possible d'utiliser en routine car très laborieuse et coûteuse. En effet il faut prélever du sang hépariné à l'animal et mettre en culture les lymphocytes du sang prélevé avec des lymphocytes T félines primaires pendant deux à trois semaines. Ensuite il faut mesurer le taux de protéines virales dans les fluides de culture, ce qui confirmera ou non la présence du virus. De par son coût et sa complexité ce type de test n'est actuellement utilisé que dans le contexte de la recherche scientifique (Hosie et al., 2009)(Richards, 2005).

2.2. Méthodes indirectes

La détection des anticorps fait partie des méthodes indirectes les plus utilisées actuellement. Ce sont des tests rapides et peu coûteux qui sont facilement mis en place dans les cabinets et effectués en routine. Ce type de test détecte les anticorps dirigés contre les protéines virales structurales (comme les protéines p24 ou gp40) détectables dès 6 semaines après l'infection, et peuvent prendre la forme d'immunochromatographie comme le SNAP FIV/FeLV Combo® (des laboratoires IDEXX©) qui détecte des anticorps anti-p15, anti-p24 et anti-gp40 ou encore sous forme d'un test « Enzyme-Linked Immuno Assay » (ou ELISA) qui lui peut détecter la présence d'anticorps, d'antigènes ou de protéines (Frankenfeld et al., 2019)(Bienzle et al., 2004)(Hosie et al., 2009)(Richards, 2005)(Hosie et al., 2011).

Il existe d'autres SNAP tests similaires à celui vendu par IDEXX, comme le test Witness Felv/FIV® (de Zoétis©) ou encore Anigen Rapid FIV/FelV® (de Gentaur Group©) qui détectent respectivement les anticorps anti-gp40, et les anticorps anti-p24 et anti-gp40. Les sensibilités (SE) et spécificités (SP) respectives de chaque test sont de SE : 93,5% et SP : 100%, SE : 93,8% et SP : 93,4% et SE : 96,8% et SP : 99,6%. Celles-ci sont très élevées donc les tests sont fiables et ils sont d'autant plus pratiques qu'ils sont utilisables à n'importe quel stade de la maladie (Hosie et al., 2009)(Westman et al., 2015)(IDEXX, n.d.)(Richards, 2005)(Frankenfeld et al., 2019)(Sand et al., 2009).

De plus une étude a montré que la salive pourrait être utilisée à la place du sang total sur certains de ces tests tels que Witness FelV/FIV® ou encore Anigen Rapid FIV/FelV® en raison de la présence d'immunoglobulines G dans la salive, dans une concentration moindre néanmoins, mais avec une spécificité conservée (Westman et al., 2019).

Cependant, la méthode pour détecter les anticorps, considérée comme étant le « Gold Standard » reste le Western blot, technique permettant la détection et l'identification de protéines ciblées à l'aide d'anticorps dirigés contre ces protéines. Elle est d'ailleurs souvent utilisée pour confirmer les résultats non concluants ou ambigus des autres méthodes (Hosie et al., 2009)(Richards, 2005)(Frankenfeld et al., 2019)(Bienzle et al., 2004).

Le dosage des LTCD4 et LTCD8 est un autre moyen à disposition des vétérinaires et scientifiques pour diagnostiquer le FIV. En effet la proportion respective de ces deux types cellulaires permet de graduer le niveau de dysfonctionnement immunitaire et est en corrélation avec l'avancement de la maladie. Ainsi chez les chats malades on observera un ratio plus bas que chez les chats sains.

Cependant, c'est un test qui reste complexe à mettre en œuvre d'autant plus qu'il est nécessaire d'avoir les valeurs pré-infection de l'individu afin de pouvoir les comparer avec les valeurs obtenues si non ces valeurs ne seraient pas interprétables (Hosie et al., 2009)(Hofmann-Lehmann et al., 1997).

2.3. Variabilités hématologiques et biochimiques

En plus des méthodes de diagnostic traditionnelles, certains paramètres peuvent être altérés directement ou indirectement du fait de l'infection et potentiellement visible à l'hématologie. Par exemple, le virus ayant un fort tropisme pour les leucocytes il est normal de s'attendre à une baisse drastique de ceux-ci. Cependant, comme cela a été explicité précédemment, le taux de globules blancs peut énormément varier en fonction de l'individu, du stade de la maladie ou encore d'une infection concomitante. Il est donc possible d'observer une forte baisse du taux de globules blancs dans les premiers mois de l'infection, en phase terminale, ou encore liée à l'âge de l'animal (Hofmann-Lehmann et al., 1997).

Concernant les globules rouges, les animaux diagnostiqués positifs au FIV, ont montré des valeurs de globules rouges et d'hématocrite légèrement diminués plus de 2 ans après l'infection accompagné d'une augmentation transitoire de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. Ceci pourrait refléter la plus faible capacité du chat malade à régénérer ses globules rouges comparativement à un individu sain, ce qui pourrait s'expliquer par une diminution des progéniteurs érythroïdes et une légère souffrance médullaire due à l'infection (Hofmann-Lehmann et al., 1997).

À l'analyse biochimique chez un chat infecté par le FIV plusieurs paramètres peuvent varier. Les paramètres les plus fréquemment touchés sont la glycémie, les protéines totales, le taux de cholestérol et les triglycérides. En effet en début d'infection le taux de glucose et les protéines totales ont tendance à augmenter contrairement au cholestérol qui serait plutôt diminué. Les triglycérides, eux, augmentent plus tard au cours de l'infection (Hofmann-Lehmann et al., 1997).

L'augmentation de la glycémie pourrait indiquer une altération du métabolisme énergétique dû à l'infection mais les mécanismes qui sous-tendent ce phénomène ne sont pas encore élucidés (Hofmann-Lehmann et al., 1997).

Les concentrations élevées en protéines totales peuvent évidemment s'expliquer par l'hypergammaglobulinémie associée à l'infection, suite à la stimulation des Lymphocytes B et

à l'activation polyclonale. Il est intéressant de noter que la variation de ce paramètre disparaît en moyenne vers 5 ans post-infection, ce qui pourrait refléter le début d'une baisse de l'activation des Lymphocytes B parallèlement à la suppression immunitaire et à la progression de la maladie (Hofmann-Lehmann et al., 1997).

Les variations de cholestérols et de triglycérides traduisent une altération du métabolisme des lipides. De même ici, les mécanismes entrant en jeu dans ces changements ne sont pas encore élucidés, et sont discutés les possibles rôles que pourraient avoir les cytokines telles que l'interleukine-1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) et les différents interférons, sur ces paramètres (Hofmann-Lehmann et al., 1997).

Au niveau des paramètres rénaux, des études ont révélé des niveaux d'urée et de phosphore significativement supérieurs chez les individus infectés ainsi que des valeurs de sodium fluctuantes comparativement aux individus sains. À noter que cette variation de phosphore pourrait aussi s'expliquer par l'âge de l'animal ou bien encore la possible hémolyse au moment du prélèvement. De plus, comme cela a déjà été mentionné précédemment, la présence de beaucoup de complexes immuns a pu provoquer des dépôts dans différents tissus et notamment rénal, ce qui peut avoir comme conséquence une souffrance rénale, une baisse du taux de filtration glomérulaire et une variation des paramètres biochimiques à la prise de sang (Hofmann-Lehmann et al., 1997).

Attention il est important de noter que malgré l'observation de ces différences significatives, la plupart des valeurs abordées précédemment se situent toujours dans les plages de références évaluées, ces différences ont été objectivées grâce aux valeurs obtenues sur une population témoin strictement comparable en termes d'âge et de conditions de vie (Hofmann-Lehmann et al., 1997).

En conclusion, d'après cette étude, les paramètres importants à évaluer pour un animal atteint de FIV sont : la glycémie, les protéines totales, les gammaglobulines, l'urée, le cholestérol et le nombre de LTCD4 (Hofmann-Lehmann et al., 1997).

En outre une étude aborde la possibilité de mesurer la concentration plasmatique en stéroïdes sexuels et plus précisément en œstrogènes et testostérone. En effet, l'étude a montré que la concentration de 17beta-oestradiol et de testostérone était significativement augmentée chez les animaux FIV positifs comparativement aux animaux sains. Dans l'hypothèse, le FIV même ou les cytokines sécrétées en raison de l'infection pourraient avoir un effet sur l'axe

hypothalamo-hypophyso-gonadique ainsi que les glandes surrénales ce qui provoquerait ces modifications de concentrations en stéroïdes. Ces modifications ont incontestablement des conséquences sur la physiologie de l'animal, de fait, elles peuvent altérer certains facteurs de la réponse immunitaire comme l'expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type II (CMH II) sur les cellules présentatrices d'antigènes, la présentation d'antigène même ou encore moduler l'expression des cytokines. De plus les hormones sexuelles modulent l'expression des facteurs apoptotiques et la mort des cellules lymphoïdes, ce qui pourrait encore renforcer le dérèglement immunitaire et la mort cellulaire induite par le FIV. In fine, l'étude conclue que le FIV peut avoir pour conséquence un dérèglement important des stéroïdes décelable dès le début de de l'infection et influencer l'évolution de la maladie et ce quel que soit le sexe de l'animal, qu'il soit castré ou non, qu'il soit sédaté ou non pour le prélèvement ou la présence/absence de signes cliniques (Tejerizo et al., 2012).

Enfin, en combinant deux techniques, la PCR et l'In Situ Hybridization (ou ISH), on obtient un test à la fois très sensible et très précis en termes de localisation. Elle peut notamment être appliquée à l'étude des virus latents à un faible nombre de copies, ce qui en empêche la détection par les autres techniques de par sa sensibilité et sa précision. Néanmoins, c'est une technique encore en cours de développement et qui nécessitent au mieux des biopsies, au pire des prélèvements post-mortem, donc reste malheureusement peu applicable sur le terrain (Macchi et al., 1998).

2.4. Diagnostiquer à chaque stade

Lors du stade précoce de la maladie, l'ADN viral peut être détecté dans les cellules mononuclées du sang dès deux jours après l'exposition de l'animal au virus, ensuite la proportion d'ADN viral va augmenter lors de la phase aiguë puis se stabiliser dans le temps. L'infection par le FIV provoque une virémie initiale pouvant varier légèrement et pouvant se maintenir sur une durée de quatre à six mois. Ensuite, une diminution de la virémie est observée après environ une dizaine de semaines parallèlement à une forte réponse en anticorps et l'animal va progressivement rentrer en phase chronique / asymptomatique où la concentration en antigènes viraux circulants est inférieur au seuil de détection. De plus, les

immunoglobulines G et A spécifiques du virus, une fois présents, sont persistants tout au long de la maladie et peuvent, outre le sang, être détectés dans la salive (Burkhard and Dean, 2003)(McDonnel et al., 2013)(Crawford and Levy, 2007)(Stickney et al., 2013)(Hofmann-Lehmann et al., 1997).

Par la suite, une baisse du rapport LTCD4/LTCD8 et principalement une perte en LTCD4 est objectivable chez les animaux malades sans pour autant que ceux-ci expriment des signes cliniques. Néanmoins d'après une étude de R. Hofmann-Lehmann et al. (1997), lorsque le nombre de LTCD4 tombe en-dessous de 100 cellules/mL certains chats pourraient commencer à montrer des signes de d'immunodéficience (Hofmann-Lehmann et al., 1997). Une leucopénie secondaire à une myélodysplasie est aussi observable à la prise de sang (Hofmann-Lehmann et al., 1997)(Fujino et al., 2009)(Hankanga et al., 2007).

À noter que la charge virale plasmatique est corrélée à la progression de la maladie et est un facteur pronostique pour l'animal. En effet, il a été démontré que les chats atteints d'un FIV à évolution rapide montraient des charges virales plasmatiques 10 à 100 fois plus élevées que chez les chats asymptomatiques sur le long terme (Stickney et al., 2013).

Des études ont montré que lors de la phase asymptomatique tardive, soit cinq à six ans après l'inoculation du virus, il était possible de détecter la présence d'ADN proviral entre-autre dans les ganglions mésentériques et poplités (Eckstrand et al., 2017).

Au cours de la phase asymptomatique, la virémie plasmatique et la charge provirale cellulaire peuvent être très variables (d'indétectable à 105 copies/mL) mais cela pourrait dépendre d'autres facteurs comme le sous-type, la voie d'entrée ou encore la quantité de virus inoculé (McDonnel et al., 2013).

Lors de la phase d'immunodéficience acquise, la concentration plasmatique d'ARN viral est significativement plus élevée qu'au cours des autres phases, et de ce fait, reste un bon indicateur de la progression de la maladie. Aussi, la détermination du ratio LTCD4/LTCD8 est un bon indicateur subsidiaire pour évaluer la progression de la maladie. De plus, au fur et à mesure de cette progression, les Treg ont tendance à diminuer contrairement au taux de globuline plasmatique vont augmenter (Goto et al., 2000)(Takano et al., 2012).

En outre il existe une enzyme, l'Adénosine Déaminase, dont il est possible de mesurer l'activité (ADA) et de la corrélérer avec la progression de la maladie. En effet, des études ont montré que l'activité de l'adénosine déaminase mesurable dans le plasma (P-ADA) est régulée positivement parallèlement à la progression de la maladie. Ces études ont aussi montré une augmentation significative de l'activité adénosine déaminase au sein des LT (T-ADA) chez les individus positifs comparativement aux individus négatifs, pour ceux en particulier qui se trouvent au stade « AIDS-Related Complex » (ARC), soit le stade juste avant l'immunodéficience où l'animal est sujet aux infections opportunistes. De plus c'est une enzyme qui peut facilement se doser en clinique lors d'une biochimie sanguine, en plus d'être à faible coût (Hankanga et al., 2007).

Enfin, en cas de doute et même en l'absence de valeurs de référence, il est toujours possible et même conseillé de faire un bilan sanguin complet de l'animal. Celui-ci pourrait être utile à déceler certaines variabilités (abordées précédemment), tant à l'hématologie qu'à la biochimie, et qui pourraient aider le praticien dans sa démarche diagnostic d'un potentiel cas de FIV, ou à défaut considérer l'animal comme « à risque » (**Figure 4**).

3. Intérêt de la vaccination prophylactique

3.1. Problématique de la vaccination

En 2002, l'entreprise pharmaceutique Boehringer Ingelheim© met sur le marché un vaccin contre le FIV. Cependant l'utilisation de ce vaccin a compliqué le diagnostic de la maladie, car il provoque la production d'anticorps anti-FIV par l'animal chez qui il a été inoculé. Ces anticorps sont indiscernables de ceux qui pourraient être produits en réponse à une infection naturelle. De ce fait, si on ne connaît pas le statut vaccinal de l'animal et que le test FIV s'avère positif, il n'est pas possible de déterminer si cela est dû à une infection ou bien à la vaccination et cette incertitude a de multiples conséquences. Tout d'abord l'impossibilité de différencier les animaux malades des animaux sains va compromettre la mise en place précoce de traitements qui pourraient être bénéfiques aux chats infectés. Ensuite, les chatons nés de femelles vaccinées seront testés positifs à cause du transfert d'immunité passive colostrale.

Puis cela pourra rendre dangereux l'adoption de ces chats en fonction du mode de vie et de l'environnement auquel ils sont destinés. Enfin les refuges ayant une politique d'euthanasie assez souples concernant les chats FIV-positifs risquent d'euthanasier beaucoup de chats et chatons à tort (Westman et al., 2015)(Richards, 2005).

3.2. Vaccin disponible

Le seul vaccin disponible sur le marché actuellement est le Fel-O-Vax FIV® (Fort Dodge Animal Health) qui est disponible pour les vétérinaires aux États-Unis depuis 2002, puis en Australie depuis 2004 et maintenant disponible aussi en Nouvelle-Zélande et au Japon mais pas en Europe. C'est un vaccin à double sous-type (A et D) composé de virus entiers inactivés qui ont été produits à l'aide d'une lignée cellulaire qui produit en grande quantité des protéines d'enveloppe. La vaccination avec Fel-O-Vax FIV® entraîne une production rapide d'anticorps et ceux-ci persistent au moins un an après la vaccination. Cependant, comme dit précédemment, les anticorps induits par la vaccination rendent indiscernables les individus infectés des individus vaccinés.

Le protocole vaccinal se base sur une primo-vaccination avec une première injection à partir de huit semaines d'âge, puis deux injections de rappel à trois semaines d'intervalle et ensuite, une injection de rappel chaque année, l'injection se faisant en intra-musculaire (IM).

Des études ont montré que ce vaccin confère une protection efficace à 89% contre certaines souches de virus hétérologues et notamment ceux classés dans le sous-type B qui est largement répandu mondialement, mais présente en général une moindre protection croisée entre les différents sous-types et donc il est possible que moins de 82% des animaux vaccinés soient protégés contre la grande possibilité de variants auxquels ils peuvent être exposés dans la nature. (Hosie and Beatty, 2007)(Kusuhara et al., 2007)(Westman et al., 2015)(Richards, 2005)(Kusuhara et al., 2005)(Yamamoto et al., 2007)(Coleman et al., 2014)(Huang et al., 2004)(Westman et al., 2021)

3.3. Pertinence de la vaccination

L'arrivée d'un vaccin anti-FIV sur le marché a amené un nouveau moyen de prévention de la maladie et de protection pour les animaux à risque. Cependant, du fait de son mécanisme d'action, il a rendu difficile voire impossible la différenciation entre animaux infectés et animaux vaccinés avec tout ce que cela a pour conséquences. De fait, après la sortie du vaccin, une étude a montré que les chats vaccinés contre le FIV étaient positifs en utilisant le SNAP test FIV/FelV Combo® (IDEXX), (test très largement utilisé par les vétérinaires européens sur le terrain) dès trois semaines après la deuxième injection de primovaccination et restent séropositifs pendant au moins douze mois et, jusqu'à possiblement sept ans après la vaccination (Westman et al., 2015).

Cette conjoncture pose notamment problème pour les refuges qui récupèrent des chats possiblement positifs ou vaccinés sans pouvoir faire la différence entre les uns et les autres. Cela pourrait rendre difficile l'adoption de ces animaux car premièrement cela représente un engagement de la part des propriétaires et il est important qu'ils soient conscients des risques et des coûts que peuvent engendrer l'adoption d'un animal immunodéficient.

De plus en termes de management il est conseillé aux propriétaires de chats FIV positifs de ne pas laisser sortir leur animal pour éviter le risque qu'il infecte d'autres animaux et /ou le risque d'attraper d'autres maladies au contact des chats errants. La stérilisation est préconisée afin de réduire le risque de combat, entre matou principalement, et donc de morsure. Ensuite, en fonction des conditions de vie et du stade de la maladie il est aussi conseillé de continuer la vaccination de routine sur ces animaux. Et enfin, il est vivement recommandé d'effectuer un check-up de santé auprès d'un vétérinaire environ tous les six mois en effectuant un suivi du poids et une prise de sang avec analyse hématologique et biochimique afin de déceler au plus vite les signes de progression de la maladie et d'immunodéficiences pour pouvoir mettre en place les traitements adéquats et essayer de conserver une bonne qualité de vie pour l'animal (Hosie et al., 2009)(Westman et al., 2015)(Kusuhara et al., 2007).

De plus, il est important de rappeler que le vaccin n'est pas infallible et qu'il présente une efficacité notable contre les virus du sous-type B mais une relativement faible protection croisée entre les différents sous-types (Coleman et al., 2014).

Ainsi il est nécessaire pour les praticiens ayant accès à ce vaccin de peser le pour et le contre l'intérêt de vacciner un chat, cette décision doit se faire au cas par cas en évaluant la balance bénéfice-risque et en concertation avec les propriétaires évidemment. Plusieurs facteurs doivent entrer en jeu notamment l'âge, l'état de santé, la séropositivité (si elle est déjà connue), le mode de vie, la situation géographique, l'état reproducteur du chat et / ou s'il est destiné à la reproduction etc...

Cependant une étude australienne datant de 2015 a montré qu'il existe deux kits de test d'immunochromatographie que sont, Witness FeLV/FIV® (Zoetis©) et Anigen Rapid FIV/FeLV® (Gentaur Group©), qui montrent une excellente sensibilité et spécificité, et qui sont capables de discerner les individus vaccinés des individus infectés et ce, quel que soit la durée entre la dernière vaccination et le test, à condition que la primovaccination n'ait pas eu lieu au cours des six mois précédents.

En outre, le vaccin FIV actuellement commercialisé est composé de virus entier inactivé, de ce fait, les traces de matériel génétique dues au vaccin seront rapidement évacuées de la circulation sanguine sans intégration d'une forme de provirus dans le génome de l'hôte. Par conséquent la vaccination n'entraînera pas d'amplification par PCR. Ainsi le test PCR est aussi un test permettant de discriminer efficacement les animaux infectés des animaux vaccinés. Ces différents tests pourraient aider à régler le dilemme de la vaccination et potentiellement permettre de la rendre plus accessible (Westman et al., 2015)(Westman et al., 2017)(Wang et al., 2010).

Ainsi, afin de permettre aux praticiens vétérinaires une détection optimale et d'être capables de diagnostiquer le plus tôt possible la maladie, en 2015 Westman, M.E. et al. propose un algorithme de dépistage aidant à la prise de décision (**Figure 5**) (Westman et al., 2015). Les praticiens pourraient par exemple proposer de réaliser un dépistage rapide à l'aide des kits Witness® ou Anigen Rapid® annuellement au moment du rappel de vaccin afin de vérifier que l'organisme réponde bien au vaccin et chez les chats encore non-vaccinés, vérifier qu'ils ne soient pas positifs avant d'entamer un protocole de vaccination (Westman et al., 2017).

Conclusion

En conclusion, le syndrome de l'immunodéficience féline est une maladie répandue mondialement et endémique dans les populations de chats errants. De par la facilité de transmission du virus, qui s'effectue principalement par morsure lors des combats ou des accouplements, beaucoup de chats sont touchés mais ne sont pas forcément diagnostiqués. En effet après la primo-infection, généralement peu remarquable au niveau des signes cliniques, l'animal évolue vers un stade asymptomatique qui peut durer plusieurs années pour, in fine, arriver en phase d'immunodéficience. À ce stade les chats sont très sensibles aux infections opportunistes et sont prédisposés à développer des cancers.

Il n'existe pas de traitement réellement efficace contre cette maladie, c'est pourquoi la réduction des facteurs de risque, le management, mais surtout le dépistage précoce sont pour le vétérinaire les piliers de la prise en charge d'un cas de FIV.

De ce fait, il existe de nombreux moyens de mettre en évidence la présence du virus que ce soit dans les tissus ou bien les fluides corporels. Cependant ils ne sont pas tous adaptés et / ou disponible en cabinets vétérinaires, ne présentent pas le même degré de fiabilité, le même coût et surtout ne sont pas tous utilisables de manière systématique à chaque stade de la maladie (**Figure 4**). C'est pourquoi il peut être conseillé de combiner et / ou de répéter les différents tests disponibles afin d'obtenir un diagnostic de certitude (**Figure 5**).

En outre le vaccin contre le FIV, non disponible en Europe à l'heure actuelle, pourrait représenter une possibilité de réduire l'incidence de la maladie par la vaccination préventive. Cependant il présente une efficacité relative en fonction des différents sous-types viraux, mais surtout il peut interférer avec certains moyens diagnostics largement utilisés actuellement dans les cabinets vétérinaires, interrogeant donc, sur la pertinence de son utilisation. Néanmoins il existe des moyens de contrer ce phénomène, en utilisant certains kits de détection d'anticorps, ou encore par test PCR. Une autre alternative serait de pouvoir enregistrer et rendre accessible les informations de tests et / ou de vaccination éventuelle contre le FIV sur le dossier CatID de l'animal (ou bien I-CAD en France) puisque l'identification est obligatoire, et de ce fait, ôter l'ambiguïté des résultats de test.

Enfin il faudrait pouvoir obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le vaccin en Europe, et communiquer auprès des propriétaires mais surtout des vétérinaires à ce sujet,

pour pouvoir éventuellement commencer à proposer la vaccination à une plus grande échelle, voire même, mettre en place des campagnes de vaccination / identification / stérilisation pour les chats errants.

Annexes

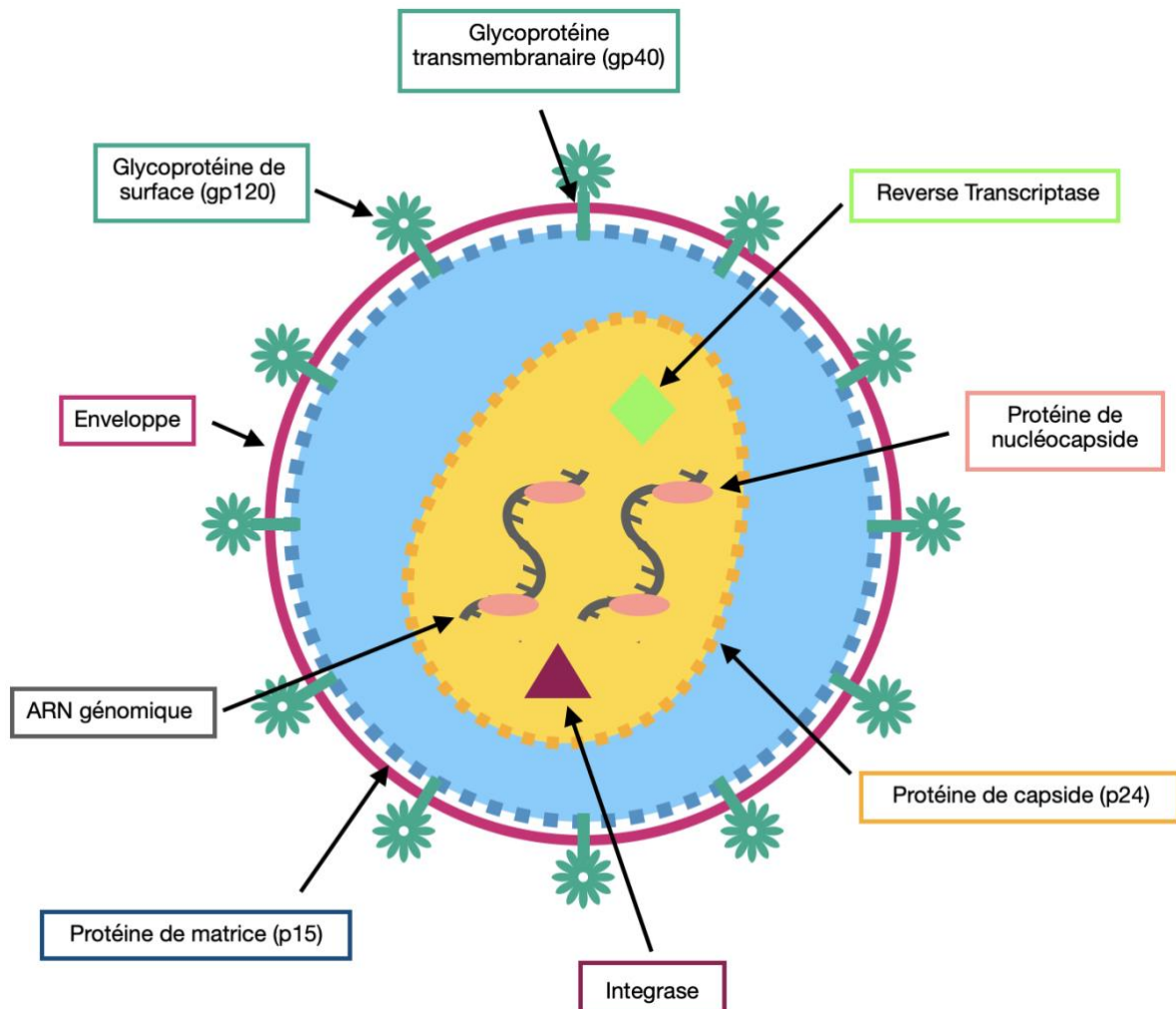


Figure 1 : Schéma du virus de l'immunodéficience féline

Représentation schématique des composants structurels du FIV mettant l'accent sur les différents antigènes cibles pour les tests d'anticorps.

D'après : M.E. Westman, et al., *Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits*, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, (2015).

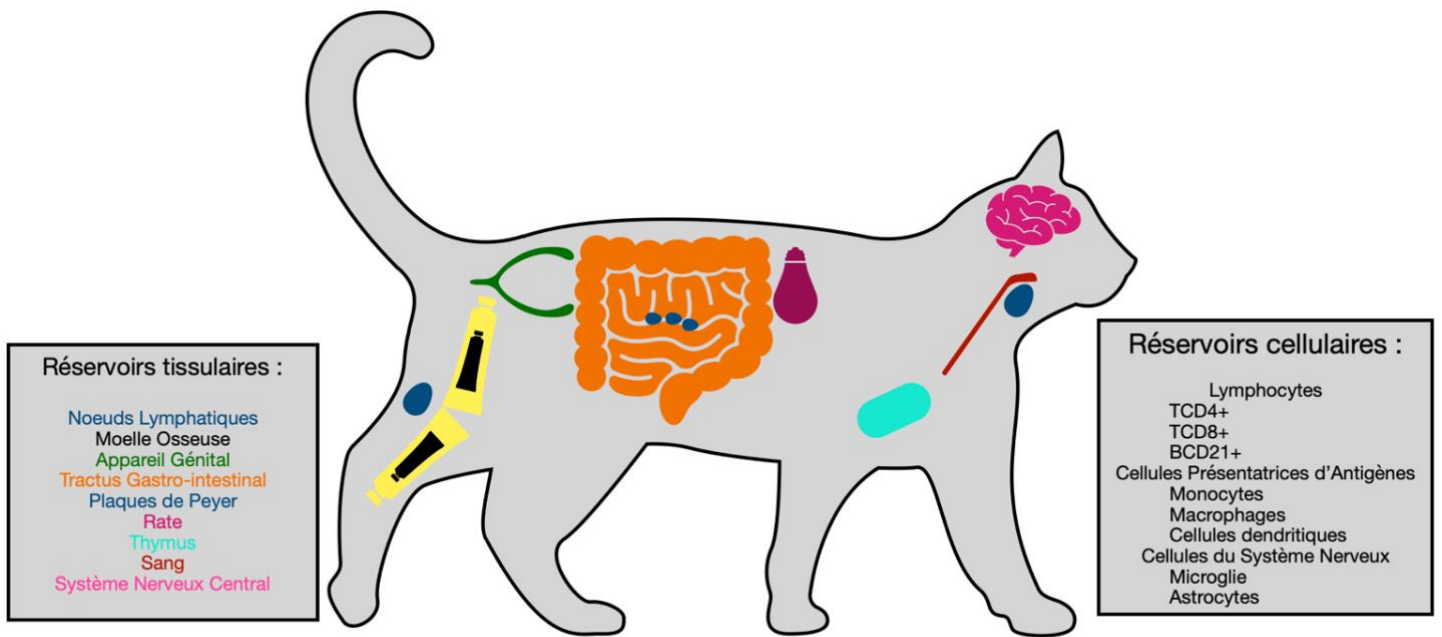


Figure 2 : Schéma des réservoirs tissulaires et cellulaires du virus de l'immunodéficience féline chez le chat infecté

Représentation schématique des différents réservoirs du FIV chez un chat infecté

D'après : C.D. Eckstrand, et al., *Central and peripheral reservoirs of feline immunodeficiency virus in cats: a review*, *Journal of General Virology*, (2017).

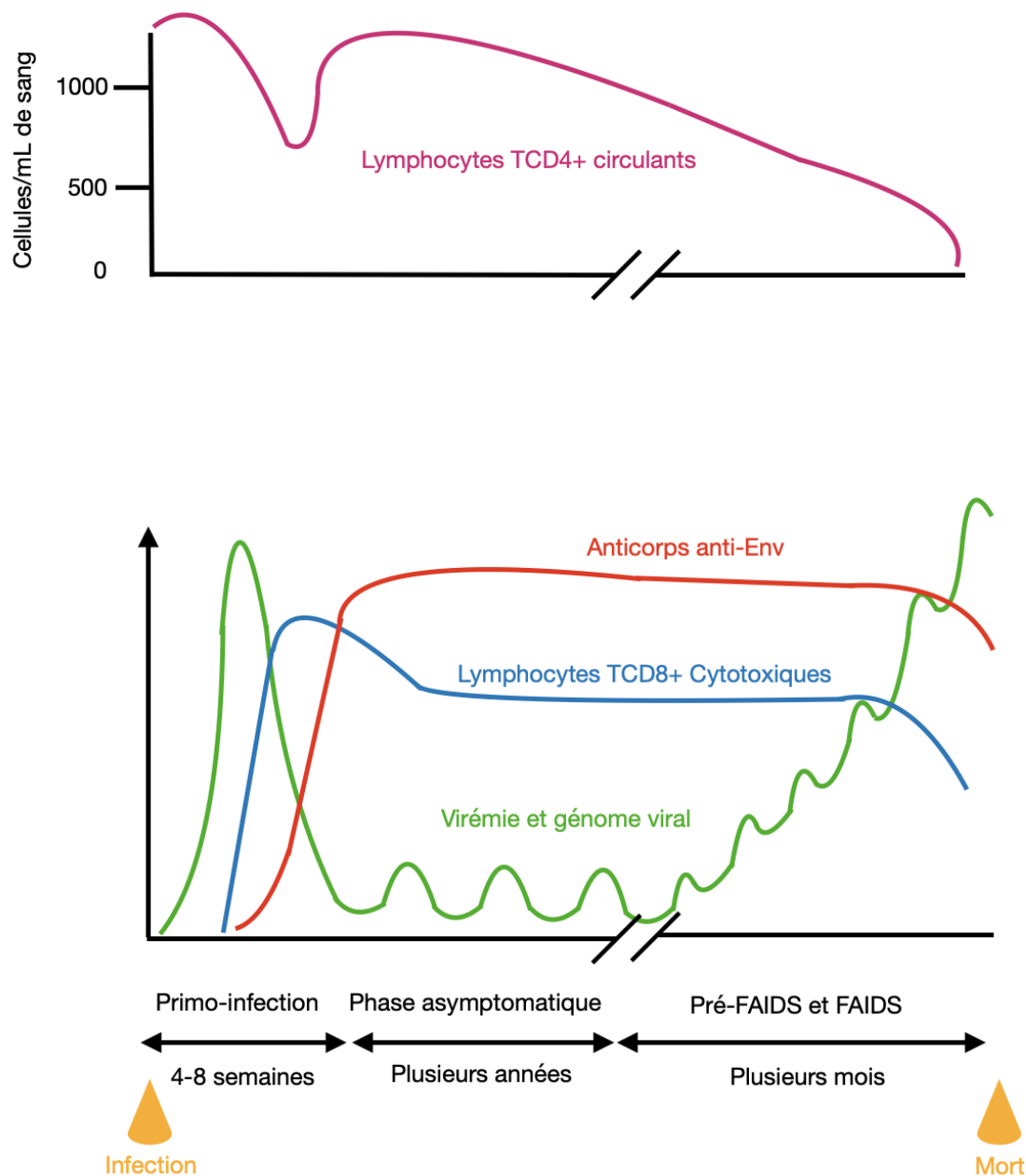


Figure 3 : Courbe d'évolution de paramètres spécifiques lors de l'immunodéficience féline

Les infections par le FIV se caractérisent par un déclin progressif des Lymphocytes T CD4+ et par des réponses immunitaires à médiation humorales (anticorps) et cellulaires (LTCD8+) vigoureuses qui peuvent contenir la réplication virale et la virémie pendant la phase asymptomatique, mais s'épuiser au stade terminal de la maladie.

D'après : S. Lecollinet, et al., *Vaccination against the feline immunodeficiency virus : the road not taken, Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, (2008).

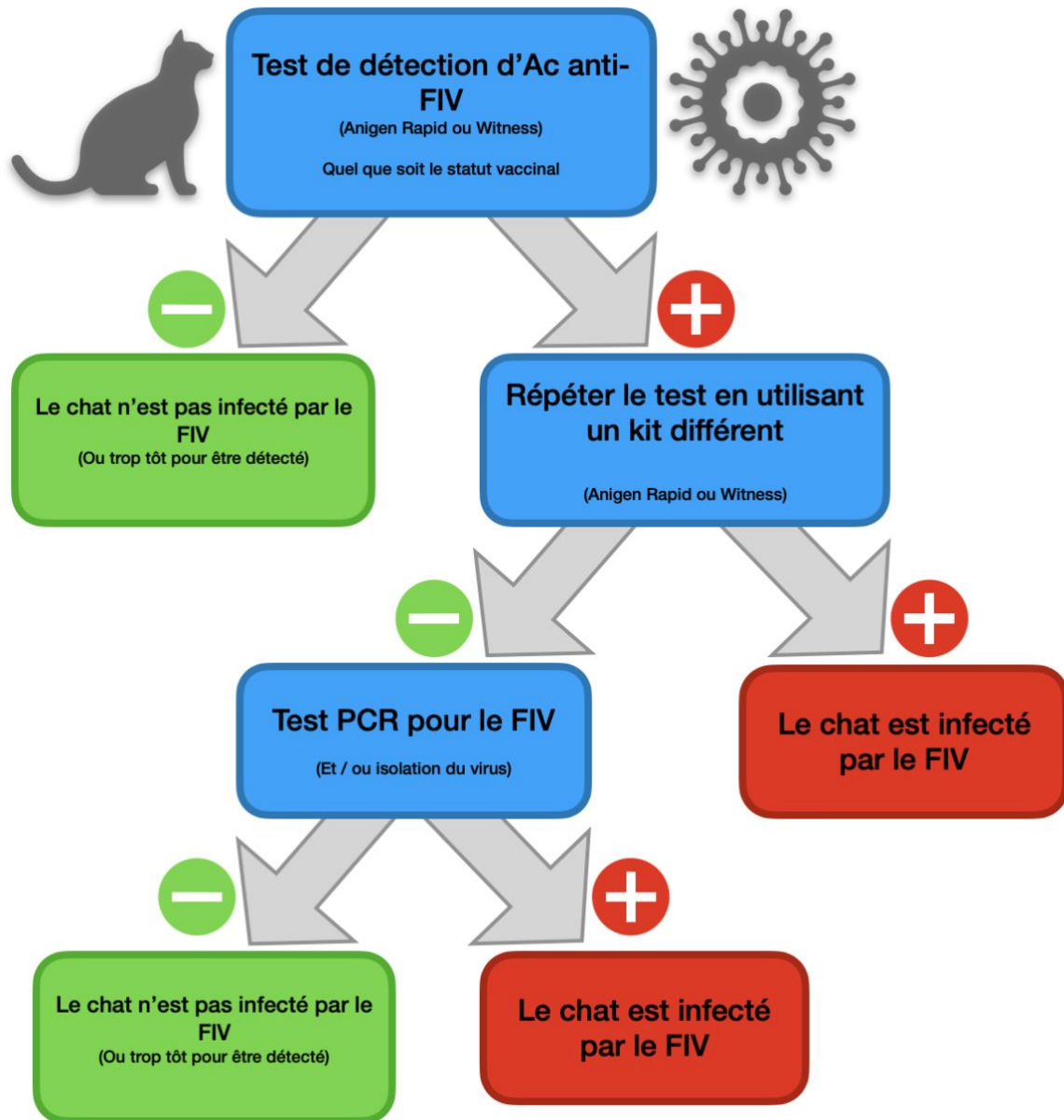
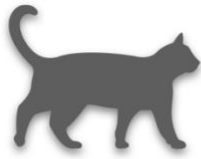


Figure 4 : Algorithme d'aide à la prise de décision pour le diagnostic du syndrome de l'immunodéficience féline

Après un premier test, s'il est positif ou s'il existe une possibilité d'infection récente, alors il est recommandé de procéder à un nouveau test (si possible en changeant de kit) car la séroconversion n'est pas immédiate. Le deuxième test doit se faire au moins quatre semaines post-infection si c'est un test PCR, ou huit semaines plus tard si c'est un test d'anticorps.

D'après : M.E. Westman, et al., *Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits*, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, (2015).



Diagnostiquer un FIV

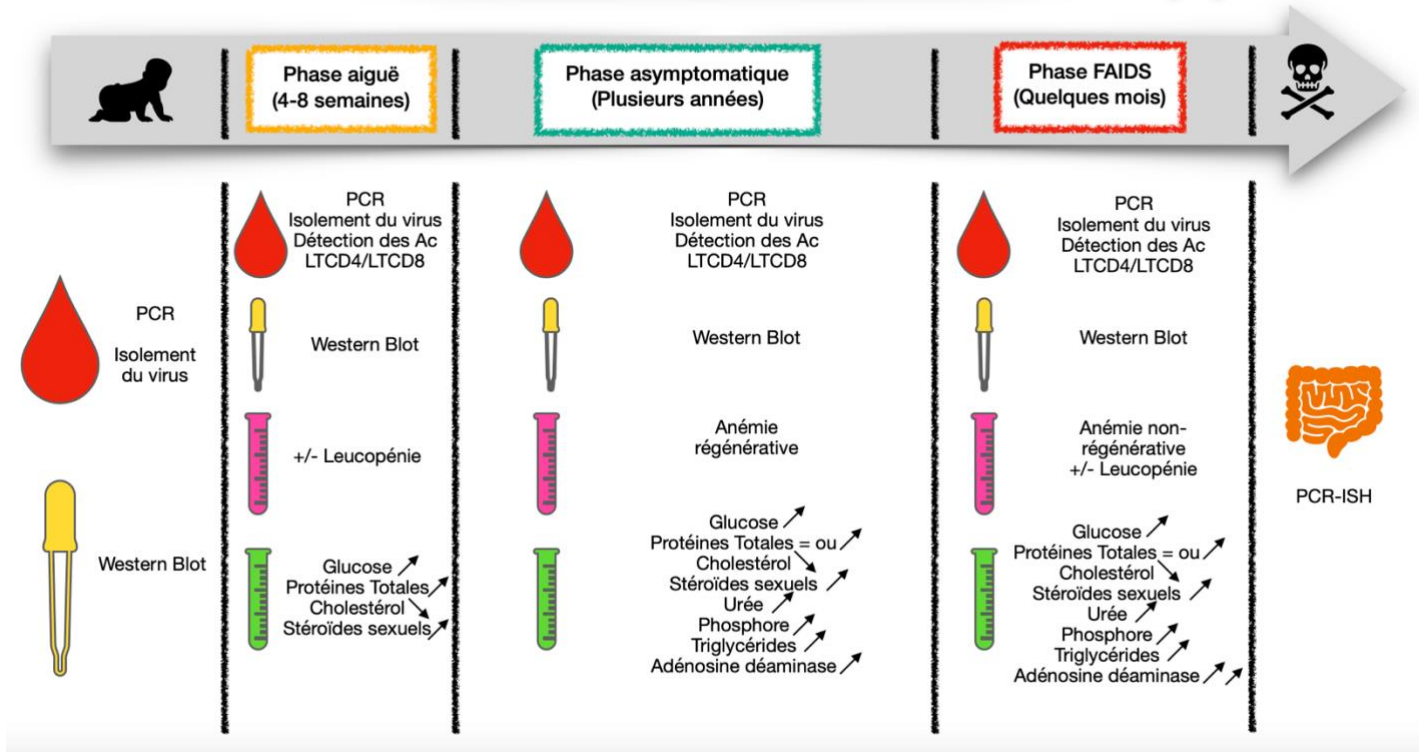


Figure 5 : Schéma des tests diagnostics possibles du syndrome de l'immunodéficience féline en fonction du stade de la maladie

Différents tests sont possibles en fonction de l'âge de l'animal et/ou du stade de la maladie, voire même en post-mortem. Ces différents tests peuvent se faire sur sang entier (symbole goutte), sur sérum (symbole pipette), ou par biopsie/prélèvement (symbole intestins). Il est aussi possible d'observer des variations spécifiques à l'hématologie (symbole tube rose) ou à la biochimie (symbole tube vert). Attention ces paramètres ne sont pas nécessairement toujours altérés et ne sont pas diagnostic, mais représentent une indication pouvant aller dans le sens d'une infection par le FIV.

D'après les informations trouvées dans : (Arjona et al., 2007; Bienzle et al., 2004; Burkhard and Dean, 2003; Crawford and Levy, 2007; Eckstrand et al., 2017; Frankenfeld et al., 2019; Fujino et al., 2009; Goto et al., 2000; Hankanga et al., 2007; Hofmann-Lehmann et al., 1997;

Hosie and Beatty, 2007; Hosie et al., 2011; Kann et al., 2014; Macchi et al., 1998; McDonnel et al., 2013; Richards, 2005; Sand et al., 2009; Stickney et al., 2013; Takano et al., 2012; Tejerizo et al., 2012; Westman et al., 2015, 2015).

Bibliographie

- Arjona, A., Barquero, N., Doménech, A., Tejerizo, G., Collado, V.M., Toural, C., Martín, D., Gomez-Lucia, E., 2007. Evaluation of a novel nested PCR for the routine diagnosis of feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9, 14–22.
- Bęczkowski, P.M., Litster, A., Lin, T.L., Mellor, D.J., Willett, B.J., Hosie, M.J., 2015. Contrasting clinical outcomes in two cohorts of cats naturally infected with feline immunodeficiency virus (FIV). *Veterinary Microbiology* 176, 50–60.
- Bienzle, D., Reggeti, F., Wen, X., Little, S., Hobson, J., Kruth, S., 2004. The variability of serological and molecular diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. *Can Vet J* 45, 5.
- Burkhard, M., Dean, G., 2003. Transmission and Immunopathogenesis of FIV in Cats as a Model for HIV. *CHR* 1, 15–29.
- Choi, I.S., Yoo, H.S., Collisson, E.W., 2000. Evaluation of expression patterns of feline CD28 and CTLA-4 in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected and FIV antigen-induced PBMC. *J Vet Sci* 1, 97.
- Coleman, J.K., Pu, R., Martin, M.M., Noon-Song, E.N., Zwijnenberg, R., Yamamoto, J.K., 2014. Feline immunodeficiency virus (FIV) vaccine efficacy and FIV neutralizing antibodies. *Vaccine* 32, 746–754.
- Crawford, P.C., Levy, J.K., 2007. New Challenges for the Diagnosis of Feline Immunodeficiency Virus Infection. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 37, 335–350.
- Eckstrand, C.D., Hillman, C., Smith, A.L., Sparger, E.E., Murphy, B.G., 2016. Viral Reservoirs in Lymph Nodes of FIV-Infected Progressor and Long-Term Non-Progressor Cats during the Asymptomatic Phase. *PLoS ONE* 11, 1-18.
- Eckstrand, C.D., Sparger, E.E., Murphy, B.G., 2017. Central and peripheral reservoirs of feline immunodeficiency virus in cats: a review. *Journal of General Virology* 98, 1985–1996.
- Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligoj, B., Buttò, S., 2010. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview 46, 1, 5-14.
- Frankenfeld, J., Meili, T., Meli, M., Riond, B., Helfer-Hungerbuehler, A., Bönzli, E., Pineroli, B., Hofmann-Lehmann, R., 2019. Decreased Sensitivity of the Serological Detection of Feline Immunodeficiency Virus Infection Potentially Due to Imported Genetic Variants. *Viruses* 11, 697.

- Frégis, n.d. FIV chez le Chat. <https://www.fregis.com/fr-fr/chats/fiches-info-sante-des-chats/fiv-chez-le-chat> Consulté le 26 mai 2022.
- Fujino, Y., Horiuchi, H., Mizukoshi, F., Baba, K., Goto-Koshino, Y., Ohno, K., Tsujimoto, H., 2009. Prevalence of hematological abnormalities and detection of infected bone marrow cells in asymptomatic cats with feline immunodeficiency virus infection. *Veterinary Microbiology* 136, 217–225.
- Goto, Y., Nishimura, Y., Mizuno, T., Endo, Y., Baba, K., Momoi, Y., Watari, T., Hasegawa, A., Tsujimoto, H., 2000. Quantification of viral ribonucleic acid in plasma of cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *American Journal of Veterinary Research* 61, 1609–1613.
- Hankanga, C., Kobayashi, S., Yamada, Y., Momota, Y., Tomizawa, N., Sato, R., Yasuda, J., 2007. Adenosine Deaminase Activity in Cats Infected with Feline Immunodeficiency Virus. *J. Vet. Med. Sci.* 69, 881–885.
- Hartmann, K., 2011. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 143, 190–201.
- Hartmann, K., 2012. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. *Viruses* 4, 2684–2710.
- Hartmann, K., 2011. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 143, 190–201.
- Hoffmann-Fezer, G., Thum, J., Ackley, C., Herbold, M., Mysliwietz, J., Thefeld, S., Hartmann, K., Kraft, W., 1992. Decline in CD4+ cell numbers in cats with naturally acquired feline immunodeficiency virus infection. *J Virol* 66, 1484–1488.
- Hofmann-Lehmann, R., Holznagel, E., Ossent, P., Lutz, H., 1997. Parameters of disease progression in long-term experimental feline retrovirus (feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus) infections: hematology, clinical chemistry, and lymphocyte subsets. *Clin Diagn Lab Immunol* 4, 33–42.
- Hohdatsu, T., Sasagawa, T., Yamazaki, A., Motokawa, K., Kusuhara, H., Kaneshima, T., Koyama, H., 2002. CD8+ T cells from feline immunodeficiency virus (FIV) infected cats suppress exogenous FIV replication of their peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Arch. Virol.* 147, 1517–1529.
- Hohdatsu, T., Yamazaki, A., Yamada, M., Kusuhara, H., Kaneshima, T., Koyama, H., 2003. Ability of CD8⁺ T Cell Anti-Feline Immunodeficiency Virus Activity Correlated with Peripheral CD4⁺ T Cell Counts and Plasma Viremia. *Microbiology and Immunology* 47, 765–773.
- Hosie, M., Beatty, J., 2007. Vaccine protection against feline immunodeficiency virus: setting the challenge. *Australian Vet J* 85, 5–12.

- Hosie, M.J., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M.G., Radford, A.D., Thiry, E., Truyen, U., Horzinek, M.C., Lloret, A., 2009. Feline Immunodeficiency: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 575–584.
- Hosie, M.J., Pajek, D., Samman, A., Willett, B.J., 2011. Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Neutralization: A Review. *Viruses* 3, 1870–1890.
- Huang, C., Conlee, D., Loop, J., Champ, D., Gill, M., Chu, H.-J. (Steve), 2004. Efficacy and safety of a feline immunodeficiency virus vaccine. *Anim. Health. Res. Rev.* 5, 295–300.
- IDEXX, n.d. Test SNAP Combo FIV/FelV. <https://www.idexx.fr/fr/veterinary/snap-tests/snap-fivfelv-combo-test/> Consulté le 1 juin 2022.
- Kann, R.K.C., Seddon, J.M., Kyaw-Tanner, M.T., Henning, J., Meers, J., 2014. Association between feline immunodeficiency virus (FIV) plasma viral RNA load, concentration of acute phase proteins and disease severity. *The Veterinary Journal* 201, 181–183.
- Kenyon, J.C., Lever, A.M.L., 2011. The Molecular Biology of Feline Immunodeficiency Virus (FIV). *Viruses* 3, 2192–2213.
- Kusuhara, H., Hohdatsu, T., Okumura, M., Sato, K., Suzuki, Y., Motokawa, K., Gemma, T., Watanabe, R., Huang, C., Arai, S., Koyama, H., 2005. Dual-subtype vaccine (Fel-O-Vax FIV) protects cats against contact challenge with heterologous subtype B FIV infected cats. *Veterinary Microbiology* 108, 155–165.
- Kusuhara, H., Hohdatsu, T., Seta, T., Nemoto, K., Motokawa, K., Gemma, T., Watanabe, R., Huang, C., Arai, S., Koyama, H., 2007. Serological differentiation of FIV-infected cats from dual-subtype feline immunodeficiency virus vaccine (Fel-O-Vax FIV) inoculated cats. *Veterinary Microbiology* 120, 217–225.
- Lecollinet, S., Richardson, J., 2008. Vaccination against the feline immunodeficiency virus: The road not taken. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 31, 167–190.
- Levy, J.K., Crawford, P.C., Tucker, S.J., 2017. Performance of 4 Point-of-Care Screening Tests for Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus. *J Vet Intern Med* 31, 521–526.
- Liu, P., Hudson, L., Tompkins, M., Vahlenkamp, T., Colby, B., Rundle, C., Meeker, R., 2006. Cerebrospinal fluid is an efficient route for establishing brain infection with feline immunodeficiency virus and transferring infectious virus to the periphery. *Journal of NeuroVirology* 12, 294–306.

- Macchi, S., Maggi, F., Di Iorio, C., Poli, A., Bendinelli, M., Pistello, M., 1998. Detection of feline immunodeficiency proviral sequences in lymphoid tissues and the central nervous system by in situ gene amplification. *Journal of Virological Methods* 73, 109–119.
- Magden, E., Quackenbush, S.L., VandeWoude, S., 2011. FIV associated neoplasms—A mini-review. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 143, 227–234.
- McDonnel, S.J., Sparger, E.E., Luciw, P.A., Murphy, B.G., 2012. Transcriptional Regulation of Latent Feline Immunodeficiency Virus in Peripheral CD4+ T-lymphocytes. *Viruses* 4, 878–888.
- McDonnel, S.J., Sparger, E.E., Murphy, B.G., 2013. Feline immunodeficiency virus latency. *Retrovirology* 10, 69.
- Murray, J.K., Roberts, M.A., Skillings, E., Morrow, L.D., Gruffydd-Jones, T.J., 2009. Risk factors for feline immunodeficiency virus antibody test status in Cats Protection adoption centres (2004). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 467–473.
- Natoli, E., Say, L., Cafazzo, S., Bonanni, R., Schmid, M., Pontier, D., 2005. Bold attitude makes male urban feral domestic cats more vulnerable to Feline Immunodeficiency Virus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 29, 151–157.
- Paillot, R., Richard, S., Bloas, F., Piras, F., Poulet, H., Brunet, S., Andreoni, C., Juillard, V., 2005. Toward a detailed characterization of feline immunodeficiency virus-specific T cell immune responses and mediated immune disorders. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 106, 1–14.
- Power, C., 2018. Neurologic disease in feline immunodeficiency virus infection: disease mechanisms and therapeutic interventions for NeuroAIDS. *J. Neurovirol.* 24, 220–228.
- Reche, A., Daniel, A.G., Strauss, T.C.P.L., Taborda, C.P., Vieira Marques, S.A., Haipek, K., Oliveira, L.J., Monteiro, J.M., Kfoury, J.R., 2010. Cutaneous mycoflora and CD4:CD8 ratio of cats infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12, 355–358.
- Richards, J.R., 2005. Feline immunodeficiency virus vaccine: Implications for diagnostic testing and disease management. *Biologicals* 33, 215–217.
- Rogers, A.B., Hoover, E.A., 2002. Fetal Feline Immunodeficiency Virus Is Prevalent and Occult. *J INFECT DIS* 186, 895–904.
- Sand, C., Englert, T., Egberink, H., Lutz, H., Hartmann, K., 2009. Evaluation of a new in-clinic test system to detect feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection: Evaluation of an in-clinic test for FIV and FeLV. *Veterinary Clinical Pathology* 39, 210–214.

- Stickney, A.L., Dunowska, M., Cave, N.J., 2013. Sequence variation of the feline immunodeficiency virus genome and its clinical relevance. *Veterinary Record* 172, 607–614.
- Takano, T., Hosoya, S., Shibao, A., Nagasaki, B., Yoshioka, H., Satoh, R., Hohdatsu, T., 2012. Comparative study of the plasma globulin level, CD21⁺ B-cell counts and FOXP3 mRNA expression level in CD4⁺ T-cells for different clinical stages of feline immunodeficiency virus infected cats. *Research in Veterinary Science* 92, 157–161.
- Tanabe, T., Yamamoto, J.K., 2001. Phenotypic and Functional Characteristics of FIV Infection in the Bone Marrow Stroma. *Virology* 282, 113–122.
- Taniwaki, S.A., Figueiredo, A.S., Araujo Jr., J.P., 2013. Virus–host interaction in feline immunodeficiency virus (FIV) infection. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 36, 549–557.
- Tejerizo, G., Doménech, A., Illera, J.-C., Silván, G., Gómez-Lucía, E., 2012. Altered plasma concentrations of sex hormones in cats infected by feline immunodeficiency virus or feline leukemia virus. *Domestic Animal Endocrinology* 42, 113–120.
- Thiry, E., 2019. *Maladies Infectieuses et Parasitaires des Animaux de Compagnie - Virologie*.
- Vahlenkamp, T.W., Tompkins, M.B., Tompkins, W.A.F., 2004. Feline Immunodeficiency Virus Infection Phenotypically and Functionally Activates Immunosuppressive CD4⁺ CD25⁺ T Regulatory Cells. *J Immunol* 172, 4752–4761.
- Wang, C., Johnson, C.M., Ahluwalia, S.K., Chowdhury, E., Li, Y., Gao, D., Poudel, A., Rahman, K.S., Kaltenboeck, B., 2010. Dual-Emission Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) Real-Time PCR Differentiates Feline Immunodeficiency Virus Subtypes and Discriminates Infected from Vaccinated Cats. *J Clin Microbiol* 48, 1667–1672.
- Westman, M., Malik, R., Norris, J., 2019. Diagnosing feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukaemia virus (FeLV) infection: an update for clinicians. *Aust Vet J* 97, 47–55.
- Westman, M., Yang, D., Green, J., Norris, J., Malik, R., Parr, Y.A., McDonald, M., Hosie, M.J., VandeWoude, S., Miller, C., 2021. Antibody Responses in Cats Following Primary and Annual Vaccination against Feline Immunodeficiency Virus (FIV) with an Inactivated Whole-Virus Vaccine (Fel-O-Vax® FIV). *Viruses* 13, 470.
- Westman, M.E., Malik, R., Hall, E., Sheehy, P.A., Norris, J.M., 2015. Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 42, 43–52.

Westman, M.E., Malik, R., Hall, E., Harris, M., Hosie, M.J., Norris, J.M., 2017. Duration of antibody response following vaccination against feline immunodeficiency virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 19, 1055–1064.

Yamamoto, J.K., Pu, R., Sato, E., Hohdatsu, T., 2007. Feline immunodeficiency virus pathogenesis and development of a dual-subtype feline-immunodeficiency-virus vaccine. *AIDS* 21, 547–563.

