

ONIRIS - ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,  
AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION

ANNÉE 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

pour le

diplôme d'Etat de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement

le 27 octobre 2021

devant

la Faculté de Médecine de Nantes

par

**Juliette Marie Louise SOTIN**

Née le 7 novembre 1994 à NANTES (44)

JURY

Président : Monsieur CORVEC Stéphane, Professeur de la Faculté de Médecine de Nantes

Rapporteur : Madame DRUT Amandine, Maître de Conférences à Oniris

Assesseur : Monsieur MALLEM Yassine, Professeur à Oniris



ONIRIS - ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,  
AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION

ANNÉE 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

pour le

diplôme d'Etat de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement

le 27 octobre 2021

devant

la Faculté de Médecine de Nantes

par

**Juliette Marie Louise SOTIN**

Née le 7 novembre 1994 à NANTES (44)

JURY

Président : Monsieur CORVEC Stéphane, Professeur de la Faculté de Médecine de Nantes

Rapporteur : Madame DRUT Amandine, Maître de Conférences à Oniris

Assesseur : Monsieur MALLEM Yassine, Professeur à Oniris



**Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment**

<b>Responsable : Emmanuel JAFFRES - Adjoint : Frédérique NGUYEN</b>		
Nutrition et Endocrinologie		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Martine KAMMERER (Pr) Yassine MALLEM (Pr)	Hervé POULIQUEN (Pr) Antoine ROSTANG (MCC)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Julie HERVE (MC)	Lionel MARTIGNAT (Pr) Grégoire MIGNOT (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme ABADIE (MC) Marie-Anne COLLE (Pr) Margherita POLIDORI (AERC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	Hervé SEBBAG (MC)	
Biochimie alimentaire industrielle	Clément CATANEO (MC) Joëlle GRUA (MC) Laurent LE THUAUT (MC)	Alix KHALIL (MCC) Florence TEXIER (MC) Carole PROST (Pr)
Microbiotech	Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC) Emmanuel JAFFRES (MC)	Raouf TAREB (MCC) Mathilde MOSSER (MC) Hervé PREVOST (Pr)

**Département MSC Management, statistiques et communication**

<b>Responsable : Samira ROUSSELIERE - Adjointe : Evelyne VIGNEAU</b>		
Mathématiques, Statistiques, Informatique	Véronique CARIOU (MC) Philippe COURCOUX (MC) El Mostafa QANNARI (Pr)	Michel SEMENOU (MC) Chantal THORIN (Pr Ag.) Evelyne VIGNEAU (Pr)
Economie, gestion, législation	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MCC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC)	Sonia MAHJOUB (MC) Jean-Marc FERRANDI (Pr) Samira ROUSSELIERE (MC)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. cont.) Shaun MEEHAN (Ens. cont.)	Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (Ens. cont.) Patricia JOSSE (Ens. cont.)

**Département GPA Génie des procédés alimentaires**

<b>Responsable : Sébastien CURET-PLOQUIN - Adjoint : Vanessa JURY</b>	
Lionel BOILLEREAUX (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Vanessa JURY (MC HDR) Alain LEBAIL (Pr) Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)	Sébastien CURET PLOQUIN (MC HDR) Dominique DELLA VALLE (MC HDR) Michel HAVET (Pr) Emilie KORBEL (MC) Catherine LOISEL (MC) Olivier ROUAUD (Pr) Eve-Anne NORWOOD (MCC)

## Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : Alain CHAUVIN - Adjoint : Raphaël GUATTEO		
Elevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Ségolène CALVEZ (MC) Christine FOURICHON (Pr)	Nora NAVARRO-GONZALEZ (MC) Aurélien MADOUASSE (MC) Lucile MARTIN (Pr) Juan Manuel ARIZA CHACON (MCC)
Infectiologie	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr)	Emmanuelle MOREAU (PR) Carole PEROZ (MC) Nadine RAVINET (MC) Nathalie RUOVEN-CLOUET (Pr) Kenny OBERLE (MCC)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien ASSIE (MC) Catherine BELLOC (Pr) Isabelle BREYTON (MC) Christophe CHARTIER (Pr)	Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Anne RELUN (MC) Raphaël GUATTEO (Pr) Maud ROUAULT (MCC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELLIER (Pr) Eric DROMIGNY (MC HDR) Michel FEDERIGHI (Pr) Bruno LE BIZEC (Pr)	Catherine MAGRAS (Pr) Marie-France PILET (Pr) Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR)

## Département DSC Sciences cliniques

Responsable : Catherine IBISCH - Adjoint : Olivier GAUTHIER		
Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC)	Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MCC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora BOUHSINA (MCC) Nicolas CHOUIN (MC) Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Amandine DRUT (MC)	Marion FUSELLIER-TESSON (MC) Catherine IBISCH (MC) Françoise ROUX (Pr) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil BENCHARIF (MC HDR) Lamia BRIAND (MC HDR)	Jean-François BRUYAS (Pr) Francis FIENI (Pr)

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- **NOM et Prénom de l'auteur** : SOTIN Juliette
- **Année de soutenance** : 2021
- **Titre de la thèse** : 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
- **Intitulé du diplôme** : Thèse de doctorat vétérinaire
- **Université de soutenance** : Faculté de Médecine de Nantes
- **École de soutenance** : Oniris - École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation, Nantes Atlantique
- **Nombre de pages** : 98

Le défaut de citation est considéré comme du plagiat. Ce dernier est puni par la loi française et passible de sanctions.



# REMERCIEMENTS

---

*A mon jury de thèse*

**A Monsieur Stéphane Corvec,**

*Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Nantes*

De m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse et pour votre réactivité.

**A Madame Amandine Drut,**

*Maître de Conférences en Médecine Interne à Oniris, École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation, Nantes*

D'avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse, et de m'avoir accompagné tout au long de celui-ci.

Je vous remercie également de votre implication dans le suivi de Sunee et de m'avoir offert du temps supplémentaire avec elle malgré l'état avancé de sa maladie.

Tous mes vœux pour l'heureux événement à venir.

**A Monsieur Yassine Mallem,**

*Professeur de Pharmacologie et Toxicologie à Oniris, École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation, Nantes*

D'avoir accepté d'être l'assesseur du jury de ma thèse.

*A toutes les personnes ayant participé à l'élaboration de ce travail*

**Aux administrateurs du groupe « PIF Péritonite Infectieuse Féline (Groupe Officiel®) Conseils & Traitement » sur lequel a été diffusé le questionnaire,**

D'avoir rendu possible ce travail en acceptant de diffuser mon questionnaire sur votre groupe.

Sincères remerciements en particulier à l'une d'entre eux, qui se reconnaîtra, d'avoir répondu à mes nombreuses questions et de sa réactivité.

**Aux propriétaires de chats ayant répondu à mon questionnaire,**

Pour le temps accordé pour répondre au questionnaire et pour les nombreux témoignages et photographies fournis qui permettent à cette thèse d'exister.

Profonds remerciements.

## *A ma famille*

### **A ma mère,**

De m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même et m'avoir permis de faire ces études vétérinaires. Je te remercie aussi pour toutes les choses que tu m'as transmises : tes valeurs humaines, ta passion pour les voyages ou encore ton goût des bonnes choses. Merci aussi de t'être si bien occupée de moi pendant toutes ces années passées à la maison et d'être toujours présente pour moi. Je t'aime Maman.

### **A mon père,**

De m'avoir transmis l'amour des animaux et indirectement l'envie de faire ce métier de vétérinaire. Je te remercie aussi pour tous les moments complices partagés, notamment au cheval et lors de nos séances bricolage. Mes amis soulignent souvent mon humour « délicat », je crois savoir de qui je le tiens ! Merci aussi d'être toujours disponible pour aider ta fille. Je t'aime Papa.

### **A Clément, mon frère chéri**

D'avoir été mon acolyte de jeu pendant toute notre enfance et pour tous les bons moments passés ensemble. Je te remercie d'être si facile à vivre et toujours de bonne humeur. Malgré la distance qui nous sépare, nous sommes toujours autant complices. Je te souhaite plein de bonheur avec Lily et Snow ! Je t'aime fort.

### **A Louise, ma grand-mère adorée**

Pour tous les bons repas que tu me prépares et pour nos après-midis passés à discuter ensemble et à regarder les documentaires TV. Je crois savoir de qui je tiens ma passion pour la télévision ! Merci aussi d'avoir accepté de m'accompagner lors de nos belles vacances au Portugal. Je t'aime Mamie.

### **A Didier, le plus cool des beaux-pères**

Pour ta bonne humeur constante, ta générosité et ton dévouement pour tes proches. Je te remercie aussi pour tous les bons apéros que tu nous prépares à chaque fois !

### **A Lily, ma belle-sœur adorée**

Pour tous nos moments complices, je te considère comme une sœur de cœur. Merci aussi de rendre Clément si heureux, vous formez un très beau couple. De beaux projets sont à venir pour vous deux !

### **A Fabienne et Régine, mes tantes chéries**

Pour toutes les rigolades que l'on a ensemble et d'être si jeunes dans vos têtes ! Fabienne, merci de toujours me recevoir comme une reine quand je viens chez toi lors de nos week-ends. Régine, je crois que le proverbe « qui aime bien, châtie bien » décrit parfaitement notre relation.

### **A ma tante Patricia,**

Même si on s'est un peu perdues de vue ces dernières années, je garde de bons souvenirs avec toi.

### **A mes oncles Laurent et Éric,**

Pour votre humour lors de nos réunions familiales. Laurent, merci pour tous les bons souvenirs à la maison du May, notamment avec Annick.

### **A mes cousins et cousines,**

*Sadji, Cédric, Erwan, Aymeric, Guillaume, Théodore, Ophélie, Chloé et Sébastien*

Pour tous les bons souvenirs avec vous depuis notre enfance jusqu'à aujourd'hui. Même si on se voit peu, j'apprécie toujours les moments passés avec vous.

### **A ceux qui nous ont quitté,**

**Mémé,** merci de m'avoir transmis l'amour des animaux et laissé faire tout ce que je voulais chez toi les mercredis : cabane avec le mobilier, expérimentations culinaires farfelues, déguisements avec tes vêtements

et bijoux ou encore me goinfrer de bonbons, glaces et autres gourmandises. Je suis sûre que tu aurais été très fière de me voir devenir vétérinaire. Tu resteras toujours dans mon cœur.

**A Stéphane**, mon parrain, de m'avoir toujours fait rire et pour les bons souvenirs lors de nos vacances avec Chloé et Sébastien à Chauvé.

*A mes amies d'enfance,*

**A Audrey,**

Tant de choses vécues ensemble en 21 ans d'amitié : les goûters à la maison, les descentes en petite voiture dans ta rue, le ski, le camping en Vendée, les soirées au lycée, le voyage en Indonésie, les soirées télé souvent accompagnées d'un apéro... Comme on disait petites, tu es la première dans mon classement de meilleures amies ! Notre amitié nous réserve, j'en suis sûre, encore pleins de belles aventures dans les années à venir. Je t'aime fort.

**A Lorène,**

Également 21 ans d'amitié à notre compteur ! Une complicité retrouvée au lycée et marquée par nos nombreux bavardages. Les avertissements des professeurs n'auront rien changé, on est toujours autant pipelettes quand on se voit, que ce soit autour d'un verre à la Cavale ou lors de nos conversations Messenger maintenant que tu es partie au Canada. J'espère pouvoir venir te voir bientôt ! Je t'aime ma Lolo.

**A Pauline,**

Très proches au lycée, on s'est un peu perdues de vue ensuite mais j'ai toujours apprécié ta compagnie. On se suit toujours sur les réseaux sociaux mais il faudrait vraiment qu'on se voit autour d'un verre (de planteur martiniquais ?) un de ces quatre !

*A mes amis d'IUT et de la prépa du Rheu*

**A Morgane, Dorian, Clémence, Camille, Loan, Guillaume, Jérémy, Romain, Galatée et tous les autres**

Pour tous les bons moments passés ensemble pendant ces deux années à Angers, notamment nos soirées du jeudi à la Trinquette.

**A Amandine, Katell, Morgane, Vianney, Maxence, Dorian, Aurélie, Claire, Marie, Pierre, Matthieu, Noémie, Thomas et Kevin**

Sans vous je n'aurais jamais passé une si belle année ! Je ne retiens que du positif de nos moments passés ensemble : les fous rires, les conneries faites à l'internat, la solidarité en cours, notre séjour à Quiberon... J'espère tous vous revoir ensemble bientôt !

*A mes amis vétos*

**A mon groupe de clinique,**

Grâce à vous les rotations en clinique ont été beaucoup plus « gaies ». D'abord la bovine où on a brillé par notre incompetence puis l'équine qui a été une rotation à la fois incroyablement inutile mais aussi extrêmement drôle grâce à nos conneries. En 5<sup>ème</sup> année, on aura bien usé les sièges de la machine à café, profité de l'amphi G3 pour jouer aux jeux de société et aussi quelques fois sauvé des animaux, surtout Philippe. Bref, merci à vous pour ces 5 superbes années plus globalement ! Pleins de belles choses nous attendent encore.

**A Katell,**

Ma meilleure pote de prépa et de véto, on est comme un vieux couple : on s'engueule un peu mais on s'aime

beaucoup. Pendant ces 5 années, tu as été ma complice, autant en TD qu'en soirée ! Pour peu qu'on fasse l'effort de dépasser « l'image froide » que certains t'attribue, on découvre une personne loin d'être froide : gentille, drôle et fidèle en amitié (oui c'est gnangan). J'espère te garder à mes côtés encore longtemps !

#### **A Cynthia,**

Notre maman à tous, je crois que tu es la personne la plus altruiste que je connaisse. Tu es toujours présente pour tes amis et tu oublies souvent de penser à toi. Merci d'avoir veillé sur moi à toutes les soirées et de m'avoir offert un lit où dormir. Pressée de venir te voir dans ta jolie maison à Cherbourg !

#### **A Marielle et Philippe,**

Parce que votre binôme est inséparable. Toutes nos folies à l'école sont gravées dans ma mémoire : les olives en bovine, le chariot en équine, « Sous le vent » de Céline Dion sur le siège roulant en anesthésie... Et en soirée c'est pas beaucoup mieux : les danses enflammées, le menton vs le trottoir pour Mallol, la faiblesse de Fifi après 5 minutes de soirée Chic, la table cassée au WEI... Bref, une soirée sans vous, c'est pas une bonne soirée !

#### **A Margaux,**

La force tranquille du groupe, tu me feras toujours rire avec tes petits soucis d'élocution et parfois de compréhension. Maintenant collègues, tu vas devoir me supporter pendant encore un moment ! A toutes nos nombreuses soirées à venir. Et sinon, quand est-ce que je vais pouvoir rencontrer Gilou ?

#### **A Rachel,**

La baroudeuse de notre team, j'adore ta liberté d'être et de penser. Tu es une amie à l'écoute et sur qui on peut compter. Continue de me faire rêver avec tes voyages ! J'espère pouvoir venir te voir sur la belle île de la Réunion.

#### **A Morgane,**

On se connaît depuis la prépa du Rheu et j'ai tout de suite aimé ta franchise et ton rire communicatif . Les quelques petites étincelles au cours de notre relation ont vite été effacées par tous les bons moments ! Ta migration provisoire vers l'Est ne nous empêchera pas de rester en contact et de se voir pour faire la fête.

#### **A Perrine, Élodie, Adèle, Sandrine, Sarah, Daphné, Margot et ceux que j'oublie sans doute,**

Pour les bons moments passés avec vous à l'école (notamment en bovine) ou en soirée !

#### **A mes parrains et marraines Vice Kings,**

Pour l'intégration dans cette belle école, j'ai eu de bons modèles ! Merci en particulier à Solène, Marion, Mégane, Alexandre et Lorelei (pas VK mais marraine d'adoption) pour votre folie, c'est toujours un plaisir de faire des soirées avec vous.

#### **A mes co-poulots Vice Kings,**

*Antoine, Emma, Charlotte, Nicolas, Savinien, Margaux, Suzanne, Alexandra, Louise et Laurianne*

D'avoir rendu mon poulottage si fou, j'en garde un souvenir inoubliable. Merci aussi pour les bons moments passés au sein des Chibros pour la quasi-totalité d'entre vous.

#### **A mes co-parrains/marraines et mes poulots Chibros,**

Pour tous les souvenirs mémorables de poulottage et de soirée avec vous bande de fous furieux.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES ANNEXES</b> .....	<b>14</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>15</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>16</b>
<b>TABLE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE : DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>21</b>
<b>I. ÉTIOLOGIE</b> .....	<b>22</b>
<b>A. CLASSIFICATION ET STRUCTURE DES CORONAVIRUS FÉLINS</b> .....	<b>22</b>
<b>B. ORIGINE DU VIRUS DE LA PIF : THÉORIE DE LA MUTATION INTERNE</b> .....	<b>23</b>
<b>II. ÉPIDÉMIOLOGIE</b> .....	<b>23</b>
<b>A. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE</b> .....	<b>23</b>
1) Prévalence .....	23
2) Facteurs de risque .....	24
<b>B. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE</b> .....	<b>25</b>
1) Transmission et infection .....	25
2) Excrétion et persistance du virus.....	25
<b>III. PATHOGÉNIE</b> .....	<b>25</b>
1) FECV .....	26
2) FIPV .....	26
a) Forme humide .....	27
b) Forme sèche .....	28
<b>IV. SIGNES CLINIQUES</b> .....	<b>28</b>
<b>A. INFECTION PAR LE FECV</b> .....	<b>28</b>
<b>B. INFECTION PAR LE FIPV</b> .....	<b>29</b>
1) Forme humide .....	29
2) Forme sèche .....	30
<b>V. DIAGNOSTIC DE LA PÉRITONITE INFECTIEUSE FÉLINE</b> .....	<b>31</b>
<b>A. SUSPICION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE</b> .....	<b>31</b>
1) Apport des commémoratifs.....	31
2) Signes cliniques évocateurs et diagnostic différentiel .....	31

<b>B.</b>	<b>EXAMENS COMPLÉMENTAIRES .....</b>	<b>32</b>
1)	Analyses sanguines .....	32
a)	Hématologie .....	32
b)	Biochimie et électrophorèse des protéines sériques .....	32
2)	Imagerie.....	33
a)	Radiographie et échographie .....	33
b)	IRM du système nerveux central.....	34
3)	Analyse des fluides corporels .....	34
a)	Épanchements .....	34
b)	Liquide cérebrospinal .....	35
c)	Humeur aqueuse .....	36
4)	Mise en évidence indirecte du coronavirus : sérologie.....	36
5)	Mise en évidence directe du coronavirus .....	37
a)	Histopathologie et immunomarquage des antigènes du coronavirus félin .....	37
b)	Immunocytochimie et immunofluorescence .....	38
c)	Détection de l'ARN viral par RT-PCR.....	38
d)	Détection des mutations du gène S par RT-PCR.....	40
<b>VI.</b>	<b>PRISE EN CHARGE DE LA PIF .....</b>	<b>40</b>
<b>A.</b>	<b>TRAITEMENT .....</b>	<b>40</b>
1)	Traitement symptomatique.....	40
2)	Traitement immunomodulateur .....	41
a)	Immunosuppresseurs .....	41
b)	Immunostimulants.....	41
3)	Traitement antiviral .....	42
a)	Ribavirine .....	42
b)	Cyclosporine A.....	42
c)	Curcumine.....	42
d)	Interférons .....	42
e)	Chloroquine, hydroxychloroquine et méfloquine .....	43
f)	Itraconazole .....	43
g)	Inhibiteurs des protéases virales.....	43
h)	Analogues nucléosidiques de l'adénosine.....	44
i)	Utilisation actuelle des molécules GC376 et GS-441524.....	47
<b>B.</b>	<b>PRONOSTIC .....</b>	<b>50</b>
<b>C.</b>	<b>MESURES PRÉVENTIVES.....</b>	<b>51</b>
1)	Prophylaxie sanitaire .....	51
a)	Prise en charge de l'infection par le FECV en collectivité.....	51

b) Prise en charge de la PIF en collectivité .....	52
2) Prophylaxie médicale.....	53

## **DEUXIÈME PARTIE : ENQUÊTE SUR L'UTILISATION DES MOLÉCULES ANTIVIRALES GC376 ET GS-441524 EN DEHORS DU CADRE LÉGAL EN FRANCE POUR LE TRAITEMENT DE LA PÉRITONITE INFECTIEUSE**

<b>FÉLINE .....</b>	<b>55</b>
<b>I. MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>56</b>
<b>A. OBJECTIF DE L'ENQUETE .....</b>	<b>56</b>
<b>B. ÉLABORATION DU QUESTIONNAIRE .....</b>	<b>56</b>
<b>C. DIFFUSION DU QUESTIONNAIRE .....</b>	<b>56</b>
<b>D. ANALYSE DES DONNÉES.....</b>	<b>56</b>
<b>II. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE .....</b>	<b>56</b>
<b>A. PROFIL DES ANIMAUX .....</b>	<b>56</b>
1) Âge .....	56
2) Sexe.....	57
3) Race .....	57
4) Origine .....	58
5) Antécédents médicaux.....	58
<b>B. CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE .....</b>	<b>58</b>
1) Forme de PIF et signes cliniques.....	58
2) Établissement du diagnostic.....	58
3) Prise en charge médicale préalable au traitement antiviral .....	59
<b>C. CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT ANTIVIRAL .....</b>	<b>60</b>
1) Information des propriétaires .....	60
2) Modalités d'obtention du traitement .....	60
3) Protocole thérapeutique .....	61
4) Réalisation du traitement.....	62
5) Coût du traitement antiviral .....	62
6) Autres traitements associés .....	62
7) Effets indésirables du traitement antiviral.....	63
<b>D. RÉSULTATS DU TRAITEMENT.....</b>	<b>64</b>
1) Évolution clinique .....	64
2) Rechutes .....	64
3) Survie .....	64
4) Séquelles à long terme en lien avec le traitement antiviral.....	64

E.	RESSENTI DES PROPRIÉTAIRES SUR LE TRAITEMENT .....	66
III.	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>66</b>
	1) Épidémiologie .....	66
	2) Diagnostic de la PIF.....	67
	3) Modalités du traitement antiviral .....	67
	4) Réponse décrite au traitement antiviral .....	69
	5) Témoignage personnel des propriétaires.....	70
	6) Limites de l'étude .....	70
	7) Utilisation légale de la GS pour le traitement de la PIF dans l'avenir .....	70
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>71</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>73</b>

## TABLE DES ANNEXES

	Annexe 1 : questionnaire à l'attention des propriétaires diffusé sur le logiciel « Google Forms » .....	74
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : génome et structure du coronavirus félin (modifié à partir de Kipar, 2014) .....	22
Figure 2 : viscères abdominaux de chats présentant une forme humide de la péritonite infectieuse féline. ....	27
Figure 3 : lésions macroscopiques de la forme sèche de la péritonite infectieuse féline.....	28
Figure 4 : présentation clinique de la forme humide de la péritonite infectieuse féline.....	29
Figure 5 : présentation clinique de la forme sèche de la péritonite infectieuse féline.....	30
Figure 6 : signes cliniques évocateurs de la PIF (H : forme humide, S : forme sèche) .....	31
Figure 7 : électrophorèse des protéines sériques chez un chat atteint de PIF montrant des pics en $\alpha$ 2-globuline et en $\gamma$ -globuline (Hartmann, 2016) .....	32
Figure 8 : utilisation de la radiographie et de l'échographie dans le diagnostic de PIF (Tasker, 2021) .....	33
Figure 9 : utilisation de l'IRM dans le diagnostic de PIF (Crawford, 2017).....	34
Figure 10 : liquide d'épanchement abdominal caractéristique de la PIF (Tasker, 2021) .....	34
Figure 11 : aspect microscopique d'un liquide d'épanchement abdominal de PIF (Raskin, 2010).....	34
Figure 12 : test de Rivalta positif (Fischer, 2012) .....	35
Figure 13 : aspect microscopique du LCS d'un chat atteint de PIF : pléocytose mixte à prédominance neutrophilique (Raskin, 2010) .....	35
Figure 14 : aspect microscopique de l'humeur aqueuse d'un chat atteint de PIF (Wiggans, 2014).....	36
Figure 15 : mise en évidence d'anticorps sériques anti-coronavirus félines par immunofluorescence indirecte sur cellules de porc infectées par le TGEV (Le Poder, 2005) .....	36
Figure 16 : analyse histopathologique d'une biopsie de rein chez un chat atteint de PIF (Stranieri, 2020)...	37
Figure 17 : immunocytochimie réalisée sur l'épanchement d'un chat atteint de PIF (Tasker, 2021).....	38
Figure 18 : transformation extracellulaire du Remdesivir (GS-5734) en son métabolite actif, l'analogue nucléosidique de l'adénosine GS-441524 (Yan, 2020) .....	44
Figure 19 : passage intracellulaire de la GS-441524 et transformation sous sa forme active (modifié à partir de Yan, 2020) .....	45
Figure 20 : technique pour la réalisation d'une injection sous-cutanée (Pedersen, 2019).....	48
Figure 21 : protocole du traitement contre la PIF par la molécule GS-441524, mise à jour de janvier 2021 (Pedersen, 2021) .....	48
Figure 22 : mesures sanitaires pouvant être mises en place dans le cadre de la conduite des lieux dans une collectivité infectée par le FECV (Tasker 2021, Dreschler 2011) .....	52
Figure 23 : répartition des chats selon leur tranche d'âge lors du diagnostic .....	57
Figure 24 : races pures représentées dans l'enquête .....	57
Figure 25 : solution injectable de la marque SAK proposée à la vente sur internet .....	60
Figure 26 : exemple de lésion cutanée sur le flanc suite aux injections sous-cutanées de GS .....	63
Figure 27 : évolution de chats atteints de PIF et traités avec la GS-441524 (autorisation de diffusion par les propriétaires).....	65
Figure 28 : formule de calcul de la quantité de médicament antiviral à injecter en millilitre .....	68

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : éléments épidémiologiques renforçant une suspicion clinique de PIF .....	31
Tableau II : récapitulatif des tests sérologiques disponibles pour la mise en évidence d'un contact avec le coronavirus (Addie, 2015) <sup>33</sup> .....	37
Tableau III : comparaison du coût du traitement de la marque Spark <sup>®</sup> selon la forme galénique et le type de PIF .....	49
Tableau IV : signes cliniques rapportés par les propriétaires selon la forme de PIF (plusieurs choix possibles par participant) .....	58
Tableau V : durée entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de PIF, toutes formes confondues ....	59
Tableau VI : durée entre l'apparition des symptômes et le diagnostic selon les formes cliniques de PIF (hors forme mixte) .....	59
Tableau VII : traitements préalables au traitement antiviral, mis en place lors de la prise en charge initiale par le vétérinaire (plusieurs réponses possibles par participant) .....	59
Tableau VIII : évolution clinique suite au traitement mis en place par le vétérinaire avant le traitement antiviral .....	60
Tableau IX : sources au moyen desquelles les propriétaires ont été informés de l'existence du traitement antiviral (plusieurs choix possibles par participant) .....	60
Tableau X : marques de GS-441524 utilisées par les participants (plusieurs réponses possibles par participant) .....	61
Tableau XI : personne(s) en charge de l'administration du traitement antiviral .....	62
Tableau XII : traitements utilisés en complément de la GS-441524 (plusieurs réponses possibles par participant) .....	63
Tableau XIII : effets secondaires indésirables du traitement antiviral déclarés par les propriétaires (plusieurs choix possibles par participant) .....	63
Tableau XIV : améliorations cliniques observées par les propriétaires (plusieurs choix possibles par participant) .....	64
Tableau XVI : motifs pour lesquels certains propriétaires ont hésité à entreprendre le traitement antiviral (plusieurs choix possibles par participant) .....	66

## TABLE DES ABRÉVIATIONS

ADE	Facilitation de l'infection par des anticorps (antibody-dependant enhancement)
A/G	Rapport Albumine/Globuline
AGP	Alpha 1-acide glycoprotéine
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
CD18	Cluster de différenciation 18
COVID-19	Maladie provoquée par le coronavirus 2019 (coronavirus disease 2019)
ELISA	Dosage d'immunoabsorption enzymatique (Enzyme linked immunosorbent assay)
Kb	Kilobase
Fc	Fragment cristallisable
FCoV	Coronavirus félin (feline coronavirus)
FECV	Coronavirus entérique félin (feline enteric coronavirus)
FeLV	Virus leucémogène félin (feline leukemia virus)
FIPV	Virus de la péritonite infectieuse féline (feline infectious peritonitis virus)
FIV	Virus de l'immunodéficience féline (feline immunodeficiency virus)
GC	GC376
G-CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes (granulocyte-colony stimulating factor)
GM-CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (granulocyte-macrophage colony stimulating factor)
GS	GS-441524
I-CAD	Identification des carnivores domestiques
ICC	Immunocytochimie
IHC	Immunohistochimie
IL-1 $\beta$	Interleukine 1 bêta
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCS	Liquide cébrospinal
Mg/kg	Milligrammes par kilogramme
Mg/ml	Milligrammes par millilitre
MMP-9	Métalloprotéase matricielle 9
ORF	Cadre ouvert de lecture (open reading frame)
PIF	Péritonite infectieuse féline
RT-PCR	Transcriptase inverse - Réaction en chaîne par polymérase (reverse transcriptase-polymerase chain reaction)
SNC	Système nerveux central
SRAS-CoV	Coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère
TGEV	Coronavirus de la gastro-entérite transmissible (Transmissible gastroenteritis coronavirus)
TNF $\alpha$	Facteur de nécrose tumorale-alpha (tumor necrosis factor)
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth fractor)



# INTRODUCTION

La Péritonite Infectieuse Féline (PIF) est une maladie infectieuse causée par un coronavirus pathogène appelé Feline Infectious Peritonitis Virus (FIPV). Ce dernier est issu de la mutation du coronavirus entérique félin (FECV) qui se transmet par les fèces et est extrêmement contagieux. La PIF touche particulièrement les jeunes chats et son évolution est toujours fatale en l'absence de traitement efficace.

Bien qu'étudiée depuis les années 1960, la PIF reste aujourd'hui une maladie difficile à diagnostiquer. Les signes cliniques sont protéiformes et non pathognomoniques. Le diagnostic de certitude, qui repose rigoureusement sur une analyse histopathologique (incluant une technique d'immunohistochimie), est difficile à mettre en œuvre du vivant de l'animal. Ainsi, le diagnostic de la PIF est souvent établi sur la base d'un ensemble de résultats en faveur de la maladie.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement autorisé spécifique de la PIF. La prise en charge de cette maladie repose donc sur des traitements palliatifs. De nombreux protocoles thérapeutiques ont été étudiés au cours des dernières années, mais la plupart se sont révélés décevants. Récemment, des molécules antivirales, la GC376 et la GS-441524, ont montré une efficacité dans cette indication mais ne disposent pas de forme commercialisée avec autorisation de mise sur le marché (AMM). De nombreux propriétaires du monde entier ont alors choisi de se fournir ces molécules sur le marché noir dans l'espoir de sauver leur chat atteint par cette maladie fatale.

L'objectif de cette étude est de faire un état des lieux sur l'utilisation des molécules antivirales GC376 et GS-441524 pour le traitement de la PIF en dehors du cadre légal en France. Une enquête a été menée auprès des propriétaires ayant entrepris ce traitement sur leur animal.

La première partie de cette thèse est une synthèse actualisée des données bibliographiques concernant la PIF : étiologie, épidémiologie, pathogénie, signes cliniques, démarche diagnostique, prise en charge thérapeutique et mesures prophylactiques. La deuxième est consacrée à l'enquête menée auprès des propriétaires.



# **PREMIÈRE PARTIE : DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES**

## I. ÉTIOLOGIE

La péritonite infectieuse féline est causée par un coronavirus ayant subi une mutation à partir du coronavirus entérique félin.

### A. CLASSIFICATION ET STRUCTURE DES CORONAVIRUS FÉLINS

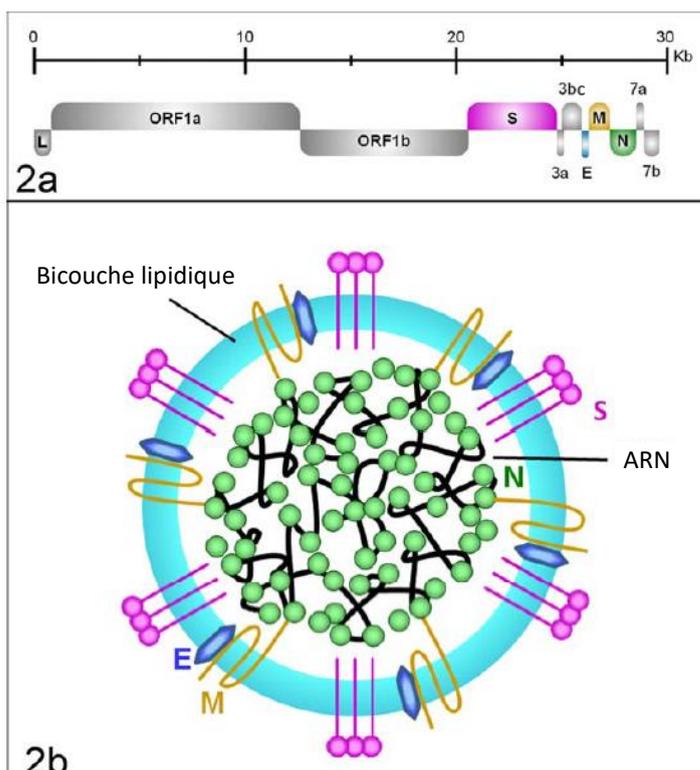
Le **coronavirus félin** (FCoV) est un virus enveloppé à ARN simple brin appartenant à la famille des *Coronaviridae*, genre *Alphacoronavirus*<sup>1</sup>. Son génome de presque 30 000 nucléotides se divise en 11 cadres ouverts de lecture ou ORFs (Open Reading Frames) qui codent pour des protéines structurales, non structurales et accessoires (figure 1)<sup>1</sup>.

Les deux premiers ORFs (ORF1a, ORF1b) codent pour des protéines non structurales impliquées dans la synthèse de l'ARN viral, dont une ARN polymérase. L'ORF1a code également pour des protéases virales, dont la protéase de type 3C<sup>2</sup>.

Le reste du génome code pour cinq protéines accessoires (3a, 3b, 3c, 7a et 7b) et quatre protéines structurales : S (Spike), N (Nucléocapside), M (Membrane) et E (Enveloppe)<sup>1</sup>.

La protéine N est associée à l'ARN et joue un rôle important dans la transcription virale. Les trois autres protéines de structures sont insérées dans la bicouche lipidique de l'enveloppe virale :

- La protéine S, constituée de trois péplomères, confère au virus sa forme de couronne (« corona »). Elle joue un rôle déterminant dans le tropisme cellulaire du virus et dans les réponses immunitaires cellulaires et humorales de l'hôte,
- Les protéines M et E sont associées et jouent un rôle dans la maturation, l'assemblage et le bourgeonnement du virus. De plus, la protéine M par son association avec la protéine N permet la condensation de l'ARN.



*Figure 1 : génome et structure du coronavirus félin (modifié à partir de Kipar, 2014)*

*(a) Organisation du génome du FCoV. Kb : kilobases ; L : séquence d'initiation ; ORF : cadre ouvert de lecture ; S : Spike ; E : enveloppe ; M : membrane ; N : nucléocapside*

*(b) Structure du FCoV. S : protéine Spike ; M : protéine de membrane ; N : protéine de nucléocapside ; E : protéine d'enveloppe*

Les protéines accessoires sont exprimées au cours du cycle viral et leurs fonctions respectives n'ont pas encore été clairement définies. Toutefois, un gène 3c intact semble être nécessaire à la réplication du coronavirus entérique<sup>1</sup>.

Il existe deux classifications du coronavirus félin : l'une sérologique reposant sur la réactivité du virus vis-à-vis d'anticorps dirigés contre la protéine S, l'autre pathogénique s'appuyant sur la différence de virulence des souches. On distingue deux sérotypes du coronavirus félin<sup>1</sup> :

- Sérotype 1 : prédominant, plus fréquemment impliqué lors de PIF
- Sérotype 2 : issu d'une recombinaison entre le sérotype 1 et le coronavirus canin

Cette dernière classification ne rend pas compte de la variabilité dans la pathogénicité du coronavirus félin, puisque les deux sérotypes peuvent être responsables de la PIF. Ainsi, il est plus fréquent de différencier le coronavirus félin selon **deux biotypes** :

- **Coronavirus entérique félin (FECV)** : virus ubiquiste peu ou pas pathogène avec un tropisme pour les entérocytes
- **Virus de la péritonite infectieuse féline (FIPV)** : virus sporadique pathogène avec un tropisme pour les macrophages

Ces deux biotypes ne sont pas différenciables morphologiquement et sérologiquement, ce qui explique notamment la difficulté à diagnostiquer la PIF<sup>1</sup>.

## **B. ORIGINE DU VIRUS DE LA PIF : THÉORIE DE LA MUTATION INTERNE**

La théorie actuelle permettant d'expliquer l'existence de ces deux biotypes est celle de la **mutation interne**<sup>3</sup>. Le coronavirus de la PIF proviendrait d'un FECV ayant muté. Ces mutations confèrent la capacité au FIPV de franchir la barrière intestinale et de se disséminer dans l'organisme *via* les monocytes et les macrophages. A l'heure actuelle, trois gènes semblent être impliqués dans cette modification de biotype<sup>3</sup> :

- Le gène accessoire 3c : il a été montré qu'il est intact chez presque tous les FECVs alors qu'il est muté chez plus de 70% des FIPVs<sup>1</sup>.
- Le gène S : des mutations sur ce gène pourraient expliquer le changement de tropisme entre le FECV et le FIPV.
- Le gène accessoire 7b : il serait impliqué dans la virulence du FIPV plutôt que dans la modification de biotype<sup>3</sup>.

Néanmoins, de nombreuses mutations restent inconnues. Il n'est donc pas encore possible d'expliquer avec précision la transformation d'un biotype vers l'autre.

## **II. ÉPIDÉMIOLOGIE**

### **A. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE**

La PIF touche principalement les chats domestiques mais est aussi retrouvée chez d'autres félidés notamment le guépard<sup>4</sup>. Tout comme le FECV, la répartition du virus de la PIF est mondiale<sup>5</sup>.

#### **1) Prévalence**

Alors que la prévalence de l'infection par le FECV est très élevée et peut atteindre 90% chez les chats vivant en communauté, la PIF ne se déclare que chez 5 à 12% des chats infectés par le FECV<sup>6</sup>.

La prévalence de l'infection par le FECV est très variable selon les populations de chats. Le virus se transmettant par voie féco-orale, la vie en collectivité favorise la transmission du virus. Une étude sérologique a montré une différence de prévalence significative entre les populations de chats vivant seuls et ceux vivant en collectivité, avec des séroprévalences de respectivement 20% et 87%<sup>7</sup>.

L'incidence de la PIF dans les centres hospitaliers vétérinaires universitaires américains était de 0,5% (soit un cas de PIF pour 200 chats admis en consultation) entre 1986 et 1995<sup>8</sup>.

## 2) Facteurs de risque

La PIF est une maladie rencontrée essentiellement chez des populations spécifiques d'animaux. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés.

### ❖ Âge

La PIF touche principalement les chats âgés de **moins de deux ans**<sup>8-11</sup>. Les chatons de moins de six semaines seraient protégés du coronavirus félin par les anticorps maternels<sup>2</sup> et ne développent donc presque jamais la maladie. Les chats adultes d'âge moyen sont beaucoup moins touchés par la maladie. Une augmentation des malades est de nouveau constatée à **partir de 13 ans**, probablement en lien avec une baisse de l'immunité à médiation cellulaire<sup>8</sup>.

### ❖ Sexe

Les chats **mâles** sont davantage représentés dans les cas de PIF que les femelles<sup>8-11</sup>. De plus, les chats **entiers** semblent prédisposés à développer la maladie<sup>8,9,11</sup>.

### ❖ Race

Certains soulignent que les **chats de race pure** semblent plus touchés par la PIF<sup>8,9,11-13</sup>. Parmi ces races pures, certaines paraissent être davantage concernées : Sacré de Birmanie, Abyssin, Bengal, Himalayen, Ragdoll et Rex. A l'inverse d'autres races ne semblent pas présenter un risque plus élevé : Exotic shortair, Burmese, Manx, Persan, Bleu Russe et Siamois<sup>11</sup>. Toutefois, les prédispositions raciales diffèrent selon les publications<sup>9,12,13</sup>. Certaines études ne parviennent pas à identifier de prédisposition chez les chats de race pure<sup>10,14</sup>. Le développement de la maladie serait donc plus probablement lié aux lignées au sein d'une race plutôt qu'à la race elle-même<sup>5</sup>. La répartition des cas de PIF selon les races pourrait également dépendre de la représentation de celles-ci au sein de chaque région ou pays<sup>13</sup>.

Par ailleurs, les chats de race pure étant plus susceptibles d'être élevés en chatterie (collectivité avec forte densité de population et stress), il est difficile d'affirmer avec certitude que la race représente un facteur de risque pour la PIF<sup>11</sup>.

### ❖ Épisode de stress

Suite à un **épisode de stress**, les chats infectés par le FECV seraient plus susceptibles de développer la PIF. Ainsi, un changement d'environnement (adoption), la vie en collectivité (chatterie, refuge) ou une visite chez le vétérinaire (vaccination, castration/stérilisation) peuvent être à l'origine d'un état de stress chez le chat<sup>2</sup>.

### ❖ Infections intercurrentes

Les chats atteints par une **maladie immunosuppressive**, telle que les infections par le virus leucémogène félin (FeLV) ou le virus de l'immunodéficience féline (FIV) sont plus susceptibles de développer la PIF lorsqu'ils sont exposés au FECV<sup>6</sup>.

### ❖ Mode de vie

La **vie en collectivité** (élevage, refuge...) favorise la transmission du FECV par voie féco-orale, notamment lors du partage des litières<sup>6</sup>. Une étude britannique, réalisée sur 2214 chats de refuge, a ainsi montré que les chats vivant en collectivité présentent un risque deux fois plus élevé d'être séropositif que les chats vivant seuls<sup>15</sup>. Ce risque est même multiplié par cinq pour les chats passant plus de 60 jours en refuge. La prévalence de l'infection par le FECV est donc plus élevée dans les lieux de collectivité, et par conséquent le risque de développement d'une PIF est accru.

Par ailleurs, la vie en chatterie peut être une source de stress par la cohabitation avec de nombreux chats, l'introduction de nouveaux chats et les saillies fréquentes<sup>11</sup>.

## B. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

### 1) Transmission et infection

La transmission du coronavirus félin s'effectue par **voie oro-nasale**. Les chats se contaminent essentiellement par des fèces contenant le FECV, notamment *via* le partage de litières, et rarement par la salive, *via* le toilettage, le partage des gamelles ou un contact rapproché<sup>4</sup>. La transmission indirecte par les mains, les vêtements ou les jouets est possible mais rare<sup>4</sup>. De même, la transmission transplacentaire a été décrite mais reste extrêmement rare<sup>2</sup>.

Chez les chatons, l'infection par le FECV se produit le plus souvent à l'âge de cinq à six semaines, lorsque les anticorps maternels commencent à disparaître<sup>2</sup>.

Lorsque le FIPV est administré expérimentalement à des chats sains, il est retrouvé après 24 heures dans les amygdales, la trachée, les poumons et l'intestin grêle<sup>16</sup>. En seulement trois jours, il se multiplie dans les nœuds lymphatiques mésentériques, le caecum et le côlon.

### 2) Excrétion et persistance du virus

Le FECV est principalement excrété dans les matières fécales. En début d'infection, il peut aussi être retrouvé dans la salive, les sécrétions respiratoires et les urines<sup>4</sup>. L'excrétion virale débute durant la semaine suivant l'infection et se poursuit pendant plusieurs semaines ou mois, voire à vie pour certains chats<sup>2</sup>. Ces derniers sont appelés **excréteurs chroniques** et libèrent le virus de manière intermittente ou continue<sup>1</sup>. Ils constituent une source majeure d'infection pour les autres chats<sup>4</sup>.

Il a été remarqué que les chats excréteurs ont une concentration en anticorps significativement plus élevée que ceux qui n'excrètent pas le virus<sup>3</sup>. Les chatons semblent excréter une charge virale plus élevée que les chats adultes<sup>6</sup>.

Contrairement aux chats infectés par le FECV, les **chats atteints de PIF excrètent très peu le FIPV** en raison d'une réplication virale beaucoup moins intense dans les intestins<sup>1</sup>.

Le coronavirus félin peut persister jusqu'à **sept semaines** dans un environnement sec<sup>4</sup>. Toutefois, il est rapidement **inactivé à température ambiante** (24-48h) et est **détruit par la plupart des désinfectants et détergents**<sup>4</sup>.

## III. PATHOGÉNIE

Le site de multiplication principal du FECV est l'épithélium intestinal, en particulier celui de l'intestin grêle<sup>2</sup>. Plus rarement, lors d'inhalation, le virus se multiplie dans l'épithélium de l'appareil respiratoire supérieur<sup>4,17</sup>. La **transformation du biotype FECV en biotype FIPV par mutations génétiques** est déterminant dans le devenir du virus au sein de l'organisme. Le biotype FECV reste essentiellement localisé dans les entérocytes, alors que le biotype FIPV se dissémine dans tout l'organisme avec un tropisme pour les macrophages<sup>3</sup>. Le lieu où s'effectuent ces mutations génétiques n'est pas encore clairement identifié, mais elles sembleraient prendre place dans les monocytes sanguins, à l'intersection entre entérocytes et macrophages<sup>3</sup>.

## 1) FECV

Le FECV de type II infecte les **entérocytes** en se fixant à l'enzyme aminopeptidase-N présente à leur surface<sup>2</sup>. Le récepteur utilisé par le FECV de type I reste quant à lui inconnu<sup>2</sup>. Suite à la réplication du FECV au sein des entérocytes, une virémie transitoire d'une durée d'environ une semaine apparaît<sup>17</sup>. Le FECV est alors retrouvé en faible quantité dans les monocytes sanguins où il est capable de se répliquer<sup>1</sup>.

Bien que l'infection par le FECV soit principalement asymptomatique, elle peut parfois être à l'origine de signes d'**entérite**<sup>2</sup>.

Chez les chats porteurs du FECV, le côlon a été identifié comme un site majeur de persistance du virus<sup>18</sup>. Ainsi, même en l'absence de traces du FECV dans l'intestin grêle, le virus peut se propager à partir du côlon conduisant à un nouvel épisode d'excrétion<sup>18</sup>. Les organes contenant des macrophages résidents ont également été identifiés comme des sites de persistance et pourraient être à l'origine d'épisodes récurrents de virémie. Parmi ces derniers, on retrouve les nœuds lymphatiques mésentériques, le foie (cellules de Kupffer) et les poumons (macrophages alvéolaires interstitiels)<sup>18</sup>.

## 2) FIPV

Le biotype FIPV infecte une population ciblée de cellules : les précurseurs de **monocytes et macrophages** ayant une affinité pour l'**endothélium des capillaires des séreuses** (omentum, plèvre, méninges) **et de l'uvée**<sup>3</sup>. La forte réplication du virus mutant dans le sang est suivie par une activation intense des monocytes infectés, provoquant notamment la libération de cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) et l'expression de molécules d'adhésion (intégrine CD18)<sup>1</sup>. Ces molécules permettent la fixation des monocytes sur les cellules endothéliales des veines de petite et moyenne taille<sup>1</sup>. La libération d'enzymes, telles que la métalloprotéase matricielle 9 (MMP-9), par les monocytes infectés conduit à la destruction du collagène contenu dans la membrane basale des vaisseaux touchés<sup>2</sup>. Les lésions de l'endothélium vasculaire permettent la diapédèse des monocytes qui se différencient ensuite en macrophages, mais aussi le passage de plasma en plus ou moins grande quantité dans le milieu extravasculaire<sup>2</sup>. L'interaction entre les monocytes et les cellules endothéliales des veines des tissus cibles est à l'origine de la lésion classique de la PIF, la **vascularite**<sup>1</sup>. D'autres cytokines joueraient un rôle dans la pathogénie de la PIF, telles que l'interféron gamma qui serait responsable de l'activation locale des macrophages conduisant à une augmentation de l'infection des macrophages et de la réplication virale dans ces cellules<sup>1</sup>.

La réponse immunitaire de l'animal joue également un rôle essentiel dans l'évolution de la maladie<sup>3</sup>. Lors d'infection par le FIPV, la production d'anticorps est souvent forte mais ne permet pas d'éliminer le virus et/ou les cellules infectées<sup>1</sup>. Cet **échappement à l'immunité humorale** s'explique notamment par l'internalisation des protéines virales présentes à la surface des monocytes infectés en présence d'anticorps spécifiques<sup>1</sup>. Ainsi, en l'absence de liaison avec les anticorps, les monocytes infectés échappent à la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps<sup>1</sup>. De plus, par un mécanisme inconnu, le FIPV est également capable d'inhiber la lyse des cellules infectées par cytotoxicité dépendante du complément, même en présence d'antigènes viraux à leur surface<sup>1</sup>.

Par ailleurs, les anticorps, à défaut de contrôler l'infection, semblent même l'aggraver. Premièrement, ils sont responsables d'une réaction d'hypersensibilité de type 3, plus précisément d'un phénomène d'Arthus, à l'origine de la formation de **lésions granulomateuses** dans les petites veinules des tissus cibles<sup>5</sup>. Deuxièmement, chez des chats préalablement immunisés, les anticorps dirigés contre la glycoprotéine S sont à l'origine d'une accélération de la propagation de l'infection appelée *antibody-dependent enhancement* (ADE)<sup>1</sup>. En se fixant au récepteur Fc des monocytes et macrophages, ces anticorps facilitent leur infection par le virus<sup>1</sup>. Cependant, l'importance de ce phénomène lors de maladie spontanée semble relative<sup>2</sup>.

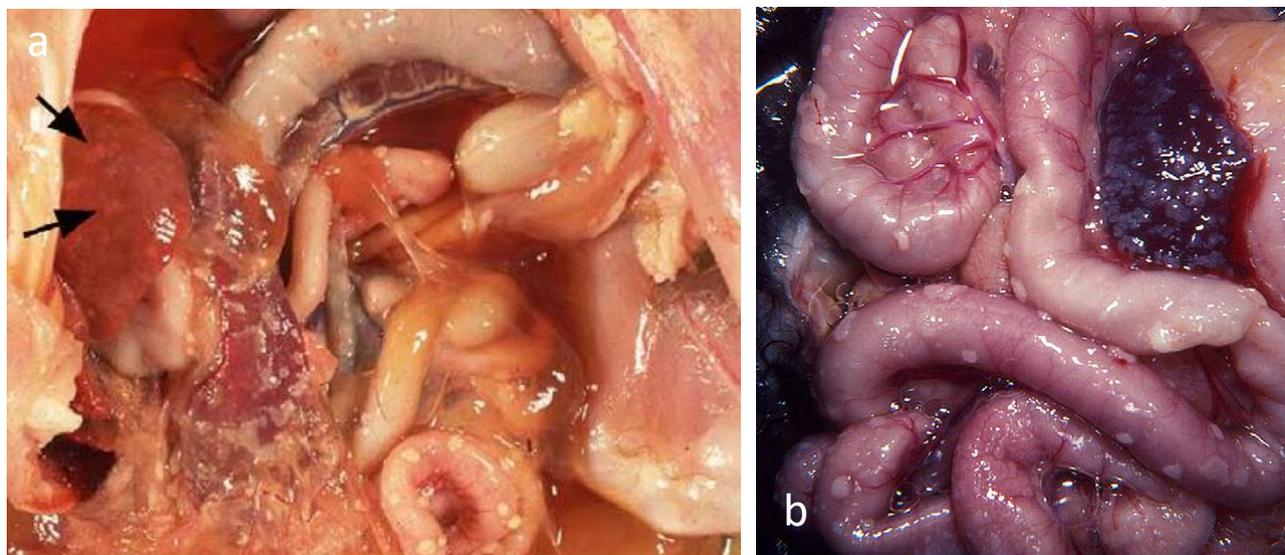
L'**immunité à médiation cellulaire** est qualifiée de **protectrice** puisqu'une réponse précoce et suffisamment forte permet d'enrayer la réplication virale et donc d'empêcher le développement de la maladie<sup>5</sup>. Chez les

chats atteints de PIF, une déplétion marquée des cellules natural killer (NK) et des lymphocytes T régulateurs est notée, à l'origine d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire faible voire inexistante<sup>3</sup>. Dans les tissus lymphatiques présentant des lésions de PIF, la sécrétion de TNF $\alpha$  par les lymphocytes serait à l'origine de leur apoptose et expliquerait la chute des lymphocytes T lors d'infection par le FIPV<sup>1</sup>.

L'existence de deux formes cliniques de la PIF, sèche et humide, s'explique par une différence d'intensité de la réponse immunitaire à médiation cellulaire<sup>5</sup>. Toutefois, bien que ces deux formes soient décrites séparément, elles s'inscrivent dans la **continuité** l'une de l'autre et peuvent même être présentes simultanément (**forme mixte**)<sup>3</sup>. Des études réalisées chez des chats naturellement et expérimentalement infectés ont montré que la forme sèche est souvent précédée d'un bref épisode de forme humide<sup>5</sup>. De même, dans les derniers stades de la forme sèche, l'effondrement du système immunitaire peut être à l'origine d'une évolution vers une forme humide<sup>5</sup>.

#### a) Forme humide

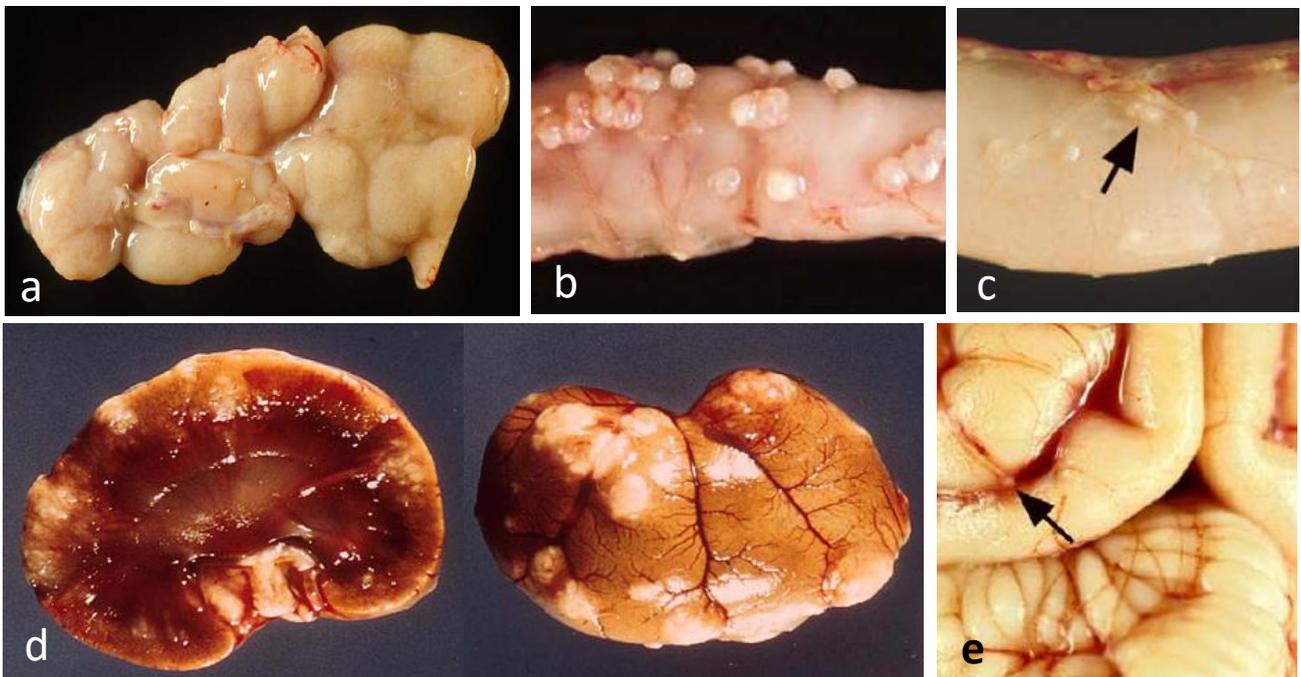
La forme humide de la PIF survient en cas de **forte immunité humorale et d'immunité cellulaire très faible ou absente**<sup>5</sup>. La présence de complexes immuns provoque l'activation de la cascade du complément et induit une réaction inflammatoire intense, incluant une nécrose de l'endothélium et une infiltration par des granulocytes produisant des **lésions pyogranulomateuses péri-vasculaires** (figure 2)<sup>19</sup>. Les pyogranulomes sont formés d'une accumulation de macrophages fortement chargés en virus, de granulocytes neutrophiles, de lymphocytes et parfois de plasmocytes autour des veinules des tissus infectés<sup>3</sup>. Ils sont très souvent associés à la formation d'œdèmes et à la **fuite vers les espaces intercellulaires de liquides** riches en protéines plasmatiques, en produits de dégradation de l'hémoglobine, en protéines inflammatoires et en facteurs de coagulation<sup>3</sup>. Les facteurs responsables de ces effusions n'ont pas tous été identifiés. Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), produit par les monocytes et macrophages infectés, semble augmenter la perméabilité vasculaire<sup>1</sup>. D'autres facteurs produits par les macrophages infectés contribuent au développement des lésions pyogranulomateuses en augmentant la survie des granulocytes neutrophiles, tels que le TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor*), le GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) et le G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*)<sup>1</sup>.



**Figure 2 :** viscères abdominaux de chats présentant une forme humide de la péritonite infectieuse féline  
(a) Péritonite granulomateuse et sérofibrineuse associée à de l'ascite et lésions granulomateuses hépatiques (flèches) (Kipar, 2014)  
(b) Multiples plaques fibrineuses coalescentes sur la séreuse des intestins et du foie correspondant à des pyogranulomes (Pedersen, 2009)

## b) Forme sèche

La forme sèche de la PIF se rencontre chez les chats développant une **forte immunité humorale et une immunité cellulaire faible à modérée**, qui circonscrit les macrophages infectés dans certains foyers<sup>5</sup>. Cette forme se caractérise par des **granulomes plus « classiques »** que la forme humide. Ils contiennent des petits foyers de macrophages peu ou pas chargés en virus, qui sont entourés par de très nombreux lymphocytes et plasmocytes<sup>5</sup>. De plus, contrairement aux pyogranulomes de la forme humide, les lésions granulomateuses de la forme sèche sont beaucoup moins nombreuses et étendues, et ont tendance à **infiltrer le parenchyme des organes** infectés (figure 3)<sup>5</sup>. Parmi ces organes, le **système nerveux central** et/ou les **yeux** sont touchés dans 60% des cas et les **organes abdominaux** (reins, nœuds lymphatiques mésentériques et hépatiques, foie, intestins, etc.) sont impliqués dans 40% des cas<sup>5</sup>. Par ailleurs, étant donné qu'une immunité cellulaire modérée est présente, l'infection est davantage contrôlée et les effets négatifs de la réponse humorale sont atténués, avec notamment peu voire pas d'épanchement<sup>5</sup>. Toutefois, le virus et les cellules infectées sont moins facilement éliminés dans les yeux et le système nerveux central, où la barrière hémato-encéphalique représente un obstacle au passage des cellules de l'immunité<sup>5</sup>. Cela explique donc que les atteintes nerveuse et oculaire soient prédominantes dans la forme sèche de la PIF<sup>5</sup>.



**Figure 3 :** lésions macroscopiques de la forme sèche de la péritonite infectieuse féline

(a) Adénomégalie d'un nœud lymphatique mésentérique en raison de l'inflammation granulomateuse (Kipar, 2014)

(b) Jéjunum présentant de multiples granulomes sur la séreuse (Kipar, 2014)

(c) Jéjunum avec de multiples petits granulomes qui suivent le trajet des veines (phlébite et/ou périphlébite ; flèche) (Kipar, 2014)

(d) Rein présentant de nombreux granulomes s'étendant de la capsule rénale au parenchyme rénal (Pedersen, 2009)

(e) Encéphale avec une phlébite et périphlébite granulomateuses multifocales d'une veine leptoméningée (flèche) (Kipar, 2014)

## **IV. SIGNES CLINIQUES**

### **A. INFECTION PAR LE FECV**

L'infection par le FECV est le plus **souvent asymptomatique** ou à l'origine de **signes cliniques digestifs transitoires et d'intensité légère**, comme de la diarrhée ou des vomissements<sup>4</sup>. Les chatons développent plus fréquemment de la diarrhée et peuvent présenter un retard de croissance<sup>4</sup>. Plus rarement, le virus peut être responsable de diarrhée ou vomissements plus intenses associés à de l'amaigrissement, pouvant persister durant plusieurs mois<sup>4</sup>.

## B. INFECTION PAR LE FIPV

Lors d'infection expérimentale par le FIPV, la période d'incubation est de deux à 14 jours pour la forme humide et de plusieurs semaines pour la forme sèche<sup>1</sup>. Dans les conditions naturelles, la durée de cette période d'incubation est inconnue mais l'infection pourrait évoluer de façon subclinique pendant plusieurs mois voire années avant que la maladie ne se manifeste<sup>5</sup>.

Les **premiers signes cliniques** sont **peu spécifiques** et sont similaires dans les deux formes de la PIF : anorexie, abattement, amaigrissement, retard de croissance, fièvre fluctuante modérée ne rétrocedant à aucun traitement<sup>2</sup>.

Selon les lésions présentes, la maladie peut prendre deux formes cliniques<sup>2</sup> :

- une forme exsudative ou humide associée à une vascularite
- une forme non exsudative ou sèche associée à des granulomes

Une forme mixte qui associe les signes cliniques des deux formes précédentes est également rencontrée<sup>4</sup>.

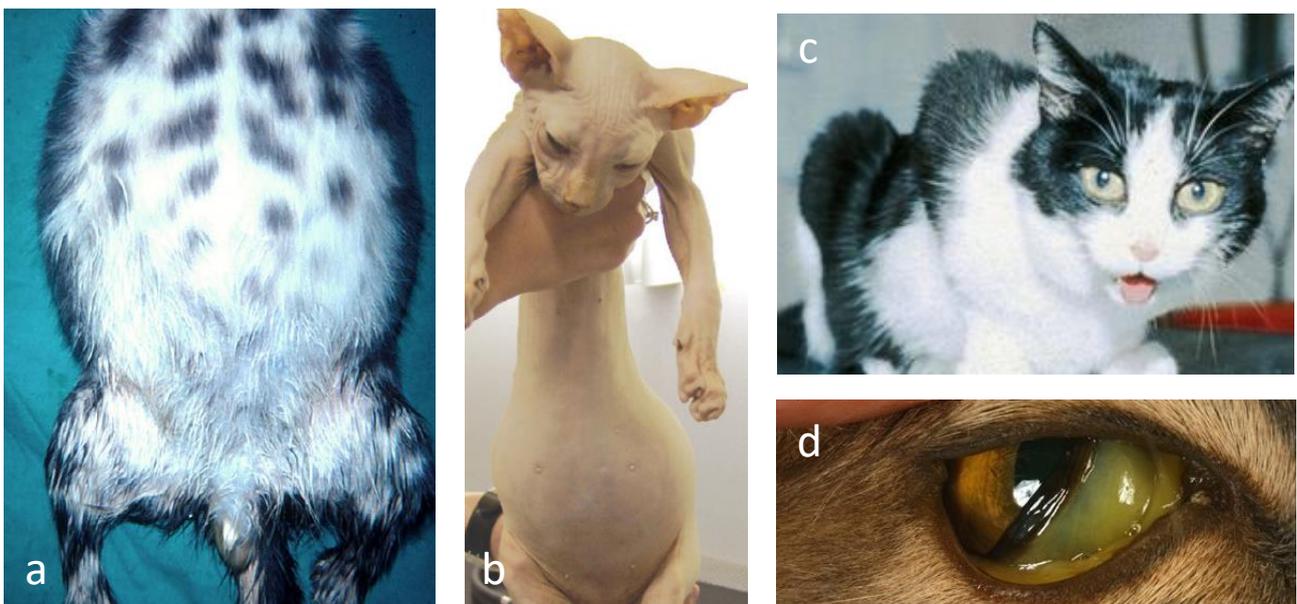
L'évolution clinique de la PIF, c'est-à-dire la durée entre le début des symptômes et le décès de l'animal, est habituellement assez brève pour la forme humide, alors qu'elle peut perdurer pendant plusieurs semaines à mois pour la forme sèche<sup>1</sup>.

### 1) Forme humide

La forme humide se caractérise principalement par la présence d'**épanchement(s)**, le plus souvent dans la cavité abdominale<sup>2</sup>. Les signes cliniques observés varient selon la localisation des épanchements (figure 4)<sup>2,20</sup>:

- distension abdominale avec signe du flot lors d'ascite
- dyspnée lors d'épanchements pleural ou péricardique
- distension scrotale (rare) consécutive à l'inflammation de la tunique vaginale des testicules et à l'épanchement associé chez les chats mâles entiers

La forme humide est par ailleurs davantage associée à de la fièvre ( $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ ) que la forme sèche<sup>10</sup> et peut parfois être associée à un ictère (figure 4)<sup>2</sup>.



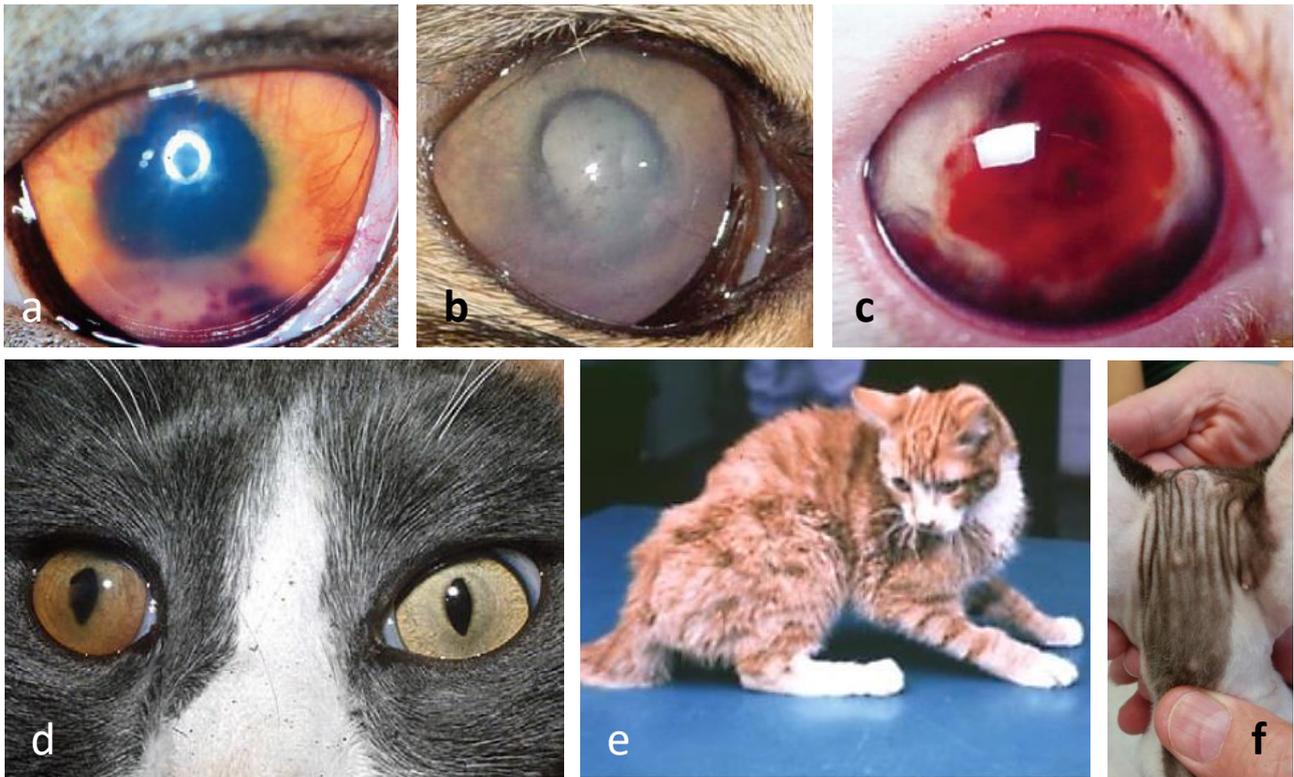
**Figure 4 :** présentation clinique de la forme humide de la péritonite infectieuse féline  
(a) Distensions abdominale et scrotale marquées chez un chaton (Pedersen, 2009)  
(b) Distension abdominale marquée chez un chat de race Sphinx (Tasker, 2021)  
(c) Dyspnée et respiration gueule ouverte chez un chat de 16 ans (Hartmann, 2016)  
(d) Ictère (Tasker, 2021)

## 2) Forme sèche

La forme sèche évolue sur une modalité **plus chronique que la forme humide**. Parfois, seuls les signes cliniques non spécifiques évoqués précédemment sont présents, rendant le diagnostic de cette forme plus difficile<sup>2</sup>. Les symptômes plus spécifiques observés dépendent de l'extension des lésions granulomateuses et des organes atteints, d'où la diversité des tableaux cliniques observés (figure 5)<sup>2,5</sup> :

- système nerveux central (SNC) : ataxie, parésie postérieure, paralysie, hyperesthésie, nystagmus, crises convulsives, modifications comportementales, déficit des nerfs crâniens, syndrome vestibulaire, etc.
- yeux : uvéite antérieure ou postérieure (perte brutale de la vue, modification de la couleur de l'iris, précipités kératiques sur la cornée, dyscorie ou anisocorie, hyphéma, bombement de l'iris, etc.) et chorioretinite (manchons périvasculaires, œdème et décollement rétiniens, etc.)
- organes abdominaux : masse abdominale (adénomégalie, néphromégalie, etc.), diarrhée, vomissements, constipation, ictère, etc.
- peau (rare) : multiples papules ou nodules, syndrome de fragilité cutanée, etc.

Bien que de nombreux organes puissent être touchés lors de forme sèche, les **atteintes nerveuse et oculaire sont prédominantes** et fréquemment associées<sup>5</sup>. La PIF représente d'ailleurs la cause la plus commune d'uvéite d'après l'étude de Jinks *et al.* de 2016 avec 15,8% sur 120 cas<sup>21</sup>. De même, d'après l'étude de Bradshaw *et al.* de 2004, la PIF est incriminée chez plus de la moitié des chats présentés pour une atteinte inflammatoire du SNC<sup>22</sup>.



**Figure 5 :** présentation clinique de la forme sèche de la péritonite infectieuse féline

- (a) Uvéite antérieure (Tasker, 2021)
- (b) Uvéite antérieure avec précipités kératiques (Tasker 2021)
- (c) Hyphéma (Tasker, 2021)
- (d) Uvéite de l'œil droit avec modification de la couleur de l'iris et dyscorie (Pedersen, 2009)
- (e) Ataxie (augmentation du polygone de sustentation) et léthargie (Tasker, 2021)
- (f) Multiples papules en arrière de la tête (Redford, 2019)

## V. DIAGNOSTIC DE LA PÉRITONITE INFECTIEUSE FÉLINE

Le diagnostic *ante-mortem* non invasif de la PIF est souvent **difficile à établir**, en particulier pour la forme sèche de la maladie<sup>1</sup>. En première intention, certains éléments épidémiologiques et cliniques renforcent l'hypothèse de PIF<sup>2</sup>. Le diagnostic de certitude ne peut en toute rigueur être obtenu que par une analyse histopathologique (technique de référence, incluant une technique d'immunohistochimie) qui peut être réalisée *ante-mortem* (invasive) ou *post-mortem*<sup>2</sup>. Toutefois, en combinant les commémoratifs, les signes cliniques et les résultats d'examens complémentaires choisis, un **diagnostic de confiance** peut être établi<sup>1</sup>.

### A. SUSPENSION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE

#### 1) Apport des commémoratifs

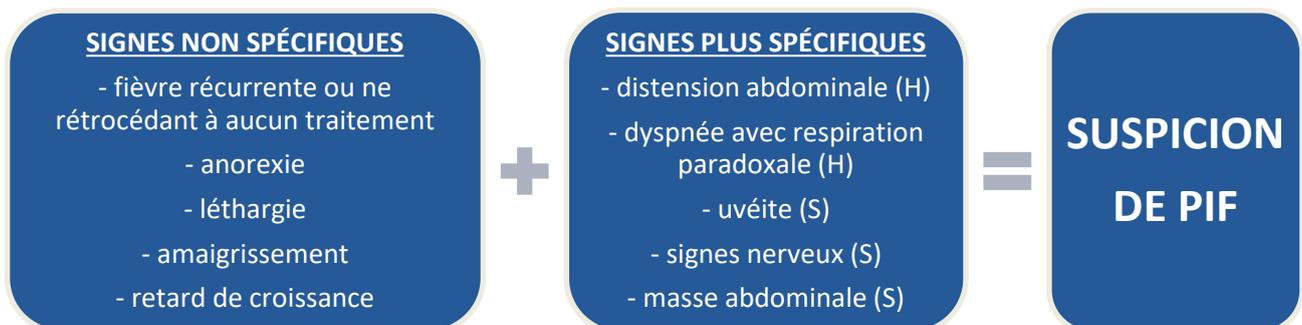
Les commémoratifs représentent des éléments clés du diagnostic de la PIF et permettent de la classer comme une hypothèse plus ou moins probable (tableau I).

*Tableau I* : éléments épidémiologiques renforçant une suspicion clinique de PIF

Âge	Jeune chat (< 2 ans) et chat âgé (> 13 ans)
Sexe	Mâle > Femelle
Statut sexuel	Entier > Stérilisé
Race	Race pure > Européen/croisement (ex : Sacré de Birmanie, Abyssin, Bengal, Himalayen, Ragdoll, Rex)
Épisode de stress récent	Adoption, visite vétérinaire (vaccination, stérilisation/castration), vie en collectivité
Mode de vie	Vie en collectivité (actuelle ou antérieure) : refuge, élevage, animalerie, pension, exposition féline
Infections immunosuppressives	FeLV, FIV

#### 2) Signes cliniques évocateurs et diagnostic différentiel

Comme évoqué précédemment, de nombreux signes cliniques associés à la PIF sont peu spécifiques, mais combinés avec des signes plus évocateurs forment un tableau clinique pouvant amener à suspecter la PIF et orienter le choix des examens complémentaires (figure 6).



*Figure 6* : signes cliniques évocateurs de la PIF (H : forme humide, S : forme sèche)

La suspicion de PIF est d'autant plus forte que les éléments épidémiologiques et le tableau clinique sont compatibles avec la maladie. Toutefois, en l'absence d'élément clinique pathognomonique, il convient d'établir un diagnostic différentiel suffisamment étendu. Selon les hypothèses retenues, il est ensuite possible de déterminer les examens complémentaires à réaliser.

## B. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### 1) Analyses sanguines

Toutes les anomalies biologiques des paramètres sanguins observées lors de PIF sont non spécifiques, mais permettent de corroborer le diagnostic.

#### a) Hématologie

Les principales modifications hématologiques observées lors de PIF sont une **lymphopénie** (surtout lors de forme humide), une **neutrophilie** avec un virage à gauche (nombreuses formes jeunes de granulocytes neutrophiles) et une **anémie** légère à modérée hypogénérative caractérisée comme normochrome et normocytaire (anémie associée aux maladies chroniques)<sup>2,23</sup>. Une **microcytose** peut également être présente avec ou sans anémie concomitante<sup>24</sup>. Une diminution du nombre de globules rouges a été établi comme un facteur pronostique négatif<sup>14</sup>.

#### b) Biochimie et électrophorèse des protéines sériques

Certaines modifications biochimiques sont particulièrement intéressantes pour le diagnostic de la PIF. Une **hyperglobulinémie** est presque toujours observée (environ 90% des cas dans l'étude de Riemer *et al.* de 2016<sup>10</sup>) sans être toujours associée à une hyperprotéïnémie<sup>2</sup>. Une **hypoalbuminémie** concomitante est souvent présente<sup>2</sup>. Le **rapport albumine/globuline (A/G)** possède une plus haute valeur diagnostique que la protéïnémie, la globulinémie ou l'albuminémie considérées isolément<sup>2</sup>. Plusieurs valeurs seuils ont été suggérées, mais il semble qu'un rapport A/G inférieur à 0,4 est très indicateur d'une PIF alors qu'un rapport A/G supérieur à 0,8 rend l'hypothèse de PIF très peu probable<sup>2</sup>. L'étude de Jeffery *et al.* de 2012, bien que portant sur une population de chats avec une faible prévalence de PIF (4%), semble montrer que le rapport A/G permet surtout d'exclure l'hypothèse de PIF<sup>25</sup>. La valeur prédictive négative est de 100% et 99% pour des rapports A/G respectivement supérieurs à 0,8 et 0,6, alors que la valeur prédictive positive est très faible lorsque le rapport est inférieur à 0,6<sup>1</sup>.

Une électrophorèse des protéines sériques montre classiquement une augmentation des **gamma-globulines**, représentée par un pic le plus souvent polyclonal, ainsi qu'une augmentation des **alpha 2-globulines** (figure 7)<sup>2</sup>. Il semblerait que les alpha 2-globulines soient davantage augmentées que les  $\gamma$ -globulines lors de diagnostic précoce<sup>24</sup>.

Le dosage de l' **$\alpha$ 1-glycoprotéine acide (AGP)**, protéine positive de la phase aiguë de l'inflammation, peut s'avérer intéressant pour le diagnostic d'une PIF<sup>2</sup>. Une augmentation modérée de l'AGP (>1,5 mg/ml) est souvent rapportée chez les chats atteints de PIF<sup>26</sup>. Une augmentation marquée de l'AGP (>3 mg/ml) peut constituer un argument en faveur d'une PIF chez des chats dont la probabilité pré-test est faible

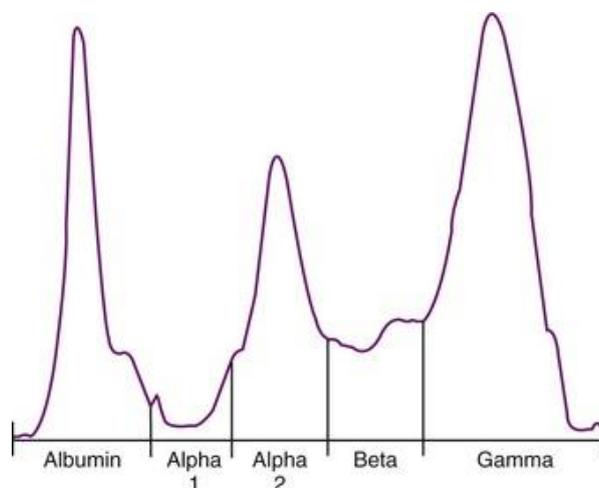


Figure 7 : électrophorèse des protéines sériques chez un chat atteint de PIF montrant des pics en  $\alpha$ 2-globuline et en  $\gamma$ -globuline (Hartmann, 2016)

(épidémiologie et signes cliniques peu typiques de la maladie) alors qu'en cas de probabilité pré-test élevée, une augmentation modérée de l'AGP suffit à accroître le degré de suspicion<sup>27</sup>. Toutefois, l'augmentation de cette protéine n'est pas spécifique de la PIF puisqu'elle peut être rencontrée chez des chats asymptomatiques porteurs du FECV ou lors d'autres maladies telles que le lymphome<sup>1</sup>.

Une **hyperbilirubinémie** est fréquemment rencontrée (dans 21 à 63% des cas selon les études), en particulier lors de forme humide, sans être toujours associée à une élévation de l'activité des enzymes hépatiques (ALAT, PAL, GGT)<sup>24</sup>. Les modifications des autres variables biochimiques (enzymes hépatiques, urée, créatinine...) s'expliquent principalement par les lésions organiques provoquées par la PIF<sup>1</sup>.

## 2) Imagerie

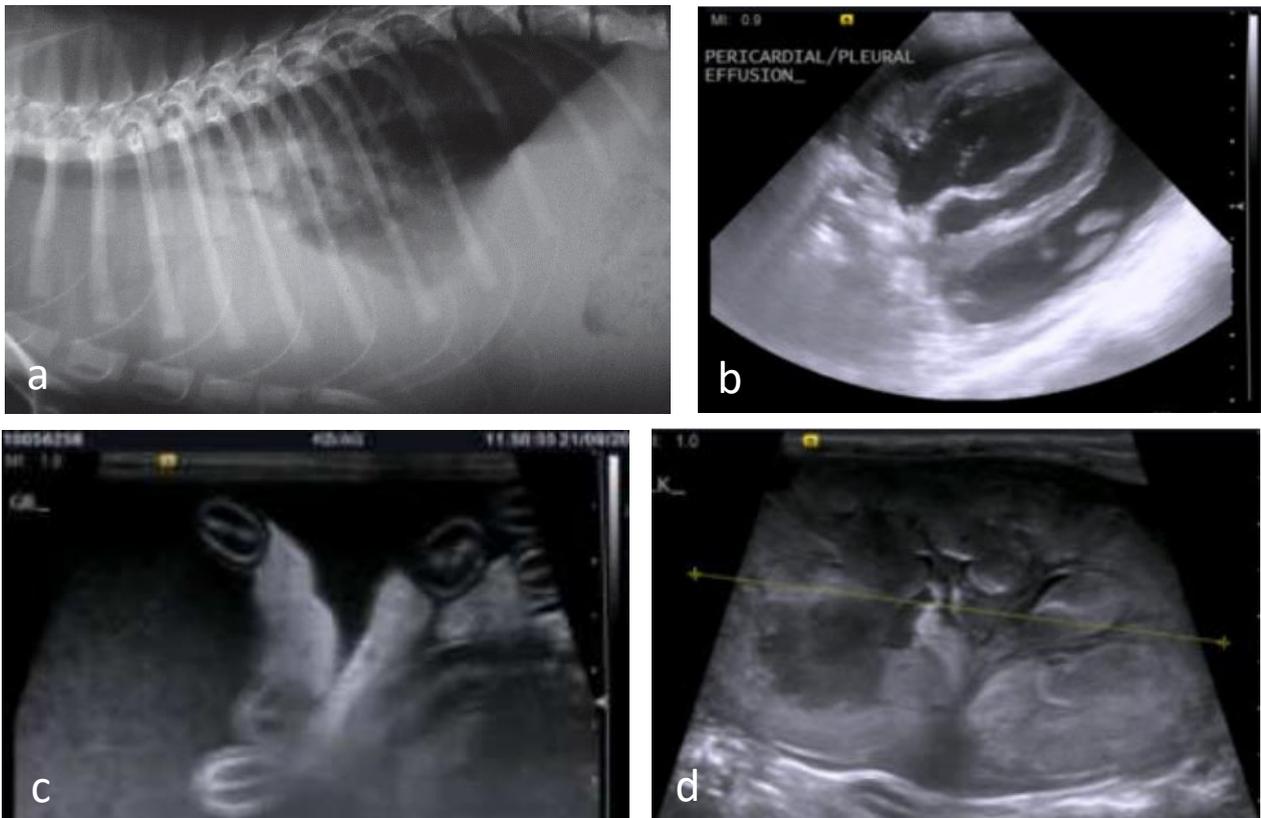
### a) Radiographie et échographie

Facilement accessibles en routine, la radiographie et l'échographie sont des examens d'imagerie médicale fréquemment employés.

La **radiographie** est surtout indiquée lors d'atteinte pulmonaire. Les principales anomalies pouvant être observées sont un **épanchement pleural** et une pneumonie causée par le FIPV (figure 8)<sup>2</sup>. Une cardiomégalie globale peut aussi être mise en évidence lors d'épanchement péricardique.

L'**échographie** est employée à deux fins<sup>2</sup> :

- **identification des lésions** : épanchement péricardique et/ou abdominal, organomégalie (nœuds lymphatiques, reins, foie, rate), modification de l'échogénicité de divers organes (foie, rate, reins) (figure 8),
- réalisation de **prélèvements échoguidés** : ponction du liquide d'épanchement, cytoponction ou biopsie d'organes.



**Figure 8** : utilisation de la radiographie et de l'échographie dans le diagnostic de PIF (Tasker, 2021)

(a) Épanchement pleural (radiographie thoracique, vue latérale droite)

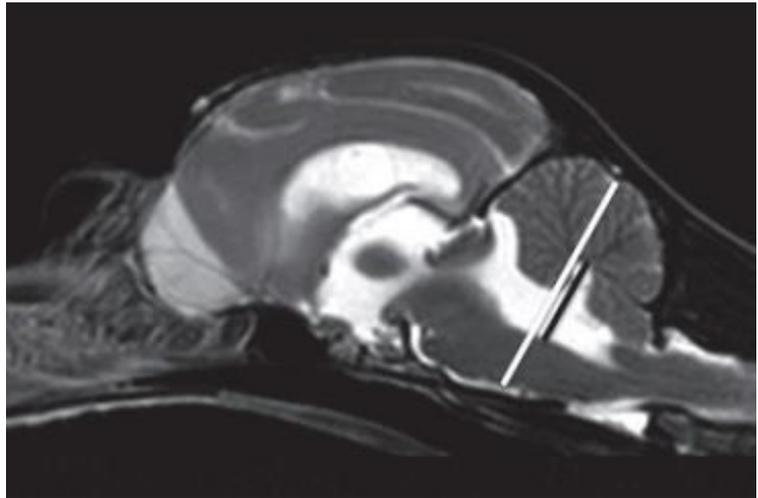
(b) Épanchement péricardique (échographie cardiaque)

(c) Épanchement abdominal (échographie abdominale)

(d) Néphromégalie avec perte de la structure rénale (échographie abdominale)

## b) IRM du système nerveux central

Lors de **signes nerveux** localisés au SNC, la réalisation d'une **IRM de l'encéphale et/ou de la moelle épinière** peut se révéler particulièrement pertinente pour identifier des anomalies évocatrices de PIF. Les principales modifications intracrâniennes observées sont les suivantes : une ventriculomégalie (notamment du 4<sup>ème</sup> ventricule à l'origine d'une compression du cervelet et du tronc cérébral), une hernie du cervelet au sein du foramen magnum, une syringomyélie et une augmentation marquée du contraste des méninges et de l'épendyme (figure 9)<sup>28</sup>. Une administration de produit de contraste est indispensable lors de suspicion de PIF car chez certains chats, la seule anomalie détectée est une augmentation de la prise de contraste méningée<sup>28</sup>. Le scanner est peu pertinent dans l'exploration diagnostique d'une suspicion de PIF, en raison d'une moins bonne sensibilité à détecter les lésions parenchymateuses cérébrales et médullaires<sup>2</sup>.



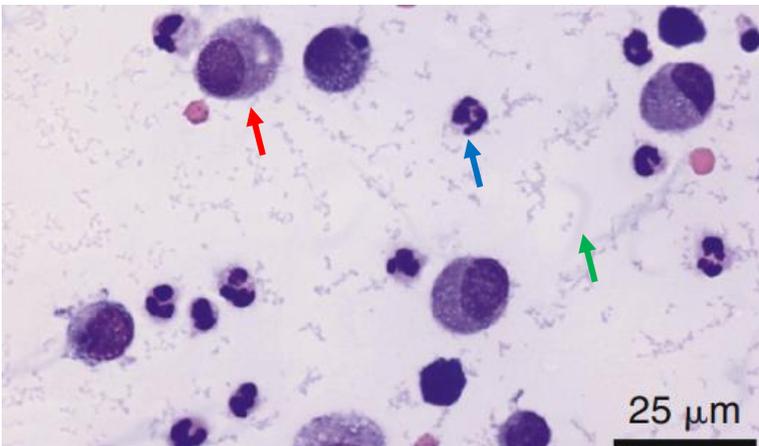
*Figure 9* : utilisation de l'IRM dans le diagnostic de PIF (Crawford, 2017)  
Image d'IRM (pondération T2W, coupe sagittale) de la tête d'un chat atteint de PIF sèche neurologique : ventriculomégalie, hernie du cervelet au sein du foramen magnum, compression du cervelet et du tronc cérébral par le 4<sup>ème</sup> ventricule dilaté

## 3) Analyse des fluides corporels

### a) Épanchements

Le liquide d'épanchement est généralement limpide, visqueux et de couleur **jaune citrin** (figure 10)<sup>2</sup>. Il se caractérise par une concentration élevée en protéines (> 35 g/l) mais une faible cellularité (< 5000 cellules/ml)<sup>1</sup>. Il est souvent considéré comme un **exsudat aseptique**, bien que sa faible cellularité le classe plutôt comme un transsudat modifié<sup>29</sup>.

A l'examen cytologique, cet épanchement se caractérise par une **inflammation pyogranulomateuse** avec des granulocytes neutrophiles non-dégénérés, des macrophages et quelques lymphocytes (figure 11)<sup>2</sup>. De plus, un fond de lame est toujours observé et résulte de la forte teneur en protéines<sup>29</sup>. Des amas et brins de fibrine peuvent également être observés<sup>29</sup>.



*Figure 10* : liquide d'épanchement abdominal caractéristique de la PIF (Tasker, 2021)

*Figure 11* : aspect microscopique d'un liquide d'épanchement abdominal de PIF (Raskin, 2010)  
Macrophages (flèche rouge) et granulocytes neutrophiles non-dégénérés (flèche bleue).  
Le fond de lame est recouvert par une trame protéique basophile et granuleuse ainsi que des brins de fibrine (flèche verte)

Si l'examen cytologique révèle la présence de granulocytes neutrophiles dégénérés contenant des bactéries, de cellules néoplasiques ou une population lymphocytaire marquée, la PIF est très peu probable<sup>2</sup>.

Dans le liquide d'épanchement, le rapport A/G est faible. Un rapport inférieur à 0,4 renforce l'hypothèse de PIF (haute valeur prédictive positive), alors qu'un rapport supérieur à 0,8 permet quasiment d'exclure une PIF (haute valeur prédictive négative)<sup>1</sup>.

Le **test de Rivalta** permet de rapidement distinguer un transsudat d'un exsudat<sup>2</sup>. Un résultat positif (signant un exsudat) n'est en revanche pas spécifique de la PIF<sup>2</sup>. Parmi les maladies s'accompagnant d'un test de Rivalta positif, on retrouve principalement les péritonites septiques et les lymphomes<sup>24</sup>. La réalisation d'un examen cytologique reste donc indispensable<sup>24</sup>. Dans une étude portant sur des chats présentant un épanchement et pour lesquels 34,6% étaient atteints de PIF, le test de Rivalta a montré une sensibilité de 91,3% et une spécificité de 65,5%<sup>30</sup>. Avec des valeurs prédictives positive et négative de respectivement 58,4% et 93,4%, ce test permet surtout d'exclure une hypothèse de PIF<sup>30</sup>. Malgré une interprétation subjective et parfois difficile, le test de Rivalta reste intéressant dans le diagnostic de la PIF par sa simplicité de réalisation et son faible coût.

### TEST DE RIVALTA<sup>34</sup>

Le test consiste à faire tomber une goutte de liquide d'épanchement dans une solution à base d'acide acétique.

Pour préparer cette solution, il suffit de mélanger 8 ml d'eau distillée et une goutte d'acide acétique 98-100% (vinaigre blanc possible).

Résultat :

- Positif (figure 12): la goutte reste attachée à la surface du liquide, conserve sa forme ou tombe lentement au fond du tube
- Négatif : la goutte disparaît et la solution reste limpide

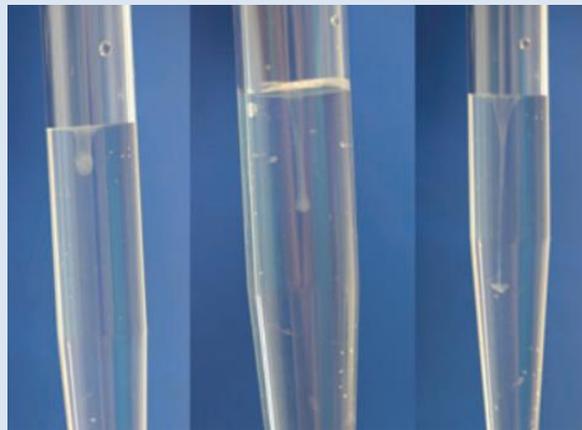


Figure 12 : test de Rivalta positif (Fischer, 2012)

La goutte reste attachée à la surface et tombe lentement au fond du tube (après 1s, 3s et 7s)

#### b) Liquide cérebrospinal

Lors de signes nerveux, la ponction de liquide cérebrospinal (LCS) peut se révéler particulièrement pertinente. Toutefois, la ponction par voie cisternale (« haute ») doit être réalisée avec précaution en raison du risque élevé de hernie cérébrale<sup>2</sup>. Un examen d'imagerie en coupes (IRM en particulier) est donc recommandé avant toute ponction de LCS<sup>2</sup>.

L'analyse du LCS peut montrer une concentration élevée en protéines : > 0.3 g/l (voie cisternale ou « haute ») ou > 0,46 g/l (voie lombaire ou « basse »)<sup>2</sup>. De plus, une augmentation de la cellularité est souvent observée (> 8 cellules/ $\mu$ l)<sup>2</sup>. L'examen cytologique révèle une pléocytose neutrophilique en début de maladie, qui devient ensuite mixte avec apparition de cellules mononucléées (macrophages, lymphocytes) (figure 13)<sup>29</sup>.

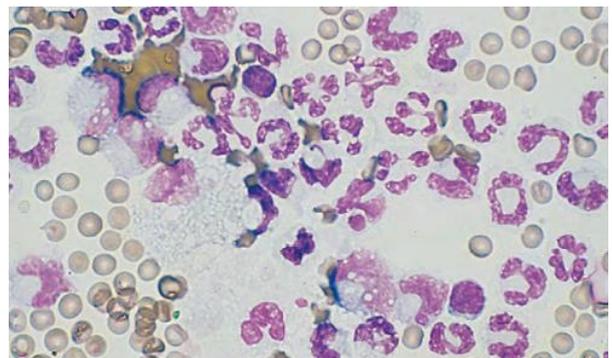


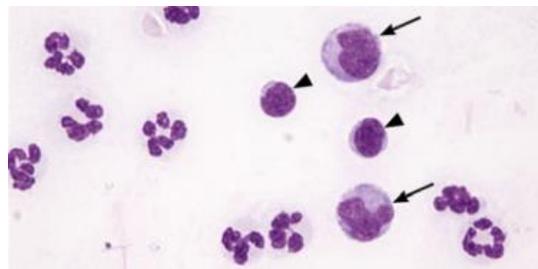
Figure 13 : aspect microscopique du LCS d'un chat atteint de PIF : pléocytose mixte à prédominance neutrophilique (Raskin, 2010)

Toutefois, ces caractéristiques cytologiques sont retrouvées avec de nombreuses maladies infectieuses du SNC<sup>31</sup>. Il est important de noter que des modifications du LCS ne sont pas toujours présentes lors d'une forme nerveuse de PIF<sup>2</sup>.

#### c) Humeur aqueuse

La ponction d'humeur aqueuse est intéressante lors de signes oculaires, notamment en présence d'une uvéite. En cas de PIF, l'examen cytologique de l'humeur aqueuse se caractérise par une inflammation pyogranulomateuse avec une prédominance de granulocytes neutrophiles non dégénérés, quelques macrophages et de rares lymphocytes (figure 14)<sup>32</sup>. La forte teneur en protéines de l'humeur aqueuse se manifeste par une coloration du fond de lame.

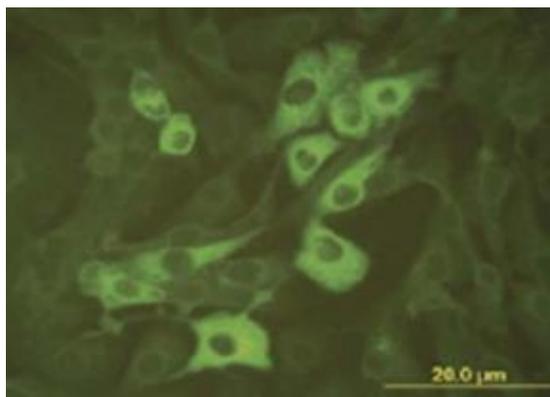
Les caractéristiques cytologiques de l'humeur aqueuse permettent de renforcer une hypothèse de PIF mais ne sont pas pathognomoniques<sup>32</sup>.



*Figure 14* : aspect microscopique de l'humeur aqueuse d'un chat atteint de PIF (Wiggans, 2014).  
Nombreux granulocytes neutrophiles non dégénérés, quelques macrophages (flèche) et lymphocytes (têtes de flèche)

### 4) Mise en évidence indirecte du coronavirus : sérologie

Les tests sérologiques dépistent les **anticorps dirigés contre le coronavirus félin, sans distinction entre les biotypes FECV et FIPV<sup>23</sup>**. Les techniques de détection utilisées sont l'immunofluorescence indirecte, la méthode immuno-enzymatique ELISA ou l'immunochromatographie (tableau II)<sup>24</sup>. Ces tests utilisent le coronavirus félin ou le coronavirus de la gastro-entérite transmissible (TGEV) du porc comme source d'antigène (figure 15)<sup>2</sup>. Les anticorps sont détectables environ 10 à 28 jours après l'infection<sup>2</sup>. Ils peuvent être recherchés dans le sérum mais aussi dans le liquide d'épanchement, ou dans le LCS. Bien que la présence d'anticorps ne permette pas de diagnostiquer une PIF avec certitude, le titre en anticorps peut renforcer une suspicion clinique<sup>23</sup>. En effet, peu de chats sains présentent un titre supérieur à 1/1600 (par immunofluorescence). Un titre supérieur à 1/3200 est très évocateur de la PIF<sup>23</sup>.



*Figure 15* : mise en évidence d'anticorps sériques anti-coronavirus félin par immunofluorescence indirecte sur cellules de porc infectées par le TGEV (Le Poder, 2005)

Toutefois, l'existence de chats malades présentant un faible titre en anticorps rend difficile l'interprétation de la sérologie<sup>23</sup>. L'utilité de cet examen dans le diagnostic de la PIF reste donc discutée, principalement en raison de l'impossibilité de distinguer les réponses induites par le FIPV et par le FECV<sup>2</sup>. La sérologie est toutefois un outil utile lors de la mise en place de mesures prophylactiques, notamment dans les collectivités. Un titre élevé en anticorps (> 1/1400 par immunofluorescence) est souvent corrélé à une excrétion fécale du virus chez les individus porteurs sains<sup>23</sup>.

Tableau II : récapitulatif des tests sérologiques disponibles pour la mise en évidence d'un contact avec le coronavirus (Addie, 2015)<sup>33</sup>

Technique	Modalité de réalisation	Type	Nom déposé	Sensibilité Spécificité
<b>Immunochromatographie</b>	Test rapide	Qualitatif	Speed F-Corona (Virbac®)	92,4% 100%
<b>ELISA</b>	Test rapide	Qualitatif	FCoV Immunocomb (Biogal®)	100% 100%
<b>Immunofluorescence indirecte</b>	Laboratoire	Quantitative	/	96,1-100% 83,3-100%

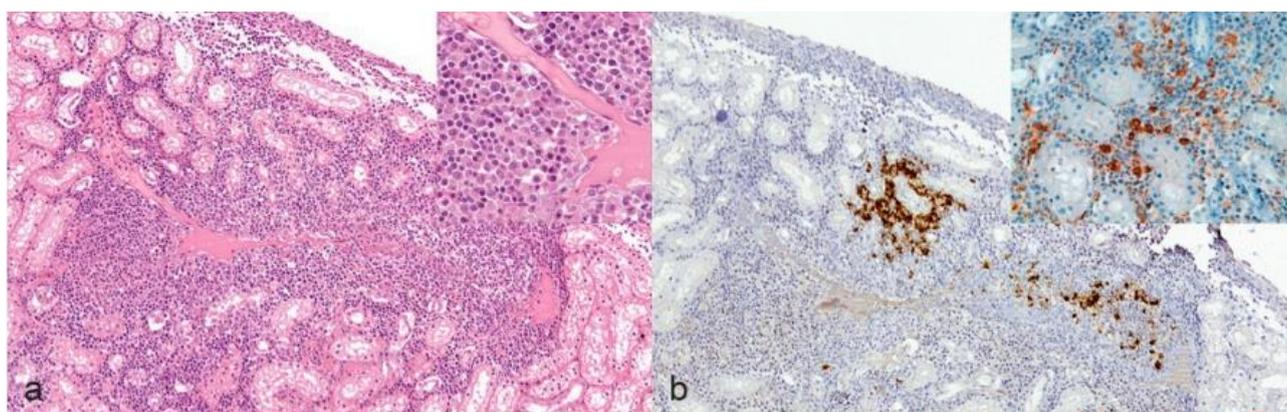
## 5) Mise en évidence directe du coronavirus

### a) Histopathologie et immunomarquage des antigènes du coronavirus félin

Le **diagnostic de certitude** de la PIF (*gold standard*) repose sur l'**analyse histopathologique des lésions associée à un immunomarquage des antigènes du coronavirus félin** au sein des macrophages<sup>2</sup>. Le prélèvement des tissus atteints (foie, reins, rate, nœuds lymphatiques mésentériques, poumons) peut s'effectuer lors d'un examen nécropsique, ou du vivant de l'animal par laparotomie, laparoscopie ou biopsie échoguidée<sup>2</sup>. La laparotomie et la laparoscopie permettent de cibler précisément les lésions granulomateuses lors de la réalisation des biopsies<sup>1</sup>. Toutefois, ces procédures sont invasives et peuvent donc être contre-indiquées chez un chat malade<sup>24</sup>. Les lésions typiques observées lors de PIF sont les suivantes (figure 16)<sup>34</sup> :

- Pyogranulomes sur une ou plusieurs séreuses
- Granulomes avec ou sans nécrose associée
- Infiltrations lymphocytaires et plasmocytaires de sites spécifiques (infiltrat périvasculaire dans les méninges et le système nerveux central, infiltrat en bande des séreuses)
- Vascularite granulomateuse à nécrosante et inflammation fibrineuse des séreuses

En présence de lésions compatibles avec la PIF, un immunomarquage des antigènes du coronavirus félin par immunohistochimie (IHC) est recommandé (figure 16)<sup>34</sup>.



**Figure 16** : analyse histopathologique d'une biopsie de rein chez un chat atteint de PIF (Stranieri, 2020)

(a) Néphrite interstitielle chronique avec infiltration périvasculaire modérée de lymphocytes et macrophages

(b) Immunohistochimie avec coloration à l'hématoxyline-éosine : nombreuses cellules immunomarquées montrant la présence d'antigènes du coronavirus félin

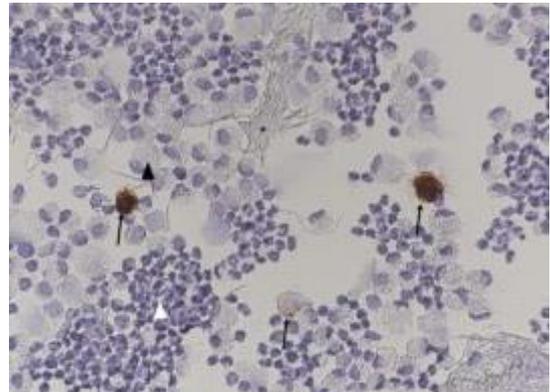
Ces deux techniques possèdent une très bonne spécificité, allant de 83,3% à 100% selon les organes pour l'histologie seule et de 100% pour l'IHC<sup>34</sup>. Toutefois, leur sensibilité est moins élevée et varie selon les organes de 41,7% à 76,9% pour l'histologie seule et de 46,2% à 76,9% pour l'IHC<sup>34</sup>. Cela signifie qu'un résultat négatif ne permet pas d'exclure la PIF. Une IHC négative peut s'expliquer par une distribution variable des antigènes du coronavirus félin au sein des lésions<sup>24</sup>. Ces chiffres ont été obtenus à partir de biopsies prélevées à

l'occasion d'examen nécropsiques. Par conséquent, les résultats de cette étude, notamment la sensibilité de l'histologie seule et de l'IHC, ne sont pas directement applicables à des biopsies prélevées du vivant de l'animal.

#### b) Immunocytochimie et immunofluorescence

Un **immunomarquage des antigènes du coronavirus félin** peut également être réalisé à partir de spécimens cytologiques réalisés avec des **liquides d'épanchement, du LCS ou de l'humeur aqueuse**<sup>2</sup>. Les techniques utilisées sont l'immunocytochimie (ICC) et l'immunofluorescence (figure 17)<sup>24</sup>.

La sensibilité de l'immunomarquage réalisé sur des épanchements varie entre 57 et 100% selon les études<sup>2</sup>. Une étude s'intéressant à la technique d'ICC sur du liquide d'épanchement montre une sensibilité de 85,2% et une spécificité de 72,4%<sup>35</sup>. Les résultats faussement négatifs s'expliquent par une faible densité cellulaire dans certains épanchements et/ou par la présence d'anticorps de l'hôte masquant les antigènes du coronavirus<sup>2</sup>. Bien que l'immunomarquage sur du liquide d'épanchement soit considéré comme très spécifique, une étude récente a montré l'existence de résultats faussement positifs chez des chats non atteints de PIF (insuffisance cardiaque congestive, néoplasie)<sup>35</sup>. Toutefois, aucun contrôle négatif n'a été inclus dans cette étude. Ainsi, une bonne méthodologie pourrait permettre d'augmenter la spécificité de l'immunomarquage sur les liquides d'épanchement.



*Figure 17* : immunocytochimie réalisée sur l'épanchement d'un chat atteint de PIF (Tasker, 2021) Présence d'antigènes du coronavirus félin au sein des macrophages (flèches noires).

La détection du coronavirus félin peut également être réalisée par ICC sur le LCS, à condition que ce dernier contienne des cellules<sup>2</sup>. Une étude de 2017 a évalué l'utilité diagnostique de l'ICC sur le LCR<sup>31</sup>. Un résultat positif a été obtenu chez 17/20 chats atteints de PIF mais aussi chez 3/18 chats ne souffrant pas de PIF<sup>31</sup>. Ce test réalisé sur du LCS semble donc présenter un défaut de spécificité, bien que d'autres études soient nécessaires pour évaluer l'utilité de cette technique.

Enfin, l'immunomarquage des antigènes du coronavirus félin a également été décrit à partir de spécimens d'humeur aqueuse<sup>2</sup>. L'étude de Felten *et al.* a montré un résultat positif de l'ICC effectuée sur des spécimens d'humeur aqueuse chez 16/25 chats atteints de PIF, mais aussi chez 2/11 chats atteints d'autres affections (lymphome, adénocarcinome pulmonaire)<sup>36</sup>. L'humeur aqueuse de ces deux derniers chats ne présentait toutefois pas de modification cytologique caractéristique de la PIF (inflammation pyogranulomateuse)<sup>36</sup>. La sensibilité et la spécificité obtenues dans cette étude étaient respectivement de 64% et 81,8%<sup>36</sup>. Une autre étude a montré des résultats similaires avec une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 80%<sup>37</sup>. La présence de résultats faussement positifs est problématique dans le diagnostic de la PIF et des études supplémentaires sont nécessaires pour expliquer ces constats.

#### c) Détection de l'ARN viral par RT-PCR

La RT-PCR (reverse-transcriptase polymérase chain reaction) est une technique fréquemment employée pour diagnostiquer la PIF<sup>38</sup>. Elle consiste à amplifier l'ARN du coronavirus félin présent au sein de divers spécimens (liquide d'épanchement, matières fécales, tissu, LCS, humeur aqueuse, sang) permettant ainsi sa détection, y compris lorsque la charge virale initiale est faible<sup>2,38</sup>. A l'inverse de ce qui a été longtemps admis, le biotype FECV, tout comme le FIPV, peut être identifié en dehors du tube digestif<sup>38</sup>. Toutefois, il est reconnu que les chats atteints de PIF présentent une charge virale beaucoup plus élevée que les chats non atteints de PIF mais porteurs du FECV<sup>38</sup>. Cela explique que la **RT-PCR quantitative** soit à privilégier pour le diagnostic de la PIF : une RT-PCR positive avec une charge virale élevée est très évocatrice de la PIF<sup>38</sup>.

Par ailleurs, comme tout virus à ARN, le coronavirus félin possède un taux élevé d'erreurs de réplication<sup>2</sup>. Toute mutation sur le site d'attache de l'amorce utilisée pour la RT-PCR peut conduire à une perte de sensibilité du test<sup>2</sup>. De plus, certains protocoles adaptés aux coronavirus félins de sérotype I, peuvent présenter une sensibilité moindre pour le sérotype II<sup>2</sup>.

#### ❖ A partir du sang

Le sang n'est pas une matrice de choix pour le diagnostic de la PIF par RT-PCR. La sensibilité de ce test est médiocre en raison d'une charge virale souvent faible<sup>38</sup>. L'étude de Doenges *et al.* de 2017 a montré une sensibilité de seulement 15,4% pour le sérum et de 28,6% pour les cellules mononucléées du sang périphérique<sup>39</sup>. De plus, l'ARN viral du coronavirus peut être détecté chez des chats sains porteurs du FECV<sup>38</sup>.

Ainsi, en raison du manque de sensibilité et spécificité, il n'est pas recommandé d'utiliser le sang pour le diagnostic de la PIF par RT-PCR<sup>38</sup>.

#### ❖ A partir des liquides d'épanchement

Chez les chats atteints de PIF humide, la charge virale est beaucoup plus élevée dans les épanchements que dans le sang<sup>40</sup>. La sensibilité de la RT-PCR à partir de liquides d'épanchement est particulièrement élevée (88,9% dans l'étude de Doenges *et al.*)<sup>39</sup>. La spécificité est souvent proche de 100% dans de nombreuses études<sup>38</sup>. Toutefois, une faible quantité d'ARN viral peut aussi être retrouvée dans les liquides d'épanchement de chats atteints d'autres affections et porteurs du FECV<sup>38</sup>.

Ainsi, une RT-PCR positive avec une charge virale élevée sur un liquide d'épanchement dont les caractéristiques cytologiques sont compatibles avec la PIF est très en faveur de cette maladie<sup>2</sup>.

#### ❖ A partir de tissu et cytoponction

Chez les chats atteints de PIF, seuls les tissus présentant des lésions liées à la maladie comportent une charge virale élevée<sup>40</sup>. Bien qu'une analyse histopathologique soit prioritaire lors de la réalisation de biopsies, une recherche de coronavirus par RT-PCR peut également être effectuée sur un fragment de tissu<sup>2</sup>. Un résultat positif avec une charge virale élevée est très évocateur de la PIF, en particulier si les lésions histologiques sont caractéristiques de la maladie<sup>2</sup>. Toutefois, certains chats non atteints de PIF sont également susceptibles de présenter un résultat positif<sup>41</sup>. Comme pour l'analyse histopathologique, les biopsies sont prélevées de manière invasive et donc peu réalisées du vivant de l'animal en pratique<sup>38</sup>.

Les cytoponctions, notamment lorsqu'elles sont guidées par un examen échographique, peuvent constituer une bonne alternative aux biopsies<sup>2</sup>. Une analyse RT-PCR réalisée sur des cytoponctions de nœuds lymphatiques mésentériques chez 20 chats atteints de PIF sèche a montré une sensibilité de 90% et une spécificité de 96,1%<sup>42</sup>. Une étude comparant des analyses RT-PCR réalisées à partir de biopsies et de cytoponctions provenant des mêmes organes (nœuds lymphatiques poplités et mésentériques, foie, rate, omentum, reins) a montré des résultats similaires entre les deux techniques de prélèvement<sup>43</sup>. La RT-PCR à partir de cytoponctions est donc très intéressante, en particulier dans les formes sèches de PIF souvent plus difficiles à diagnostiquer.

#### ❖ A partir du LCS

L'analyse RT-PCR réalisée à partir de LCS a montré une spécificité de 100%, mais une sensibilité globale de seulement 42,1%<sup>44</sup> et 30%<sup>45</sup> chez des chats atteints de PIF. Toutefois, chez les chats atteints de forme nerveuse, la sensibilité atteint 85,7%<sup>44</sup> et 83,3%<sup>45</sup>. Cet examen est donc principalement indiqué chez des chats présentant des signes d'atteinte du SNC. Un résultat positif renforce le diagnostic de PIF, mais un

résultat négatif ne permet pas de l'infirmier<sup>2</sup>. De même que pour les autres matrices, il existe des résultats faussement positifs chez des chats non atteints de PIF mais porteurs du FECV, présentant par ailleurs des signes nerveux associés à une autre maladie<sup>38</sup>.

#### ❖ A partir de l'humeur aqueuse

Chez les chats présentant des signes oculaires, notamment une uvéite, une analyse RT-PCR à partir de l'humeur aqueuse présente une excellente spécificité (100%) mais une sensibilité médiocre (35,5%)<sup>37</sup>.

#### ❖ A partir des fèces

La réalisation d'une analyse RT-PCR à partir de matières fécales n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de la PIF<sup>2</sup>. Son objectif est d'identifier les chats sains excréteurs dans la prise en charge préventive des animaux vivant en collectivité<sup>2</sup>.

#### d) Détection des mutations du gène S par RT-PCR

L'analyse RT-PCR classique ne permet pas de distinguer les deux biotypes du coronavirus félin. D'après la théorie actuelle, la transformation du biotype FECV en biotype virulent FIPV requiert plusieurs mutations, concernant notamment le gène S qui confère au FIPV son tropisme pour les macrophages<sup>38</sup>. Un test PCR ciblant certaines mutations du gène S a été mis au point dans le but d'obtenir un test spécifique à 100% pour la PIF<sup>38</sup>. Ce test peut être réalisé à partir des mêmes spécimens que la RT-PCR classique (tissu, liquide d'épanchement, LCR, humeur aqueuse)<sup>38</sup>.

Toutefois il s'avère que la détection de ces mutations n'a permis qu'une légère augmentation de la spécificité dans les tissus par rapport à la RT-PCR classique (de 92,6% à 94,6%), voire une spécificité identique (97,9%) dans les liquides corporels (liquide d'épanchement, LCR, humeur aqueuse)<sup>41</sup>. Les mutations ciblées du gène S ont également été retrouvées chez des chats non atteints de PIF, suggérant que ces mutations pourraient correspondre à des marqueurs de la propagation systémique du coronavirus et non à des marqueurs spécifiques de la PIF<sup>41</sup>. Par ailleurs, une diminution significative de la sensibilité a été constatée (de 89,8% à 80,9% dans les tissus, de 78,4% à 60% dans les liquides corporels)<sup>41</sup>.

## VI. PRISE EN CHARGE DE LA PIF

### A. TRAITEMENT

A l'heure actuelle, il n'existe **pas de traitement spécifique efficace** qui soit **disponible légalement** sur le marché. La prise en charge de la maladie repose donc classiquement sur un traitement symptomatique, parfois associé à un traitement immunosuppresseur. Une euthanasie est régulièrement pratiquée au moment du diagnostic en raison du pronostic sombre à court ou moyen terme. Toutefois, de nouveaux traitements antiviraux, ne disposant actuellement pas d'AMM, ont montré des résultats prometteurs.

#### 1) Traitement symptomatique

Il consiste à améliorer la qualité de vie de l'animal et sa réalisation peut nécessiter une hospitalisation. En présence d'épanchement, des **ponctions évacuatrices** régulières peuvent être effectuées. Cet acte est particulièrement indiqué lors d'épanchement pleural associé à des difficultés respiratoires. Par ailleurs, les chats présentant des troubles de l'appétit ou des difficultés à s'alimenter (signes nerveux) peuvent nécessiter une **réhydratation par fluidothérapie** et une **réalimentation par sonde** (naso-œsophagienne ou d'œsophagostomie).

Selon les signes cliniques et les altérations biologiques, d'autres traitements peuvent être mis en place : anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en cas de fièvre, protecteurs hépatiques, etc.

Par ailleurs, en raison de l'affaiblissement du système immunitaire (ou lors de l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur), une **couverture antibiotique à large spectre** est fréquemment mise en place (ex : acide clavulanique-amoxicilline).

## 2) Traitement immunomodulateur

L'objectif de ce traitement n'est pas de guérir la maladie, mais de prolonger la durée de vie tout en maintenant une qualité de vie satisfaisante. Les molécules citées par la suite sont présentées séparément, mais peuvent être utilisées de manière combinée.

### a) Immunosuppresseurs

Le but de ce traitement est de diminuer voire supprimer la réponse immunitaire afin de diminuer l'inflammation associée et les signes cliniques qui en découlent<sup>46</sup>.

#### ❖ **Glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes sont les immunosuppresseurs les plus fréquemment employés dans le traitement palliatif de la PIF. Les principales molécules utilisées sont la **prednisolone** et la **dexaméthasone**<sup>46</sup>. Elles sont employées à dose élevée afin d'atteindre un effet immunosuppresseur (exemple : 2 à 4 mg/kg q24h pour la prednisolone)<sup>2</sup>. Lors d'épanchements cavitaires, la réalisation d'injections de dexaméthasone par voie intrapéritonéale ou intra-thoracique est également rapportée (1 mg/kg q24h jusqu'à disparition de l'épanchement)<sup>47</sup>. Bien que l'administration de glucocorticoïdes réduise les signes cliniques chez les chats atteints de PIF, il n'existe aucune preuve d'un effet curatif<sup>46</sup>.

#### ❖ **Agents alkylants**

Les deux principaux agents alkylants utilisés sont le **chlorambucil** et le **cyclophosphamide**<sup>46</sup>. Ces deux molécules sont principalement utilisées en association avec un glucocorticoïde<sup>2</sup>. Une étude observationnelle a investigué l'effet du cyclophosphamide (4 mg/kg q24h) et de l'ampicilline (100 mg/kg q24h) chez des chats suspects de PIF. Les auteurs ont jugé que 76/151 chats ne montraient pas de signe clinique après le traitement<sup>48</sup>. Toutefois, dans cette étude le diagnostic de PIF n'a pas été confirmé et l'utilisation parallèle de glucocorticoïdes rend difficile l'interprétation de ces résultats.

#### ❖ **Pentoxifylline et propentofylline**

Ces molécules sont des **inhibiteurs des cytokines**, telles que les interleukines ou le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$ , dont le rôle est de diminuer les lésions de vascularite dans la prise en charge palliative de la PIF<sup>49</sup>. L'utilisation de la propentofylline en association avec des glucocorticoïdes n'a toutefois pas montré d'effet sur le temps de survie et la qualité de vie des chats atteints de PIF<sup>49</sup>.

### b) Immunostimulants

L'objectif d'un traitement immunostimulant est de produire une réponse immunitaire suffisamment forte pour réduire la charge virale et donc les signes cliniques liés à l'infection<sup>46</sup>. Parmi ces immunostimulants, la **protéine A staphylococcique**, la **bactérie *Propionibacterium acnes***, l'**acémannane** (polysaccharidique extrait des feuilles d'*Aloe Vera*), le **Polyprenyl Immunostimulant** (extrait de plantes) ou encore des **immunomodulateurs des lymphocytes T** sont décrits dans cette indication<sup>23</sup>. Paradoxalement, ces molécules sont souvent associées à un traitement immunosuppresseur<sup>23</sup>.

La bactérie *Propionibacterium acnes* n'a pas montré d'efficacité en utilisation isolée dans le traitement de la PIF<sup>50</sup>.

L'effet du *Polyprenyl Immunostimulant* a été investigué à deux reprises. Une première série de cas a montré une prolongation de la survie de deux chats deux ans après le diagnostic et d'un troisième chat 14 mois après le diagnostic<sup>51</sup>. Une étude menée sur un plus grand nombre de cas a révélé une augmentation de la durée de survie (> 300 jours) chez seulement quatre chats sur 60<sup>52</sup>. Chez les chats ayant survécu durant plus de 30 jours, une amélioration des signes cliniques et du comportement a été notée.

Globalement, toutes ces molécules immunostimulantes ont une efficacité faible à absente dans le traitement de la PIF<sup>46</sup>. De plus, leur utilisation pourrait même être contre-indiquée puisque il a été montré que les signes cliniques de la maladie surviennent et progressent à cause de la réponse immunitaire exacerbée de l'hôte<sup>2</sup>.

### 3) Traitement antiviral

Ce traitement a pour but d'obtenir la guérison du chat malade en inhibant la réplication virale<sup>23</sup>. Cette action antivirale peut être obtenue soit en ciblant les mécanismes cellulaires détournés par le virus pour sa réplication, soit en inhibant une activité particulière du virus impliquée dans sa propagation et/ou sa réplication<sup>46</sup>.

#### a) Ribavirine

La **ribavirine**, utilisée chez des chats expérimentalement infectés par le FIPV, possède une activité antivirale marginale et une toxicité importante pour l'animal<sup>53</sup>. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée.

#### b) Cyclosporine A

La **cyclosporine A** est principalement connue pour son effet immunosuppresseur. Elle possède également une activité antivirale par inhibition des cyclophilines, protéines utilisées par de nombreux virus, dont le coronavirus félin, pour assurer leur réplication<sup>54</sup>. Son utilisation chez un chat atteint de forme humide de PIF a montré une diminution marquée de la quantité d'épanchement pleural et de la charge virale, mais le chat est décédé 264 jours après le début du traitement<sup>54</sup>. Il n'existe pas d'étude *in vivo* de plus grande ampleur.

#### c) Curcumine

La **curcumine**, composé **dérivé du curcuma**, possède de nombreuses propriétés : anti-cancéreuse, antibactérienne, antioxydante ou encore anti-inflammatoire<sup>55</sup>. Ses propriétés antivirales contre différents virus, tels que le coronavirus SRAS-CoV, ont été démontrées chez l'Homme<sup>55</sup>. Dans une récente étude *in vitro*, la curcumine encapsulée dans des nanoparticules de chitosane (pour améliorer sa biodisponibilité) a permis une diminution marquée de la production de cytokines pro-inflammatoires par des cellules infectées par le FIPV, ainsi qu'une inhibition de la réplication virale<sup>55</sup>. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la toxicité et l'effet thérapeutique de la curcumine chez des chats atteints de PIF.

#### d) Interférons

Les interférons sont fréquemment utilisés chez les chats atteints de PIF. Les interférons alpha d'origine humaine et beta d'origine féline ont montré une capacité à inhiber *in vitro* la réplication du FIPV<sup>56</sup>. Toutefois, ces derniers se sont révélés inefficaces lors de leur utilisation *in vivo*<sup>50</sup>.

L'**interféron oméga d'origine féline** a également une action inhibitrice sur la réplication du FIPV *in vitro*<sup>2</sup>. Une étude s'est intéressée à son effet sur la durée de survie et le confort de vie de chats atteints de forme humide de PIF<sup>57</sup>. Parmi les 37 chats de l'étude, 21 ont reçu de l'interféron oméga (10<sup>6</sup> U/kg q24h pendant 8 jours puis

une fois par semaine) et des glucocorticoïdes, alors que 16 ont reçu uniquement des glucocorticoïdes. Aucune différence significative sur les deux variables étudiées n'a été observée entre les deux groupes.

Une étude *in vitro* a par ailleurs montré que l'interféron oméga d'origine féline permet d'augmenter l'activité antivirale de l'hydroxychloroquine sur les FIPV de type I<sup>58</sup>. Cela suggère une association possible de ces deux molécules pour le traitement de la PIF, mais des études *in vivo* doivent être réalisées pour vérifier l'innocuité et l'efficacité de ce traitement.

#### e) Chloroquine, hydroxychloroquine et méfloquine

La **chloroquine**, connu comme antipaludique, est capable d'inhiber la réplication du FIPV *in vitro* et possède des propriétés anti-inflammatoires<sup>59</sup>. *In vivo* chez des chats atteints de PIF, elle permet une amélioration du score clinique mais pas de la durée de survie (à la dose de 10 mg/kg par voie sous-cutanée tous les trois jours) et peut entraîner une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques, notamment de l'alanine aminotransférase<sup>59</sup>. Toutefois, la petite taille de l'effectif de cette étude (neuf chats) limite l'interprétation des résultats. Des études supplémentaires semblent donc nécessaires pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de ce traitement.

L'**hydroxychloroquine**, utilisée en médecine humaine pour le traitement du paludisme et de certaines maladies à médiation immunitaire, possède également des propriétés antivirales<sup>58</sup>. A une dose de 100 µM, l'hydroxychloroquine permet d'inhiber la réplication *in vitro* des FIPV de type I et II<sup>58</sup>. De plus, sa toxicité au niveau des macrophages félines est beaucoup moins marquée (36,9%) que la chloroquine dont elle dérive<sup>58</sup>. Son innocuité ainsi que son efficacité restent à prouver dans un essai clinique sur des chats atteints de PIF.

La **méfloquine**, également utilisée comme antipaludique, permet une diminution de la charge virale dans les cellules infectées par le coronavirus félin et le calicivirus félin<sup>60</sup>. A ce jour, seule une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des chats sains et a montré deux effets secondaires : des vomissements après administration orale chez certains chats et une augmentation modérée de la concentration sanguine en diméthylarginine symétrique (SDMA), marqueur précoce de la fonction rénale<sup>60</sup>. Des études *in vivo* de son efficacité sont nécessaires.

#### f) Itraconazole

L'**itraconazole** est un antifongique communément utilisé en médecine vétérinaire. Une étude *in vitro* a montré sa capacité à inhiber la réplication du coronavirus de type I<sup>61</sup>. Cette propriété antivirale serait due à une accumulation du cholestérol intracellulaire suite à l'action inhibitrice de l'itraconazole sur les transporteurs du cholestérol<sup>61</sup>.

Une étude s'est intéressée à l'effet thérapeutique de l'itraconazole en association avec des anticorps anti-TNF-alpha d'origine humaine chez des chats atteints de PIF<sup>62</sup>. Ce traitement a montré une amélioration clinique et biologique chez deux des trois chats étudiés<sup>62</sup>. Toutefois, le très faible effectif de cette étude et l'utilisation concomitante d'anticorps rendent difficile l'exploitation de ce résultat.

#### g) Inhibiteurs des protéases virales

Une étude *in vitro* s'intéressant à l'effet d'une association entre l'agglutinine de *Galanthus nivalis* (composé végétal) et le **nelfinavir** (inhibiteur de protéases) sur des cellules infectées par le coronavirus félin a montré une activité antivirale synergique, bloquant notamment la réplication virale<sup>63</sup>. Il n'existe pour le moment pas d'étude *in vivo* sur l'efficacité et l'innocuité de cet association.

Au cours de la réplication, le coronavirus félin produit des polyprotéines qui sont ensuite clivées en protéines matures par les protéases virales PL et 3CL<sup>64</sup>. Le clivage de ces polyprotéines est une étape essentielle de la

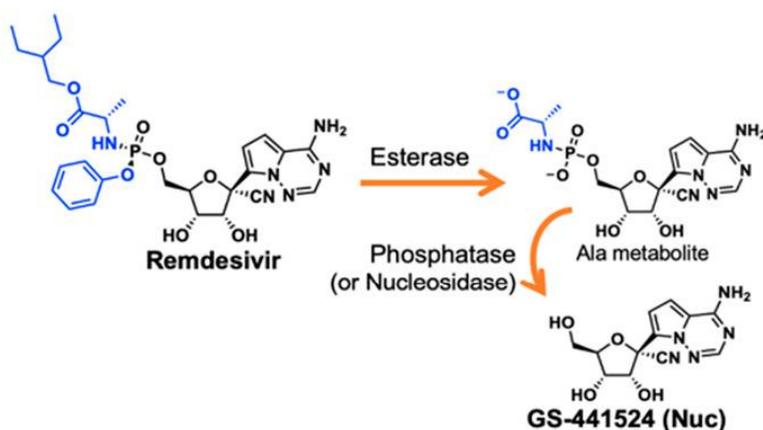
réplication virale<sup>64</sup>. En bloquant les protéases virales, il est donc possible d'inhiber le coronavirus félin<sup>64</sup>. Parmi les inhibiteurs des protéases 3CL, les **molécules GC373 et GC376** ont montré *in vitro* un puissant effet inhibiteur sur la réplication du coronavirus félin<sup>64</sup>. Une étude ultérieure a confirmé ces résultats et a également établi que ces inhibiteurs des protéases 3CL possèdent une marge de sécurité *in vitro* relativement haute<sup>65</sup>. Enfin, une étude *in vivo* a été réalisée chez huit chats expérimentalement infectés par le FIPV pour évaluer l'efficacité thérapeutique du GC376, à raison d'une injection sous-cutanée q12h à une dose de 5-10 mg/kg pour une durée de 14 à 20 jours<sup>66</sup>. Deux des chats ont été euthanasiés après respectivement quatre et sept jours de traitement en raison de la gravité des signes cliniques. Pour les six chats restant, une amélioration rapide des signes cliniques et de la lymphopénie a été constatée, ainsi qu'une diminution du titre viral dans les macrophages provenant des épanchements. De plus, ces chats ont maintenu un bon état de santé apparent jusqu'à 8 mois après la fin du traitement. Cette étude a également mis en évidence la bonne tolérance du GC376 administré en sous-cutané à une dose de 10 mg/kg q12h pendant quatre semaines chez quatre jeunes chats sains (6-9 mois).

Plus récemment, une étude de terrain a testé l'efficacité thérapeutique du GC376 (à raison de 15 mg/kg q12h par voie sous-cutanée) sur 20 chats de propriétaires atteints de diverses formes de PIF<sup>67</sup>. L'augmentation du dosage par rapport à l'étude expérimentale citée précédemment s'explique par l'échec du traitement à une dose de 10 mg/kg chez le premier chat traité. La durée du traitement, a initialement été établie à deux semaines, puis a été progressivement allongée en raison des rechutes constatées entre une à sept semaines après la fin du traitement, jusqu'à définir une durée optimale de 12 semaines au minimum. Parmi les 20 chats, 19 ont montré une rémission clinique après deux semaines de traitement, mais seulement 7/20 chats ont bénéficié d'une rémission prolongée au-delà de trois mois après le traitement. Au moment de l'écriture de l'article, 6/7 chats étaient encore en vie plus de 12 mois après le traitement. La plupart des chats ayant subi une rechute ont développé des signes nerveux en lien avec la maladie et ont alors été exclus de l'étude car le GC376 ne semble pas pouvoir pénétrer le SNC. Par ailleurs, plusieurs effets secondaires ont été observés : douleur lors de l'injection, fibrose sous-cutanée et alopecie focales aux points d'injection, développement retardé ou anormal des dents permanentes chez les chats traités avant l'âge de 16-18 semaines. L'interprétation de ces résultats est limitée par l'absence de groupe témoin et par le fait que le diagnostic de PIF n'a pas été confirmé par histopathologie et/ou immunomarquage antigénique chez tous les chats. D'autres études sont donc nécessaires pour prouver l'efficacité des inhibiteurs des protéases, en particulier du GC376, chez des chats spontanément atteints de PIF, mais leur utilisation dans cette indication reste prometteuse.

Par ailleurs, une analyse génétique du virus a été réalisée chez des chats euthanasiés en raison de rechutes ou de l'absence de réponse au traitement, dans le but d'étudier l'acquisition d'une résistance à la GC376 par le coronavirus félin<sup>67</sup>. Seul un chat a présenté une modification du gène codant pour les protéases 3CL.

#### h) Analogues nucléosidiques de l'adénosine

Les analogues nucléosidiques ont été initialement étudiés en médecine humaine pour leur effet antiviral<sup>68</sup>. La molécule **GS-5734 (Remdesivir)** et son métabolite actif, l'analogue nucléosidique de l'adénosine **GS-441524** (figure 18), se sont notamment montrés efficaces contre de nombreux virus à ARN chez l'Homme : coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), virus Ebola, coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), virus respiratoire syncytial, etc.<sup>68</sup>.



*Figure 18* : transformation extracellulaire du Remdesivir (GS-5734) en son métabolite actif, l'analogue nucléosidique de l'adénosine GS-441524 (Yan, 2020)

Contrairement à ce qui avait été observé en laboratoire, les études *in vivo* ont montré que le Remdesivir ne franchit pas les membranes cellulaires mais est rapidement hydrolysé en GS-441524 dans le sérum<sup>69</sup>.

La forme active de la GS-441524 est obtenue suite à une phosphorylation intracellulaire par des kinases (figure 19)<sup>68</sup>. Sous sa forme triphosphatée, la GS-441524 entre en compétition avec les nucléosides triphosphatés naturels en tant que substrats pour la synthèse de l'ARN viral<sup>68</sup>. En s'incorporant dans l'ARN viral, la GS-441524 entraîne l'inhibition de l'ARN polymérase-ARN dépendante, à l'origine de la terminaison précoce de la transcription<sup>68</sup>.

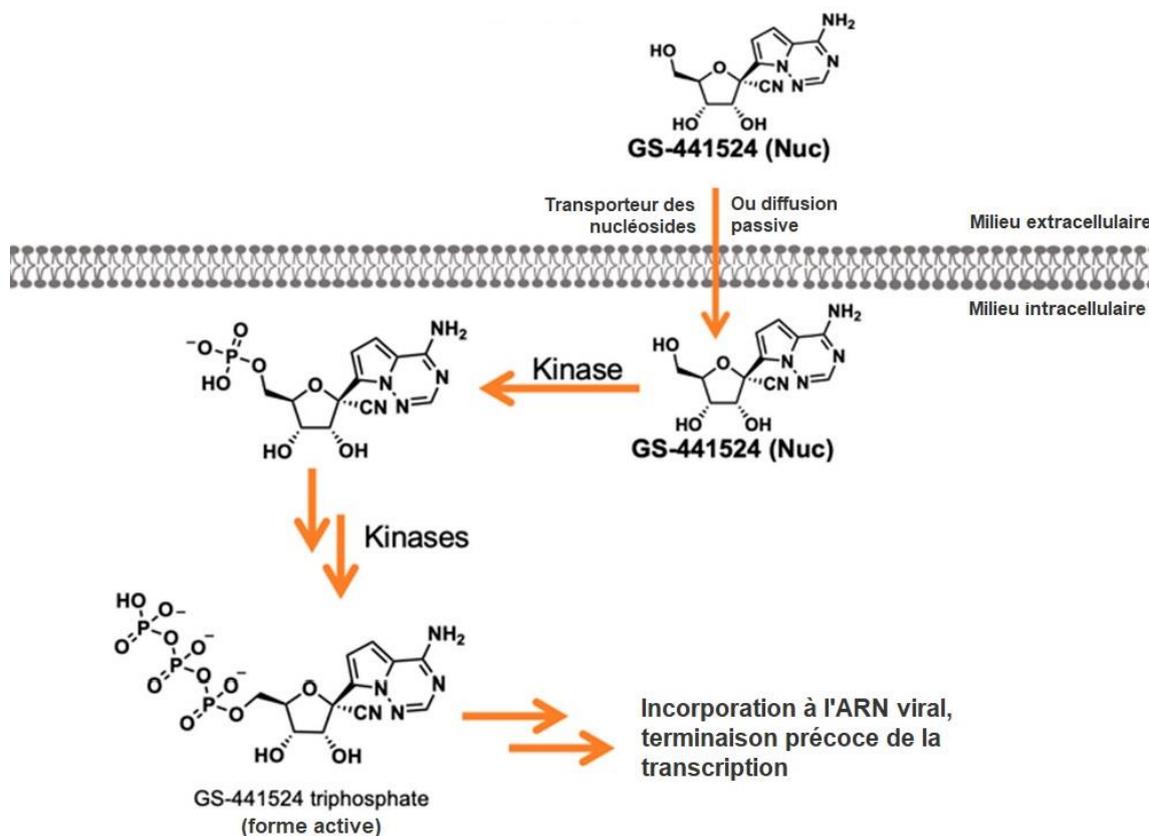


Figure 19 : passage intracellulaire de la GS-441524 et transformation sous sa forme active (modifié à partir de Yan, 2020)

Chez le chat, une étude *in vitro* a tout d'abord montré l'absence de toxicité de la GS-441524 sur des cellules épithéliales rénales d'origine féline y compris à de fortes concentrations (jusqu'à 100  $\mu\text{M}$ )<sup>68</sup>. Elle a également mis en évidence son action inhibitrice sur la réplication du FIPV dans des cultures cellulaires expérimentalement infectées et dans des macrophages péritonéaux naturellement infectés. Cette même étude s'est intéressée à l'effet thérapeutique de la GS-441524 chez 10 chats expérimentalement infectés par le FIPV (inoculation intrapéritonéale). Ces chats ont reçu une injection sous cutanée quotidienne de 2 mg/kg ou 5 mg/kg pendant deux semaines. Tous les chats traités ont montré une résolution clinique et biologique (lymphopénie) rapide. Une rechute a été observée chez 2/10 chats, respectivement six et huit semaines après l'arrêt du traitement, et a été prise en charge par un second traitement de deux semaines avec une réponse favorable. Les 10 chats sont restés en bonne santé apparente jusqu'à la publication de l'article (plus de huit mois après l'inoculation du FIPV). Aucun signe de toxicité n'a été constaté au cours de cette étude. Le seul effet secondaire observé est une douleur durant les 30 à 60 secondes suivant l'injection sous cutanée (vocalises, léchage, posture inhabituelle).

Plus récemment, l'efficacité thérapeutique et l'innocuité de la GS-441524 ont également été évaluées par une étude de terrain sur 31 chats de propriétaires atteints de la PIF et âgés de 3,4 à 73 mois (moyenne de 13,6 mois)<sup>70</sup>. Seulement 5/31 chats souffraient d'une forme sèche. Les chats atteints par une forme oculaire ou une forme nerveuse sévère n'ont pas été recrutés, en raison de l'incertitude quant à la capacité de la GS-441524 à franchir les barrières hémato-encéphalique et hémato-oculaire. Le diagnostic a été établi sur la

base de plusieurs éléments : épidémiologiques, cliniques et biologiques. Une analyse RT-PCR a été réalisée à partir du liquide d'épanchement et s'est révélée positive chez tous les chats atteints de forme humide. Le traitement a été initialement établi avec un protocole d'une injection sous cutanée quotidienne à une dose de 2 mg/kg pour une durée de 12 semaines au minimum. Cette durée de traitement était augmentée en cas de persistance de l'hyperprotéïnémie. En cas de rechute ou de prolongation du traitement, la dose était augmentée à 4 mg/kg. Parmi les 31 chats, quatre ont été euthanasiés ou sont morts moins d'une semaine après le début du traitement en raison de la sévérité de la maladie et de complications. Un autre chat a été euthanasié après 26 jours de traitement du fait de l'absence de réponse. Chez ce chat, contrairement aux autres animaux, la charge virale dans le liquide d'épanchement n'a pas montré de diminution au cours des 26 jours de traitement. Les auteurs ont donc suspecté l'acquisition d'une résistance à la GS-441524, bien qu'elle n'ait pas été confirmée par séquençage génétique. Les 26 chats ayant achevé le traitement ont tous montré une amélioration clinique rapide au cours des deux premières semaines : disparition de la fièvre dans les 12 à 36h, disparition des épanchements, disparition des signes oculaires, amélioration de l'appétit, du niveau d'activité et prise de poids. Parmi ces 26 chats, 18 sont restés en bonne santé apparente après la fin du traitement et huit ont présenté une rechute dans les trois à 84 jours suivant l'arrêt du traitement (moyenne de 23 jours), avec la présence de signes nerveux pour deux d'entre eux. Une réponse favorable à un second traitement a été observée chez 7/8 chats. En tout, 25/26 chats traités avec la GS-441524 ont bénéficié d'une rémission prolongée de la PIF. Parmi les 24 survivants au moment de la publication, la plus longue durée de rémission après l'arrêt du traitement est de un an et sept mois. Un suivi régulier était prévu pendant l'année suivant la fin du traitement et il a été recommandé aux propriétaires de limiter tout stress pendant les trois premiers mois. Néanmoins, cinq chats ont été stérilisés sans complication. Cette étude est donc très prometteuse, la GS-441524 apparaissant comme un traitement relativement sécuritaire et efficace à un dosage optimal de 4 mg/kg SC q24h pendant au moins 12 semaines. Toutefois, plusieurs limites peuvent être soulignées : absence de groupe témoin, pas de confirmation de la PIF par histopathologie et/ou immunomarquage antigénique pour la majorité des chats, et manque de représentativité des différentes formes de PIF (forme sèche en particulier).

Par la suite, l'effet thérapeutique de la GS-441524 a été étudié chez quatre chats atteints d'une forme nerveuse de PIF<sup>71</sup>. Le dosage utilisé était plus élevé que précédemment : 5-10 mg/kg q24h par voie sous-cutanée pendant au moins 12 semaines. Tous les chats ont montré une amélioration clinique dès les premières 24-36h et 3/4 chats étaient toujours en vie au moment de la publication (528, 516 et 354 jours après la fin du traitement). Le 4<sup>ème</sup> chat a été euthanasié 216 jours après le début du traitement en raison de rechutes à la suite du premier puis du deuxième traitement. Les réactions cutanées locales et la douleur lors de l'injection sous cutanée ont été citées comme facteurs de décision de l'euthanasie. Cette série de cas vient compléter la première étude clinique en montrant l'efficacité de la GS-441524 sur des formes nerveuses de PIF à une dose plus élevée.

Une dernière étude s'est intéressée à l'efficacité du traitement réalisé à domicile<sup>72</sup>. Une enquête de terrain a été menée à l'aide d'un questionnaire en ligne (logiciel « Google Forms ») diffusé sur le groupe d'un réseau social appelé « FIP Warriors ». Ce groupe est dédié au traitement de la PIF par la GS-441524 et assure la distribution du produit aux propriétaires. Parmi les 393 réponses analysées, 73,7% proviennent de propriétaires de nationalité américaine. Les principaux résultats de l'enquête sont les suivants :

- Seulement 8,7% des propriétaires ont reçu une aide significative de leur vétérinaire pour la réalisation du traitement ;
- Le coût moyen du traitement est de 4920 dollars (soit environ 4170 euros) ;
- 88,2% des propriétaires ont remarqué une amélioration clinique significative dans la semaine suivant le début du traitement ;
- 96,7% des chats étaient en vie au moment de l'enquête (54% considérés comme guéri, 43,3% encore en période d'observation) ;
- 12,7% des chats ont présenté une rechute ;
- Les principales complications rapportées en lien avec l'injection sous-cutanée sont une douleur et des plaies cutanées sur les sites d'injection.

A partir de ces résultats, les auteurs de l'étude ont conclu que la GS-441524 est une molécule antivirale efficace pour le traitement à domicile de la PIF<sup>72</sup>. Toutefois, ils notent plusieurs limites à leur étude : diagnostic de la PIF non établi avec certitude, biais dans la sélection des cas (inclusion sous condition de la réalisation des 12 semaines de traitement, sous-représentation possible des propriétaires dont le chat est décédé), résultats de l'étude reposent uniquement sur les déclarations des propriétaires.

i) Utilisation actuelle des molécules GC376 et GS-441524

❖ **Production de la GC376 et de la GS-441524 sur le marché noir**

La GC376 (GC) (licence d'exploitation détenue par Anivive Lifesciences, Inc.) et la GS-441524 (GS) (développée et brevetée par Gilead Sciences, Inc.) ne possèdent actuellement pas d'AMM et ne peuvent donc pas être utilisées légalement pour le traitement de la PIF. Toutefois, à la suite des études prometteuses suggérant leur efficacité dans cette indication, un **marché noir** s'est rapidement développé, principalement en **Chine**, pour fournir les solutions injectables aux propriétaires de chats atteints de PIF<sup>73</sup>. Initialement centré sur la production de GC, ce marché noir s'est rapidement tourné vers la production de GS<sup>73</sup>. Comme en médecine humaine, l'approvisionnement par cette filière soulève de nombreux problèmes : pureté du produit, précision du dosage et prix très élevés<sup>73</sup>. Les propriétaires se fournissent les médicaments principalement sur les réseaux sociaux, où des groupes dédiés au traitement de la PIF par la GC et la GS se sont constitués<sup>73</sup>.

❖ **Traitement GS-441524 : protocole et suivi**

Le Dr Pedersen, auteur d'études sur la GC et la GS, publie régulièrement sur le site de l'université UC Davis des mises à jour et recommandations quant à l'utilisation de la GS<sup>74</sup>. Ces publications reposent majoritairement sur les retours de terrain et l'expérience personnelle du Dr Pedersen, mais ne font référence pour la plupart sur aucune étude clinique, à l'exception des modalités de traitement.

La dernière mise à jour du protocole d'utilisation de la GS (figure 21, page 48) en janvier 2021 est basée sur les récentes études<sup>70,71</sup> et sur les retours d'expérience des propriétaires<sup>75</sup>. L'objectif à la fin des 12 semaines de traitement est d'obtenir une normalisation clinique voire biologique<sup>75</sup>. La réponse au traitement s'observe généralement sous 24 à 72h, avec une rémission complète dans les deux à quatre semaines suivant le début du traitement<sup>75</sup>. Les raisons justifiant une augmentation du dosage sont les suivantes : absence de prise de poids, absence d'amélioration des anomalies biologiques, amélioration lente de l'état général/du niveau d'activité, persistance des signes cliniques initiaux, apparition de signes cliniques d'une autre forme de la PIF (oculaire, nerveuse)<sup>75</sup>. La décision de la date d'arrêt du traitement est difficile car il n'existe pas de test simple permettant d'affirmer la guérison<sup>75</sup>. Elle se fait donc en s'appuyant sur un ensemble de facteurs : des signes extérieurs de bonne santé avec une normalisation du niveau d'activité et de l'appétit, un gain de poids approprié, ainsi qu'une normalisation des anomalies hématologiques (hématocrite, numération des globules blancs) et biochimiques (protéines totales, globulines, albumine, rapport albumine/globulines)<sup>75</sup>. La présence de quelques anomalies minimales ne doit pas entraîner une prolongation du traitement si le tableau clinique et paraclinique global est favorable<sup>75</sup>. Les rechutes après l'arrêt du traitement se caractérisent souvent par des signes oculaires ou nerveux<sup>75</sup>. Un second traitement à une dose plus élevée est alors recommandé, en évitant la forme orale pour les doses supérieures à 10 mg/kg (efficacité de l'absorption intestinale diminuée à de fortes concentrations)<sup>75</sup>. Les chats ne répondant pas à une dose de 15 mg/kg/j sont supposés avoir développé une résistance à la GS<sup>75</sup>. Selon le Dr Pedersen, la GS permettrait la guérison de plus de 80% des chats<sup>75</sup>. Les principaux échecs du traitement s'expliqueraient par une erreur de diagnostic, un dosage inadéquat, des facteurs de comorbidités ou l'acquisition d'une résistance à la GS<sup>75</sup>.

## ❖ Voies d'administration du traitement GS-441524

Le produit s'administre **majoritairement par voie sous-cutanée**, le plus souvent par les propriétaires eux-mêmes en raison de son illégalité<sup>75</sup>. Sur le site de l'université UC Davis, une vidéo explicative de la technique d'injection sous-cutanée a été réalisée par le Dr Pedersen à l'attention des propriétaires (figure 20)<sup>76</sup>. Afin d'éviter les plaies cutanées causées par le produit, ce dernier recommande de changer régulièrement de sites d'injection et d'éviter la zone située entre les épaules<sup>75</sup>. Il évoque également l'utilisation de gabapentine avant les injections pour réduire la douleur<sup>75</sup>. La solution injectable de GS est proposée par un grand nombre de marques telles que Mutian<sup>®</sup>, SAK<sup>®</sup>, Aura/Spark<sup>®</sup>, Pine<sup>®</sup>, Star<sup>®</sup>, Capella<sup>®</sup>, Lucky<sup>®</sup>, Kitty Care<sup>®</sup>, etc. La quantité de produit à injecter se calcule à partir de la concentration en GS notée sur le flacon ou l'emballage (ex : 15 mg/ml, 20 mg/ml).



Figure 20 : technique pour la réalisation d'une injection sous-cutanée (Pedersen, 2019)

<b>Dose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forme humide ou sèche (sans signe oculaire ou nerveux) : 4-6 mg/kg/j</li> <li>• Forme sèche oculaire (sans signe nerveux) : 8 mg/kg/j</li> <li>• Forme sèche nerveuse : 10 mg/kg/j</li> </ul>
<b>Voie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sous-cutanée</li> <li>• Orale</li> </ul>
<b>Fréquence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 fois par jour (injectable, orale)</li> <li>• 2 fois par jour (certains formulations orales)</li> </ul>
<b>Durée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 semaines de traitement au minimum</li> <li>• 12 semaines d'observation après arrêt du traitement</li> </ul>
<b>Contrôle par le propriétaire</b> = quotidien ou hebdomadaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Température</li> <li>• Poids (essentiel pour ajuster la dose à administrer)</li> <li>• Activité</li> <li>• Appétit</li> <li>• Évolution des signes cliniques initialement présents</li> </ul>
<b>Contrôle vétérinaire</b> = au début du traitement puis toutes les 4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numération formule sanguine</li> <li>• Biochimie (incluant protéines totales, albumine, globulines, rapport A/G)</li> <li>• Échographie/radiographie au besoin</li> <li>• Électrophorèse des protéines totales</li> </ul>
<b>Effets secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur lors de l'injection</li> <li>• Plaies sur les sites d'injection</li> <li>• Atteinte rénale mineure</li> </ul>
<b>Ajustement de la dose lors d'absence d'amélioration ou de rechute</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cours de traitement : + 2 à +5 mg/kg/j pour une durée minimale de 4 semaines</li> <li>• Après l'arrêt du traitement : + 5 mg/kg/j au moins pour une durée minimale de 8 semaines</li> </ul>

Figure 21 : protocole du traitement contre la PIF par la molécule GS-441524, mise à jour de janvier 2021 (Pedersen, 2021)

Plus récemment, une **forme orale** a été développée par certaines marques telles que Mutian<sup>®</sup>, Aura/Spark<sup>®</sup> ou Lucky<sup>®77</sup>. Toutefois, la concentration plasmatique de GS ne semble pas aussi élevée qu'avec les formes injectables<sup>77</sup>. Pour palier ce problème, les fabricants de comprimés et gélules ont augmenté la concentration en GS afin d'obtenir des concentrations plasmatiques suffisantes<sup>77</sup>. Sur le site internet de la marque Mutian<sup>®</sup>, des comprimés formulés à 50, 100 ou 200 mg sont proposés, avec une dose préconisée de 100 mg/kg/j pour les chats ne présentant pas de signe oculaire ou nerveux, 150 mg/kg/j pour les chats présentant des signes oculaires et 200 mg/kg/j pour les chats présentant des signes nerveux<sup>78</sup>. Cette augmentation de la concentration en GS dans les comprimés a un impact sur leur prix : la forme orale est 20 à 40% plus coûteuse que la forme injectable<sup>77</sup>. Lorsque l'on s'intéresse par exemple aux prix pratiqués par la marque Spark<sup>®</sup>, on constate que les comprimés sont 45 à 74% plus onéreux que la solution injectable selon le protocole préconisé (tableau III)<sup>79</sup>.

*Tableau III :* comparaison du coût du traitement de la marque Spark<sup>®</sup> selon la forme galénique et le type de PIF

	Forme injectable			Forme orale		
Marque : Spark <sup>®</sup>						
Coût	101,5€/5,2ml à 20mg/ml (120\$)			8,5€/comprimé (10\$)		
Dose (mg/kg/j)	Pas de signe oculaire ou nerveux	Signes oculaires	Signes nerveux	Pas de signe oculaire ou nerveux	Signes oculaires	Signes nerveux
	6	8	10	1 cp/kg	1,5 cp/kg	2 cp/kg
Quantité pour un chat de 2 kg	0,6 ml/j	0,8 ml/j	1 ml/j	2 cp/j	3 cp/j	4 cp/j
Coût/j (€)	11,7	15,6	19,5	17	25,5	34

Toutes les marques proposant une forme orale fournissent des instructions similaires concernant la façon d'administrer les comprimés<sup>77</sup>. Par exemple, un jeûne de 30 minutes avant et après l'administration du traitement est souvent recommandé<sup>77</sup>. Malgré son coût, la forme orale est de plus en plus utilisée pour l'intégralité ou une partie du traitement, car elle permet notamment de s'affranchir des effets secondaires liés aux injections sous-cutanées<sup>77</sup>. De plus, d'après les résultats observés sur le terrain, son efficacité semble en réalité équivalente à la forme injectable<sup>77</sup>. La seule contre-indication relative concernant la forme orale est la présence de troubles digestifs (diarrhée et/ou des vomissements)<sup>77</sup>.

#### ❖ Utilisation d'autres traitements en association avec la GS-441524

Les principaux traitements utilisés en association avec la GS sont des antibiotiques (doxycycline, clindamycine), des antalgiques (opioïdes, gabapentine), des anti-inflammatoires (corticoïdes, AINS), des immunostimulants (interférons, immunostimulants non spécifiques) et une fluidothérapie<sup>80</sup>. Ces traitements peuvent s'avérer nécessaires durant les premiers jours de traitement, mais il est recommandé de les interrompre dès lors qu'une amélioration marquée et stable des signes cliniques est observée<sup>80</sup>.

Des traitements symptomatiques peuvent être aussi utilisés en cas de diarrhée ou vomissements.

Par ailleurs, il est fréquent d'observer l'ajout de **compléments** pour soutenir les fonctions rénales ou hépatiques, ou de la vitamine B12 en cas d'anémie<sup>75</sup>. Toutefois, la vitamine B12 est indiquée uniquement lors d'anémie par carence en vitamine B12, rare chez le chat et non décrite lors de PIF<sup>80</sup>.

#### ❖ Effet de la stérilisation et de la vaccination en cours de traitement avec la GS-441524

Le stress étant un facteur majeur dans la survenue de la PIF, de nombreux propriétaires s'interrogent sur l'impact d'une stérilisation ou d'une vaccination sur l'efficacité du traitement<sup>80</sup>. Que ce soit en cours de traitement ou après l'arrêt du traitement, l'infection est contrôlée ou totalement traitée. Il n'est donc pas décrit de contre-indication à stériliser ou vacciner un chat malade traité<sup>80</sup>. Une série de cas n'a pas montré de complication chez cinq chats stérilisés après l'arrêt du traitement<sup>70</sup>. Toutefois, la stérilisation en cours de traitement ne devrait être réalisée que si l'animal présente une rémission clinique et biologique<sup>80</sup>. Concernant la vaccination, le système immunitaire étant déjà sollicité par le traitement, il est recommandé de la différer<sup>80</sup>.

#### ❖ Utilisation de la GS-441524 chez les chattes gestantes

Il existe peu de publications concernant la PIF chez les chattes gestantes<sup>81</sup>. Une hypothèse avancée est que chez les chattes gestantes, l'infection est à un stade préclinique ou subclinique de la maladie en début de gestation<sup>81</sup>. Le stade clinique de la maladie apparaît généralement au cours du dernier tiers de gestation en raison de l'effet immunodépresseur de cette dernière<sup>81</sup>. Le devenir des chatons dépend alors essentiellement de la période de début d'infection et de la sévérité de l'atteinte<sup>81</sup>. La maladie peut engendrer des résorptions fœtales ou des avortements<sup>81</sup>. A la naissance, bien que certains chatons décèdent rapidement, quelques portées parviennent à rester en bonne santé<sup>81</sup>. Le rôle de l'infection sur la mortalité des chatons n'est pas encore été clairement défini<sup>81</sup>.

Les chattes gestantes traitées précocement avec la GS donnent souvent naissance à des chatons en bonne santé, à condition que la réponse au traitement soit rapide<sup>81</sup>. La GS n'a pas d'effet néfaste sur le développement fœtal ou sur les chatons lorsqu'elle est administrée au cours du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> trimestre et/ou pendant la période néonatale<sup>81</sup>. La recommandation actuelle est donc de traiter les chattes gestantes comme les autres chats atteints de PIF<sup>81</sup>. Les chatons n'ont pas besoin d'être traités individuellement puisque la GS passerait facilement dans le colostrum et le lait<sup>81</sup>.

#### ❖ Utilisation de la GS-441524 chez les chats atteints d'infection par le FeLV

Les maladies immunosuppressives comme la leucose féline constituent un facteur de risque pour le développement de la PIF<sup>6</sup>. Le succès des traitements antiviraux contre la PIF repose sur le rétablissement d'une réponse immunitaire protectrice<sup>82</sup>. Or, l'immunosuppression induite par une infection progressive par le FeLV pourrait interférer avec cette réponse immunitaire et donc réduire les chances de réussite du traitement<sup>82</sup>. De plus, il est important de prendre en compte la diminution d'espérance de vie de ces chats, ainsi que le coût engendré par les autres frais vétérinaires ultérieurs<sup>82</sup>. Si les propriétaires souhaitent tout de même administrer la GS, il est essentiel de s'assurer de l'absence de maladie intercurrente avant le début du traitement : lymphome, anémie aplasique, syndromes myéloprolifératifs, etc.<sup>82</sup>.

## B. PRONOSTIC

**Sans traitement antiviral efficace**, la PIF est considérée comme une **maladie inéluctablement mortelle** à court ou moyen terme. La durée de survie sans traitement antiviral est variable selon la forme de PIF : de quelques jours à semaines pour les formes humides et de quelques semaines à mois pour les formes sèches<sup>83</sup>.

Les médianes de survie décrites chez des chats présentant une forme humide sont de huit jours et de 21 jours<sup>14,57</sup>. Les médianes de survie sont de 38 jours pour des chats présentant une forme sèche et de 111 jours pour des formes mixtes<sup>14</sup>. Un rapport de cas rapporte une durée de survie de 787 jours chez un chat atteint de forme sèche<sup>83</sup>. La durée entre le début des signes cliniques et le décès est généralement plus courte chez les jeunes chats<sup>2</sup>.

Avec l'apparition récente de **traitements antiviraux efficaces**, le pronostic associé à la PIF semble désormais **meilleur**. L'étude portant sur la GC376 a rapporté une durée de survie de plus de 12 mois chez un tiers des chats traités (6/20)<sup>67</sup>. De même, les études concernant la GS-441524 ont montré un taux de survie important : 100% (10/10 chats) plus de huit mois après l'infection<sup>68</sup>, 77,4% (24/31 chats) plus de 10 mois après la fin du traitement (1 an et 7 mois pour le plus long survivant)<sup>70</sup> et 75% (3/4 chats) plus de 11 mois après la fin du traitement<sup>71</sup>. La durée de survie à long terme (supérieure à 4 ans) reste encore à déterminer.

## C. MESURES PRÉVENTIVES

### 1) Prophylaxie sanitaire

#### a) Prise en charge de l'infection par le FECV en collectivité

La PIF est un problème fréquent dans les collectivités telles que les élevages ou les refuges<sup>2</sup>. La transmission du FECV via les fèces est accrue (par le partage des litières en particulier) et les facteurs de risque sont nombreux (jeune âge, chats de race, stress, maladies immunosuppressives). La prise en charge de l'infection par le FECV est particulièrement importante dans les élevages, car la PIF est un vice rédhibitoire avec un délai de suspicion de 21 jours après la date d'acquisition de l'animal.

#### ❖ **Collectivité infectée par le FECV**

La prise en charge des collectivités infectées par le FECV repose sur la **réduction de la charge virale dans l'environnement**<sup>6</sup>. Pour atteindre cet objectif, plusieurs actions doivent être menées simultanément (figure 22, page 52). L'**hygiène** est un élément clé de la prophylaxie sanitaire. Le FECV se transmet via les fèces, mais aussi par les objets contaminés (jouets, paniers, vêtements), et peut survivre jusqu'à sept semaines dans un environnement sec<sup>6</sup>. En tant que virus enveloppé, il est efficacement inactivé par la majorité des désinfectants (ex : eau de javel)<sup>6</sup>. Ainsi, une désinfection régulière des litières, des lieux de vie et des objets permet de diminuer fortement la charge virale dans l'environnement. L'**identification des chats excréteurs** est également essentielle pour contrôler la transmission du virus<sup>2</sup>. La RT-PCR quantitative effectuée à partir des matières fécales récupérées directement après défécation ou par écouvillonnage est la méthode de choix pour évaluer la charge virale excrétée<sup>2</sup>. Après dépistage de tous les chats de la collectivité, il est recommandé de les séparer en trois groupes : individus fortement excréteurs, faiblement excréteurs et non excréteurs<sup>2</sup>. Si cette séparation n'est pas faisable, il est conseillé *a minima* de séparer les chats fortement excréteurs des autres individus<sup>2</sup>. Par ailleurs, il a été montré qu'une concentration élevée en anticorps est associée à une forte excrétion virale<sup>84</sup>. Toutefois, la présence d'anticorps n'est pas toujours associée à l'excrétion fécale du virus<sup>84</sup>. C'est pourquoi cette dernière ne constitue pas une technique de choix pour identifier les chats excréteurs<sup>84</sup>. Enfin, un autre aspect important dans la prise en charge de ces collectivités est la **diminution des facteurs de risque** (stress, maladies immunosuppressives)<sup>6</sup>.

Le respect de l'ensemble de ces mesures peuvent se révéler **coûteux et difficile à mettre en place**. Par conséquent, l'élimination complète du FECV dans les collectivités est rarement atteinte<sup>6</sup>.

## Hygiène

- Quantité suffisante de litières (une de plus que le nombre de chats)
- Litières à distance des gamelles
- Nettoyage des litières au moins 2 fois par jour
- Changement complet et désinfection des litières au moins une fois par semaine
- Désinfection régulière des lieux de vie et objets (gamelles, jouets, paniers...)

## Contrôle des populations

- Réduction du nombre de chats par cage/pièce
- Identification des animaux excréteurs par RT-PCR à partir des matières fécales
- Séparation les chats en trois groupes : fortement excréteurs, faiblement excréteurs et non excréteurs
- Isolement des chatons à partir de l'âge de 5-6 semaines (protection par les anticorps maternels jusqu'à 6 semaines d'âge), mais sevrage précoce peu recommandé
- Retrait de la reproduction des femelles ayant produit plusieurs portées touchées par la PIF
- Dépistage (PCR, sérologie) et quarantaine pour les nouveaux chats

## Diminution des facteurs de risque

- Diminution du stress : réduire le bruit, éviter la surpopulation, enrichir le milieu de vie (cachette, jouets...), optimiser les associations de chats pour éviter les agressions
- Isolement des chats atteints par une maladie immunosuppressive (FeLV, FIV)

*Figure 22* : mesures sanitaires pouvant être mises en place dans le cadre de la conduite des lieux dans une collectivité infectée par le FECV (Tasker 2021, Dreschler 2011)

### ❖ Collectivité saine

Lorsqu'un lieu de collectivité est indemne d'infection par le FECV, des mesures prophylactiques restent nécessaires. Le **contrôle des introductions de nouveaux animaux** est un élément clé de la prophylaxie en collectivité saine<sup>17</sup>. Il consiste en la réalisation d'une analyse PCR sur les matières fécales des animaux nouvellement introduits. Cette analyse peut également être effectuée de manière répétée chez l'ensemble des chats de la collectivité afin de s'assurer de l'absence d'excrétion du virus. Le maintien du statut indemne reste donc difficile à réaliser et nécessite un investissement important.

#### b) Prise en charge de la PIF en collectivité

Pour les foyers détenant au moins deux chats, la question du risque de transmission du virus de la PIF entre le chat malade et le(s) congénère(s) sain(s) est souvent soulevée<sup>2</sup>.

L'excrétion fécale de coronavirus félin chez certains chats atteints de PIF a été démontrée dans plusieurs études<sup>2</sup>. Toutefois, le pourcentage de chats excréteurs reste assez variable, allant de 35%<sup>85</sup> à 65%<sup>41</sup>, et les tests utilisés en routine ne permettent pas de différencier le FECV du FIPV. Une étude observationnelle a montré que parmi 17 chats atteints de PIF, 11 n'ont pas présenté de charge virale détectable dans les selles<sup>85</sup>. Ces résultats semblent indiquer que chez de nombreux chats, le développement de la PIF s'associe à une résolution de l'infection entérique par le FECV<sup>85</sup>. Chez les six chats pour lesquels une charge virale a été détectée dans les selles, le gène accessoire 3c des coronavirus isolés a été séquencé : cinq possédaient un gène intact et de taille identique à celui observé chez le FECV<sup>85</sup>. Cela laisse supposer que même après avoir développé la PIF, les chats excrètent le FECV et non le FIPV. Or, le FECV ne se transformant en FIPV que chez un faible pourcentage d'animaux, la mise en contact d'un chat atteint de PIF avec d'autres chats sains ne semble donc pas être une pratique à risque. Par ailleurs, les autres chats du foyer sont probablement également infectés par le FECV. En l'absence de preuve de l'existence d'une transmission oro-fécale du FIPV, il est **actuellement admis que la transmission horizontale de la PIF n'existe pas**. En cas de doute quant au portage du FECV par les autres chats du foyer, il est possible de réaliser un test PCR pour déceler la présence du coronavirus dans les selles.

Dans un foyer où un chat vivant seul est décédé des suites d'une PIF, il est recommandé d'attendre deux mois avant d'introduire un nouveau chat dans le logement en raison de la résistance du FECV dans l'environnement<sup>2</sup>.

## 2) Prophylaxie médicale

### ❖ Utilisation de la GS-441524 chez les chats sains porteurs et excréteurs du FECV

Mutian<sup>®</sup> a été l'une des premières marques à commercialiser une forme orale de GS pour le traitement de la PIF<sup>86</sup>. Plus récemment, la marque a élargi l'**utilisation de la GS aux chats sains porteurs du FECV** dans le but d'**interrompre l'excrétion fécale du virus**<sup>86</sup>. La dose minimale et la durée de traitement requises pour assurer la clairance virale des fèces de chats excréteurs sains a donc été recherchée à partir de 29 chats provenant de cinq milieux de collectivité différents<sup>87</sup>. L'excrétion fécale du virus a été régulièrement contrôlée par RT-PCR quantitative durant le traitement avec la GS. Une disparition de l'excrétion virale a été notée chez tous les chats de l'étude (quatre chats ont nécessité un second traitement). Le protocole optimal de traitement avec la GS a donc été établi comme suit : 4 mg/kg/j pendant quatre jours<sup>87</sup>. Cette étude ne possède pas de groupe témoin, ce qui ne permet pas de déterminer si l'arrêt de l'excrétion fécale était spontanée ou provoquée par la GS. De plus, la durée d'efficacité du traitement peut être questionnée. Parmi les 18 chats dépistés après le traitement, la durée moyenne d'absence d'excrétion était de 35 jours seulement au moment de la publication<sup>87</sup>. Des analyses supplémentaires seraient nécessaires durant les semaines, mois voire années suivant l'arrêt du traitement pour déterminer si une résurgence de l'excrétion virale est possible. De plus, lors d'infection par le FECV, une immunité se développe et permet à terme de stopper l'excrétion fécale chez la plupart des chats<sup>86</sup>. Cependant, la concentration en anticorps est susceptible de décroître au fil du temps, rendant possible une nouvelle infection ainsi que l'excrétion fécale du virus<sup>86</sup>. Il semble donc peu probable que l'excrétion virale puisse être définitivement interrompue avec un traitement unique de courte durée<sup>86</sup>. Des études supplémentaires seraient nécessaires.

Le risque majeur d'un traitement prophylactique est le **risque d'apparition de résistance à la GS**<sup>86</sup>. Des études sur les antiviraux GC et GS ont déjà montré l'existence de souches résistantes de FIPV<sup>68,70</sup>. Ainsi, l'utilisation massive de la GS dans une large population de chats porteurs sains risque de conduire à une sélection de souches du FECV résistantes à la GS<sup>86</sup>. La mutation de ces souches du FECV pourrait alors conduire à des souches du FIPV également résistantes à la GS, rendant impossible son utilisation chez de nombreux chats atteints de PIF<sup>86</sup>. En prenant en compte le fait qu'un faible pourcentage de chats infectés par le FECV développent la PIF, il est sans doute plus prudent de ne pas utiliser la GS comme traitement prophylactique.

### ❖ Vaccination

A l'heure actuelle, un **vaccin intranasal** (Primucell<sup>®</sup>/Felocell<sup>®</sup> FIP Zoetis) est disponible sur le marché, mais n'est pas commercialisé en France. Il contient une souche vivante atténuée thermosensible DF2-ts du coronavirus félin<sup>88</sup>. L'objectif de ce vaccin est de provoquer une réponse immunitaire locale avec la sécrétion d'immunoglobulines A par les muqueuses nasales, et systémique avec la mise en place d'une immunité à médiation cellulaire<sup>88</sup>. Il ne permet toutefois pas la production d'anticorps à des concentrations élevées<sup>88</sup>. La primovaccination consiste en deux administrations à trois semaines d'intervalle chez des chats âgés de plus 16 semaines<sup>88</sup>. Un rappel annuel est ensuite nécessaire.

En raison du manque de preuve quant à son efficacité, de nombreuses **associations d'experts vétérinaires ne recommandent pas l'utilisation** de ce vaccin<sup>2,89</sup>. En effet, il semble uniquement protéger les chats présentant une concentration en anticorps anti-coronavirus faible à nulle<sup>90</sup>. Or, le vaccin ne s'utilise qu'à partir de 16 semaines, âge à partir duquel la plupart des chatons sont déjà infectés et séropositifs<sup>89</sup>. Par ailleurs, le vaccin utilise une souche de sérotype II, alors que le sérotype I est prédominant sur le terrain<sup>89</sup>.



**DEUXIÈME PARTIE : ENQUÊTE SUR  
L'UTILISATION DES MOLÉCULES  
ANTIVIRALES GC376 ET GS-441524 EN  
DEHORS DU CADRE LÉGAL EN FRANCE  
POUR LE TRAITEMENT DE LA PÉRITONITE  
INFECTIEUSE FÉLINE**

## **I. MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **A. OBJECTIF DE L'ENQUÊTE**

L'objectif de cette enquête est d'établir un état des lieux sur l'utilisation en dehors du cadre légal en France des molécules antivirales GC376 et GS-441524 pour le traitement de la PIF. Depuis la publication récente d'études montrant leur efficacité, de nombreux propriétaires ont commencé à administrer le traitement à leur chat, malgré l'absence d'AMM de ces deux molécules.

### **B. ÉLABORATION DU QUESTIONNAIRE**

Le questionnaire a été élaboré en s'appuyant sur les informations fournies par les études sur la GC376 et GS-441524<sup>67,70,71,75</sup>. La mise en forme a été effectuée grâce au logiciel « Google Forms ».

Le questionnaire a pour cible tous les propriétaires possédant un chat en cours de traitement, en période d'observation (après la fin du traitement) ou considéré comme guéri (après la période d'observation) suite à l'utilisation d'au moins l'une de ces molécules.

Le questionnaire se compose de quatre parties (voir Annexe 1) :

- Attestation de recueil de consentement éclairé
- Informations sur l'animal : âge, sexe, race, origine, antécédents médicaux
- Diagnostic et prise en charge initiale de la PIF : forme de PIF, symptômes initiaux, traitements initialement mis en place et résultats associés
- Prise en charge de la PIF par les molécules GC376 ou GS-441524 : informations sur le produit utilisé (molécule, marque, provenance, etc.), modalités de traitement (dose, fréquence et voie d'administration, durée, personne administrant le traitement, coût, etc.), évolution clinique et paraclinique en lien avec le traitement (rémission/échec, effets secondaires indésirables, etc.)

### **C. DIFFUSION DU QUESTIONNAIRE**

Le questionnaire a été diffusé par le biais d'un réseau social, sur un groupe privé dédié au traitement de la PIF par la GS (modalités de traitement, conseils, suivi). Les administrateurs de ce groupe ont été contactés *via* leur groupe principal « PIF Péritonite Infectieuse Féline (Groupe Officiel®) Conseils & Traitement »<sup>91</sup>.

### **D. ANALYSE DES DONNÉES**

L'enquête a été réalisée sur une période d'environ quatre mois (28 octobre 2020 au 07 mars 2021) et a recueilli 169 réponses de propriétaires. Les résultats ont été analysés de façon descriptive à l'aide du logiciel « Excel » de Microsoft<sup>®</sup>. Un test de normalité a été effectué pour les données continues et, selon la réponse obtenue, le couple suivant a été fourni :

- Moyenne et écart-type pour les variables suivant une loi normale
- Médiane et minimum-maximum pour les variables ne suivant pas une loi normale

## **II. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE**

### **A. PROFIL DES ANIMAUX**

#### **1) Âge**

L'âge médian des chats au moment du diagnostic est de huit mois avec un âge minimum de deux mois et un âge maximum de 12,6 ans.

La tranche d'âge la plus représentée est celle comprise entre deux et six mois (40,7%). Les chats de **moins de 2 ans représentent 79% des chats** de l'enquête (figure 23).

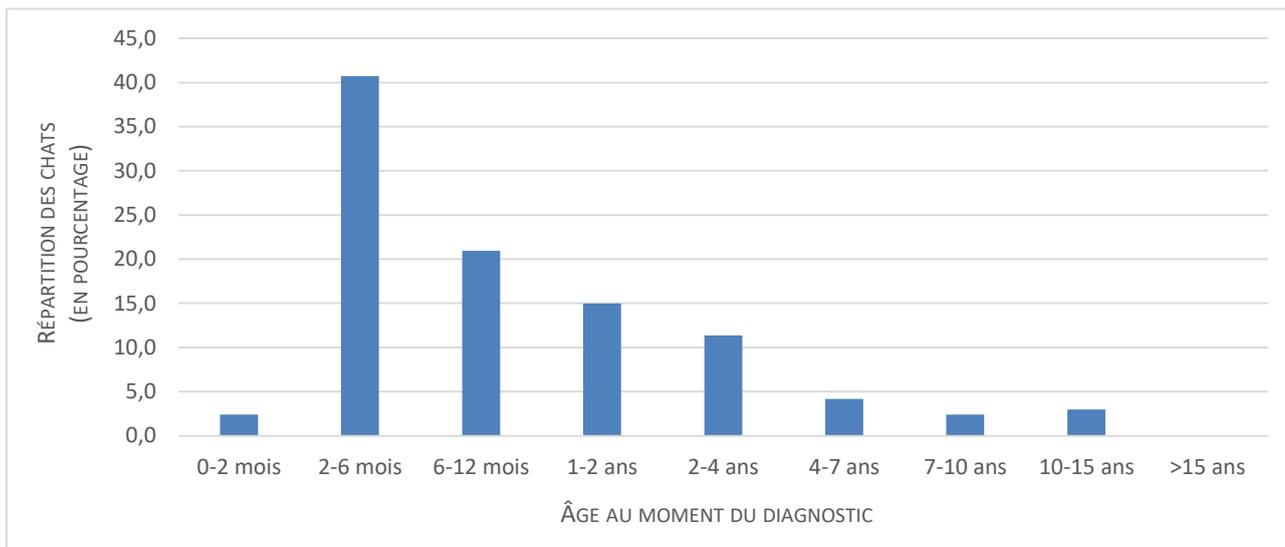


Figure 23 : répartition des chats selon leur tranche d'âge lors du diagnostic

## 2) Sexe

Les chats **mâles (60,4%) sont plus représentés** dans cette enquête que les femelles (39,6%). En revanche, aucune différence n'est observée selon le statut sexuel de l'animal au moment du diagnostic (50,3% de chats entiers ; 49,7% de chats stérilisés).

## 3) Race

Les chats de race pure représentent la moitié des participants (47,3%). Les autres animaux sont des chats Européens (49,1%) et croisés (3,6%). Parmi les races pures (figure 24), les plus fréquentes sont le Sacré de Birmanie (7,7%), le Maine Coon (5,9%) et le British Shorthair (5,3%).

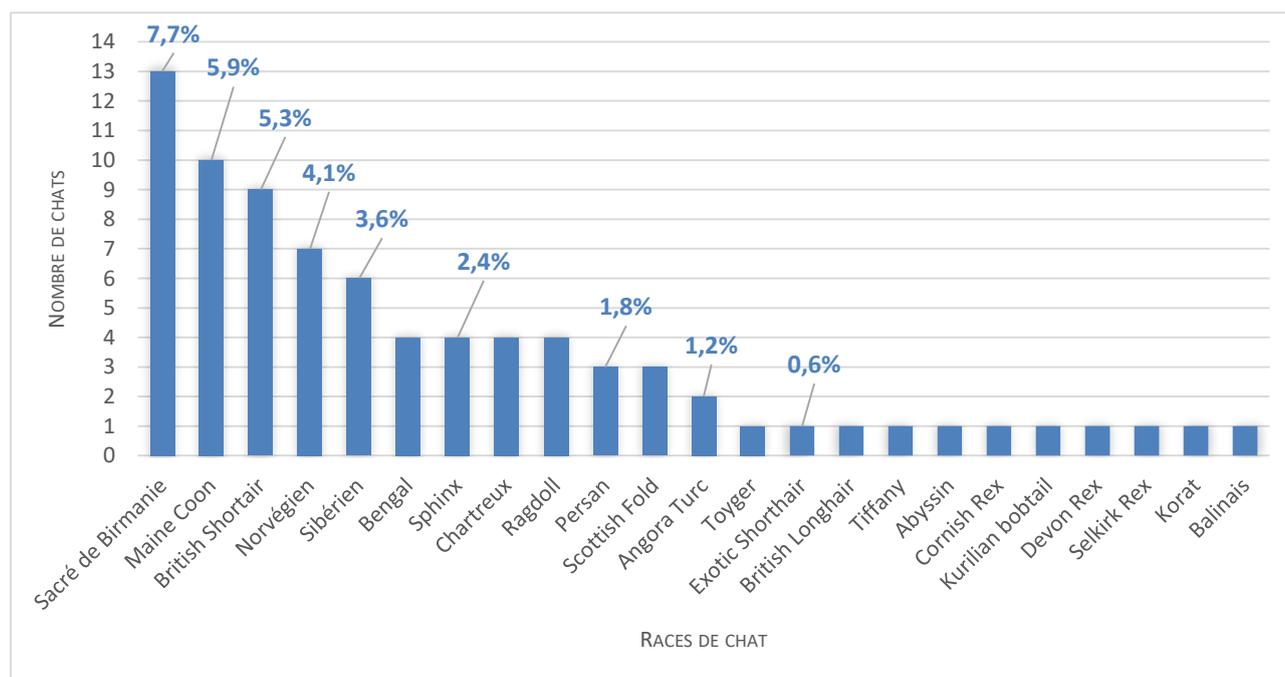


Figure 24 : races pures représentées dans l'enquête

## 4) Origine

La majorité des chats de l'enquête provient d'un **lieu de collectivité** (77,7%). Parmi ces lieux de collectivité sont cités les élevages (40,4%) et les refuges/associations (37,3%). Les autres animaux ont été adoptés chez des particuliers (22,3%).

## 5) Antécédents médicaux

Dans plus de la moitié des cas aucun antécédent médical n'a été déclaré avant le développement de la PIF (54,8%). Pour les autres chats, les principales affections rapportées sont le coryza (19,1%) et des diarrhées d'origine non documentée (4,5%).

# B. CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE

## 1) Forme de PIF et signes cliniques

Les différentes formes de PIF sont représentées : 50,9% pour les formes humides, 41,8% pour les formes sèches et 7,3% pour les formes mixtes. La moitié des chats atteints de forme sèche présentent des symptômes nerveux et/ou oculaires (52,2%). Les **symptômes observés** par les propriétaires, toutes formes de PIF confondues, sont **principalement non spécifiques** : abattement (70,4%), troubles de l'appétit (62,7%), amaigrissement (60,4%) et fièvre (42,6%). Selon les formes de PIF renseignées, d'autres signes cliniques plus spécifiques ont été observés (tableau IV).

*Tableau IV* : signes cliniques rapportés par les propriétaires selon la forme de PIF (plusieurs choix possibles par participant)

Symptômes	Toutes formes		PIF humide		PIF sèche	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Abattement	119	70,4	60	71,4	46	66,7
Baisse d'appétit voire anorexie	106	62,7	54	64,3	45	65,2
Amaigrissement	102	60,4	45	53,6	47	68,1
Fièvre	72	42,6	40	47,6	27	39,1
Distension abdominale	56	33,1	54	64,3	1	1,4
Difficultés respiratoires	30	17,8	19	22,6	6	8,7
Symptômes nerveux (ataxie, convulsions, troubles du comportement, etc.)	28	16,6	4	4,8	19	27,5
Symptômes oculaires (uvéïte, hyphéma, etc.)	23	13,6	5	6,0	14	20,3
Ictère	19	11,2	8	9,5	10	14,5

## 2) Établissement du diagnostic

Parmi les 169 participants, la quasi-totalité affirme que le diagnostic de la PIF a été effectué par un vétérinaire (95,9%). Ce dernier a été établi dans la semaine ou dans le mois suivant l'apparition des symptômes chez respectivement 30,8% et 81,7% des chats. Concernant les autres animaux, le diagnostic a nécessité plusieurs mois (tableau V).

**Tableau V :** durée entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de PIF, toutes formes confondues

Évolution avant diagnostic	Nombre de chats	Pourcentage
< 1 semaine	52	30,8
1-2 semaines	49	29,0
2-4 semaines	37	21,9
1-3 mois	22	13,0
3-6 mois	6	3,6
> 6 mois	3	1,8
Total	169	100,0

La durée médiane entre le début des symptômes et le diagnostic (tableau VI) est de une à deux semaines pour les formes humides et de deux à quatre semaines pour les formes sèches. Concernant les formes humides, le diagnostic a majoritairement été établi dans la semaine suivant l'apparition des symptômes (39,3%). Concernant les formes sèches, la majorité des propriétaires rapporte une durée comprise entre deux à quatre semaines (33,3%).

**Tableau VI :** durée entre l'apparition des symptômes et le diagnostic selon les formes cliniques de PIF (hors forme mixte)

Évolution avant diagnostic	PIF humide		PIF sèche	
	Nombre de chats	%	Nombre de chats	%
< 1 semaine	33	39,3	14	20,3
1-2 semaines	30	35,7	16	23,2
2-4 semaines	10	11,9	23	33,3
1-3 mois	7	8,3	12	17,4
3-6 mois	3	3,6	3	4,3
> 6 mois	1	1,2	1	1,4
Total	84	100,0	69	100,0

### 3) Prise en charge médicale préalable au traitement antiviral

Un traitement préalable (tableau VII) au traitement antiviral a été mis en place chez 60,4% des chats, majoritairement constitué d'**anti-inflammatoires** (71,6%) et d'**antibiotiques** (57,8%). Une hospitalisation est rapportée chez presque un quart de ces animaux (22,5%).

**Tableau VII :** traitements préalables au traitement antiviral, mis en place lors de la prise en charge initiale par le vétérinaire (plusieurs réponses possibles par participant)

Type de traitement	Nombre de chats	Pourcentage
Anti-inflammatoires	73	71,6
Antibiotiques	59	57,8
Diurétiques	5	4,9
Hospitalisation	23	22,5
Ponction	9	8,8

Dans plus de la moitié des cas, l'évolution clinique après ce traitement préalable (tableau VIII) est rapportée comme **défavorable**, avec majoritairement une stagnation (40,4%) ou une aggravation de la maladie (21,2%).

*Tableau VIII* : évolution clinique suite au traitement mis en place par le vétérinaire avant le traitement antiviral

Évolution	Nombre de chats	Pourcentage
Stationnaire	40	40,4
Aggravation	21	21,2
Amélioration partielle	19	19,2
Amélioration puis rechute	15	15,2
Guérison	4	4,0

## C. CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT ANTIVIRAL

### 1) Information des propriétaires

Les propriétaires ont majoritairement été informés de l'existence du traitement (tableau IX) par les **réseaux sociaux** (60,4%), ou par l'intermédiaire d'un vétérinaire (30,2%).

*Tableau IX* : sources au moyen desquelles les propriétaires ont été informés de l'existence du traitement antiviral (plusieurs choix possibles par participant)

Modalité d'information	Nombre de cas	Pourcentage
Réseaux sociaux (ex : Facebook)	102	60,4
Vétérinaire	51	30,2
Connaissance/ami	38	22,5
Site internet	23	13,6
Éleveur	7	4,1
Association/refuge	3	1,8

### 2) Modalités d'obtention du traitement

La totalité des participants ont utilisé la molécule GS-441524, essentiellement de la **marque SAK®** (79,7%) (figure 25 ; tableau X). Ils se sont presque exclusivement fournis le traitement **par leurs soins** (98,2%). Les propriétaires rapportent avoir acheté le médicament en provenance de Chine *via* un groupe de soutien sur un réseau social. Seuls trois participants ont obtenu le traitement *via* leur vétérinaire.

*Figure 25* : solution injectable de la marque SAK proposée à la vente sur internet<sup>92</sup>



Tableau X : marques de GS-441524 utilisées par les participants (plusieurs réponses possibles par participant)

Marque de l'antiviral	Nombre de cas	Pourcentage
SAK <sup>®</sup>	118	79,7
Kitty care <sup>®</sup>	11	7,4
Shire <sup>®</sup>	9	6,1
Enndu <sup>®</sup>	7	4,7
Mutian <sup>®</sup>	6	4,1
Beat <sup>®</sup>	3	2,0
Hero <sup>®</sup>	2	1,4
Star <sup>®</sup>	2	1,4
Pine <sup>®</sup>	1	0,7
Ocean <sup>®</sup>	1	0,7
Miner <sup>®</sup>	1	0,7
Spark <sup>®</sup>	1	0,7
Total (hors « Je ne sais pas » et sans réponse)	148	100

### 3) Protocole thérapeutique

Le traitement a été effectué sous forme injectable uniquement dans la majorité des cas (87%). Le reste des participants a administré la molécule sous forme injectable en début de traitement, avec un relai oral et un seul participant n'a administré que des comprimés pendant toute la durée du traitement. Les concentrations rapportées pour la solution injectable sont de 15, 16, 17 et 20 mg/ml.

Les protocoles décrits sont les suivants :

- Voie sous-cutanée : **une injection par jour pendant 84 jours à une dose comprise entre 5 et 14 mg/kg**,
- Voie orale : administration en une ou deux prises quotidiennes. La dose n'est pas renseignée car elle calculée directement par le fournisseur et n'est pas précisée aux propriétaires.

Seize participants rapportent une modification de la dose administrée en cours de traitement. Par ailleurs, 34 participants ont prolongé le traitement au-delà des 84 jours prévus. La durée médiane de cette prolongation de traitement est de 14 jours, avec un minimum de un jour et un maximum de 154 jours.

#### 4) Réalisation du traitement

Plus de **trois quarts des propriétaires ont réalisé eux-mêmes le traitement** (77,5%), dont un peu plus de la moitié sans explication par un vétérinaire (43,8%) (tableau XI). Le reste des participants a délégué toute ou une partie de la réalisation du traitement à leur vétérinaire (16,6%) ou à une connaissance (4,1%).

*Tableau XI* : personne(s) en charge de l'administration du traitement antiviral

Personne(s) en charge de l'administration du traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Par vous sans explications du vétérinaire	74	43,8
Par vous avec des explications du vétérinaire	57	33,7
Par le vétérinaire puis par vous	11	6,5
Par vous et le vétérinaire de façon mixte (ex : le vétérinaire la semaine, vous le week-end)	9	5,3
Par une connaissance	7	4,1
Par le vétérinaire	5	3,0
Par vous puis par le vétérinaire	3	1,8
Par vous (vétérinaire ou étudiant vétérinaire)	3	1,8
Total	169	100,0

Plus de la moitié des participants (52,3%) affirme avoir réalisé le traitement par ses propres soins car leur **vétérinaire n'a pas souhaité être impliqué, en raison du caractère illégal du médicament**. Plus d'un quart des participants (29,7%) expliquent ne pas avoir impliqué leur vétérinaire pour d'autres raisons : incompatibilité avec les horaires ou jours d'ouverture de la clinique vétérinaire (fermeture après 19h/19h30 en général ou le week-end), stress lié à des visites quotidiennes, capacité à faire les injections soi-même (infirmier, ASV, salarié d'un refuge, éleveur, etc.), réduction des coûts associés au traitement. Enfin, un faible nombre de propriétaires n'a pas informé le vétérinaire de la mise en place du traitement (7,8%).

Un suivi clinique est effectué en cours de traitement par presque tous les participants (96,4%), avec principalement des bilans sanguins (95,6%) et échographiques (50,6%).

#### 5) Coût du traitement antiviral

Le coût d'une fiole de la marque SAK au moment de l'enquête était de 59 euros pour 5 ml à une concentration de 15 mg/ml et 89 euros pour 5 ml à une concentration de 20 mg/ml. Pour les comprimés, les prix varient selon les marques : de 10 à 20 euros par comprimé.

Pour les participants ayant terminé le traitement, le **coût moyen du traitement** s'élève à **2392 euros**, auquel il faut rajouter les **frais vétérinaires** annexes (consultation, prises de sang, etc.) de **969 euros** en moyenne. Le traitement représente donc un **coût total moyen de 3361 euros**.

#### 6) Autres traitements associés

Plus d'un tiers des participants a administré un traitement concomitamment à la GS de manière ponctuelle ou permanente (37,9%) (tableau XII) : **anti-inflammatoires** (34,9%), **antibiotiques** (33,3%), **vitamine B12** (20,6%), **protecteurs hépatiques** (15,9%) et **anti-vomitif** (15,9%). Lorsque le type d'anti-inflammatoire est précisé, les corticoïdes sont majoritairement cités (85%).

Tableau XII : traitements utilisés en complément de la GS-441524 (plusieurs réponses possibles par participant)

Traitements supplémentaires	Nombre de cas	Pourcentage
Anti-inflammatoires	22	34,9
Antibiotiques	21	33,3
Vitamine B12	13	20,6
Protecteurs hépatiques	10	15,9
Anti-vomitif	10	15,9
Probiotiques	7	11,1
Traitement oculaire	4	6,3

## 7) Effets indésirables du traitement antiviral

Des **effets indésirables** ont été déclarés par une majeure partie des propriétaires (**84,8%**) (tableau XIII). L'effet indésirable le plus fréquent est une **douleur lors de l'injection sous-cutanée** (95%), souvent associée à des lésions cutanées sur les sites d'injection (46,8%) (figure 26). Sur une échelle de 1 à 10, les propriétaires ont donné un score moyen de 6,8 à cette douleur.

Tableau XIII : effets secondaires indésirables du traitement antiviral déclarés par les propriétaires (plusieurs choix possibles par participant)

Effets indésirables	Nombre de cas	Pourcentage
Douleur lors de l'injection	134	95,0
Lésion cutanée au niveau du site d'injection	66	46,8
Diarrhée	24	17,0
Fatigue	17	12,1
Vomissements	14	9,9
Atteinte rénale	12	8,5
Boiterie après l'injection	8	5,7
Eternuements	7	5,0
Atteinte hépatique	6	4,3



Figure 26 : exemple de lésion cutanée sur le flanc suite aux injections sous-cutanées de GS

Parmi les moyens utilisés pour réduire la douleur, les propriétaires ont rapporté l'application de pommade anesthésiante à base de lidocaïne sur le site d'injection, l'injection sous-cutanée préalable de soluté physiologique sur le site d'injection et l'utilisation d'anxiolytiques (gabapentine) ou d'alpha-cazosépine.

## D. RÉSULTATS DU TRAITEMENT

### 1) Évolution clinique

Une **amélioration clinique** est constatée chez **presque la totalité** des chats (97,6%), et survenait **dans la semaine** suivant le début du traitement chez 92,4% des chats avec une durée médiane de deux jours. La figure 27 illustre l'évolution clinique de plusieurs chats traités avec la GS-441524.

Le tableau XIV détaille les améliorations observées par les propriétaires. Pour les chats ayant fini le traitement, la prise de poids moyenne est de 1,3 kg.

*Tableau XIV* : améliorations cliniques observées par les propriétaires (plusieurs choix possibles par participant)

Améliorations cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Meilleur état général	144	88,3
Reprise de l'appétit	128	78,5
Prise de poids	94	57,7
Disparition de la fièvre	92	56,4
Diminution/disparition de la distension abdominale	55	33,7
Diminution/disparition des difficultés respiratoires	30	18,4
Diminution/disparition des symptômes neurologiques	27	16,6
Amélioration de l'atteinte oculaire	24	14,7

### 2) Rechutes

Une **rechute en cours de traitement** a été déclarée chez **13,2%** des chats et a été prise en charge par une modification du protocole dans 80% des cas. Parmi les 20 chats ayant rechuté en cours de traitement, trois sont décédés.

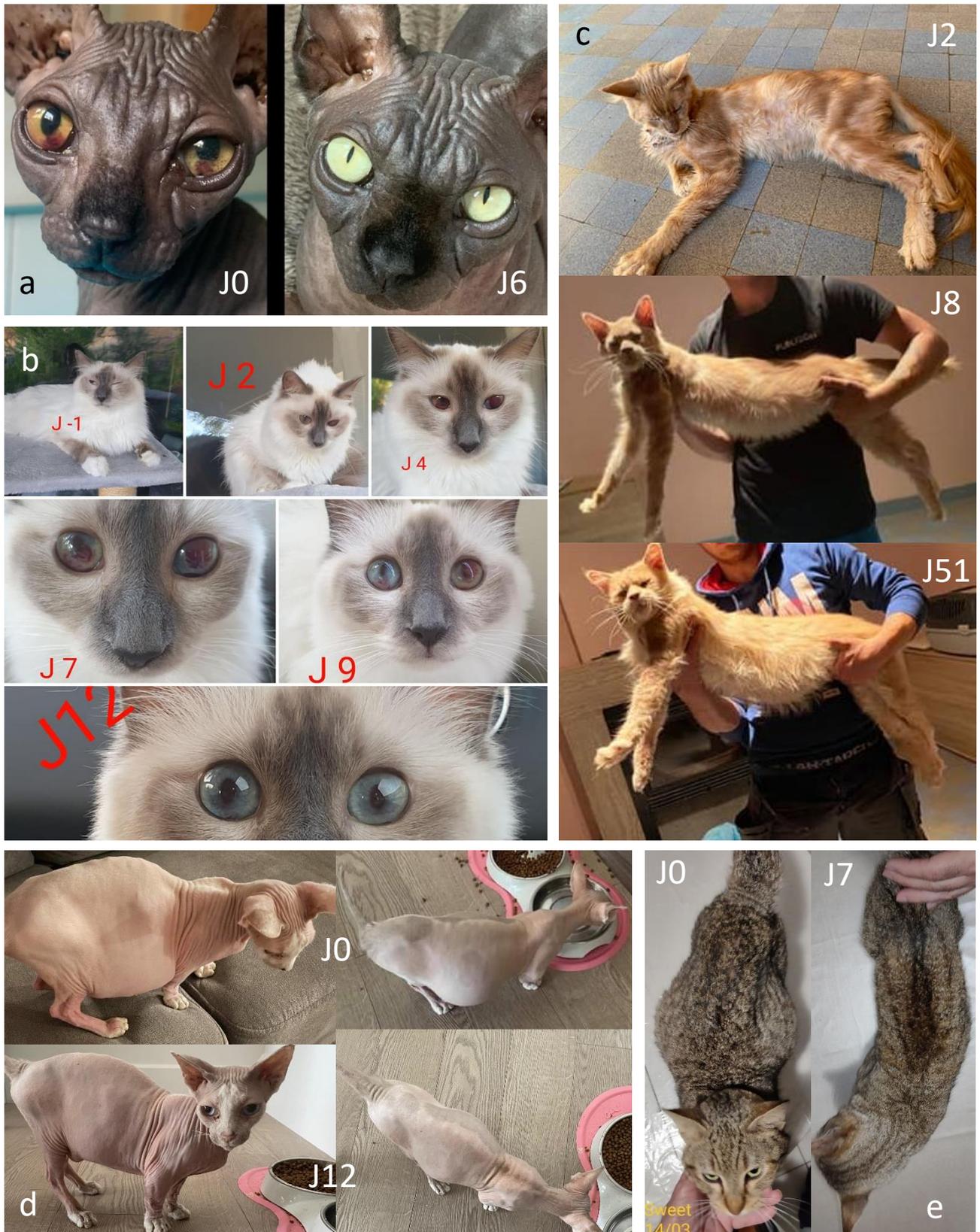
Un taux de rechute de **9,1%** a été constaté en **période d'observation**. La majeure partie de ces rechutes a été prise en charge au moyen d'un nouveau traitement antiviral avec la GS-441524 (83,3%), avec une modification du protocole dans 66,7% des cas. Un seul chat sur les six ayant présenté une rechute durant la période d'observation n'a pas reçu de second traitement antiviral et a été euthanasié.

### 3) Survie

Parmi tous les chats de l'enquête, 97% étaient en vie au moment de la réponse au questionnaire. Parmi les chats en vie au moment de l'enquête, 62,8% étaient en cours de traitement et 37,2% avaient terminé le traitement, dont 55,7% en période d'observation et 44,3% considérés comme guéris (après la période d'observation). Parmi les animaux ayant reçu un **traitement complet**, **98,4%** étaient **en vie**. La durée de survie la plus longue est de un an et demi (traitement fini en août 2019 et réponse au questionnaire en février 2021). Parmi les cinq chats décédés, trois sont décédés durant les 15 premiers jours de traitement.

### 4) Séquelles à long terme en lien avec le traitement antiviral

Les seules **séquelles** rapportées suite au traitement antiviral sont des **cicatrices sur les sites d'injection** (3,5%).



**Figure 27 :** évolution de chats atteints de PIF et traités avec la GS-441524 (autorisation de diffusion par les propriétaires)

- a) Balthazar, PIF sèche oculaire déclarée à l'âge de 3 mois et demi
- b) Desmo, PIF sèche oculaire déclarée à l'âge de 1 an et 2 mois
- c) Obispo, PIF sèche sans signe oculaire/nerveux déclarée à l'âge de 2 ans
- d) Bibou, PIF humide déclarée à l'âge de 2 ans et 8 mois
- e) Sweet, PIF humide déclarée à l'âge de 2 ans

## E. RESENTI DES PROPRIÉTAIRES SUR LE TRAITEMENT

Plus de la moitié des participants a hésité à entreprendre le traitement (57,9%), pour les raisons indiquées dans le tableau XVI.

*Tableau XV :* motifs pour lesquels certains propriétaires ont hésité à entreprendre le traitement antiviral (plusieurs choix possibles par participant)

Motifs d'hésitation à entreprendre le traitement antiviral	Nombre de cas	Pourcentage
Prix	68	71,6
Aspect qualitatif (peur de la qualité du traitement fourni)	51	53,7
Aspect pratique du traitement (peur de ne pas être capable de faire le traitement à son animal)	47	49,5
Illégalité de la molécule en France (peur des retombées judiciaires)	37	38,9

La grande majorité des participants pense avoir réussi à administrer le traitement convenablement (89,5%). Parmi les propriétaires éprouvant des doutes quant à la bonne conduite du traitement, le motif avancé est la **difficulté à faire les injections** (95,5%), avec notamment des difficultés pour la contention du chat et la réalisation de l'injection elle-même (produit injecté en dehors de l'animal). De nombreux participants vivent le moment de l'injection comme un stress important et soulignent la difficulté psychologique liée au traitement. Un seul propriétaire rapporte la difficulté à se rendre disponible tous les jours à heure fixe pour l'injection (4,5%).

### III. DISCUSSION

Cette enquête sur l'utilisation des molécules antivirales GC376 et GS-441524 pour le traitement de la PIF est à notre connaissance la **première réalisée en France**. L'objectif de ce travail n'est pas de plébisciter l'utilisation illégale de ces molécules, mais d'**informer la profession vétérinaire** sur les pratiques liées à l'utilisation de ces médicaments en dehors du cadre légal.

#### 1) **Épidémiologie**

Les chats de moins de deux ans sont surreprésentés dans l'enquête (79%), ce qui correspond aux résultats des études précédentes<sup>8-11</sup>. De plus, on constate que très peu de chatons de moins de deux mois sont touchés (2,4%), ce qui est cohérent avec l'hypothèse d'une protection par les anticorps maternels<sup>2</sup>. Les chats dont l'âge est compris entre 10 et 15 ans sont très faiblement représentés (3,0%), alors que Rohrbach *et al.* ont montré une légère augmentation du nombre de cas de PIF dans cette tranche d'âge<sup>8</sup>. Ce constat pourrait en partie s'expliquer par le fait que les **propriétaires de chats âgés soient moins enclins à réaliser le traitement**, probablement en raison de son coût et de l'espérance de vie plus courte de leur animal.

Les chats mâles sont légèrement plus représentés (60,4%), ce qui correspond aux résultats des études précédentes<sup>8-11</sup>.

Les chats de race pure représentent 47,3% des chats de l'enquête. D'après la plateforme d'identification des carnivores domestiques I-CAD, les chats Européens représentent 86% des chats identifiés en France en 2019<sup>93</sup>. Cela signifie que les chats de race pure représentent au maximum 14% des chats identifiés en France. Dans notre enquête, les **chats de race pure semblent donc surreprésentés**, en concordance avec les résultats de plusieurs études<sup>8,9,11-13</sup>. Il est néanmoins possible de penser que les **propriétaires de chats de race sont**

**prêts à dépenser davantage d'argent pour leur chat**, notamment en raison de l'investissement financier initial. Le Sacré de Birmanie, race la plus représentée dans l'enquête (7,7%), est aussi retrouvé dans l'étude de Pesteanu-Somogyi *et al.* comme une race davantage touchée par la PIF<sup>11</sup>. Le Maine Coon (5,9%) et le British Shorthair (5,3%) sont deux autres races fréquemment citées. Toutefois, d'après la plateforme I-CAD, les races Maine Coon et Sacré de Birmanie font partie des 3 races pures les plus représentées en France en 2019 (respectivement 33% et 9,8%)<sup>93</sup>. L'incidence plus élevée de la PIF au sein de ces races peut donc également s'expliquer par leur **effectif plus élevé en France**, et non seulement par une prédisposition raciale.

Plus de trois quarts des chats de l'enquête sont issus d'un lieu de collectivité (77,7%). Cave *et al.* ont montré que les chats provenant de lieux de collectivité présentent un risque deux fois plus élevé d'être séropositifs pour le coronavirus que les chats vivant seuls<sup>15</sup>. Ces chats ont donc davantage de risque de développer une PIF, conformément au résultat de notre enquête.

## 2) Diagnostic de la PIF

Les formes humides et sèches sont représentées de manière équivalente dans l'enquête (respectivement 50,9% et 41,8%). Les formes mixtes sont nettement minoritaires. Les principaux signes cliniques observés correspondent à ceux décrits dans la littérature<sup>2,5</sup> :

- Des signes peu spécifiques pour toutes les formes de PIF confondues (abattement, anorexie, amaigrissement, fièvre)
- Distension abdominale et difficultés respiratoires pour les formes humides
- Troubles nerveux et oculaires pour certaines formes sèches

Presque la moitié des chats déclarés atteints d'une forme sèche de PIF ne présente pas de symptôme nerveux ou oculaire (47,8%). Pour ces animaux, les signes cliniques se limitent donc à des signes non spécifiques, rendant l'établissement du diagnostic plus complexe.

Chez 40,2% des chats de l'enquête, la PIF a été diagnostiquée plus de deux semaines après le début des symptômes. Ce délai semble particulièrement élevé du fait de l'évolution parfois rapidement fatale de la PIF. Il est admis que les **formes humides de PIF sont plus faciles à diagnostiquer que les formes sèches** de PIF<sup>2</sup>. Nos résultats sont cohérents avec cette affirmation puisque les chats atteints par une forme humide sont majoritairement diagnostiqués dans la semaine suivant le début des symptômes contre deux à quatre semaines pour les formes sèches.

Un premier traitement symptomatique ou de soutien, mis en place chez 60,4% des chats, n'a pas permis d'améliorer l'état clinique chez la majorité des animaux.

## 3) Modalités du traitement antiviral

Les propriétaires ont majoritairement eu connaissance de l'existence du traitement antiviral **via les réseaux sociaux** (60,4%). Seul un tiers des propriétaires rapporte avoir été informé par un vétérinaire. Cette faible proportion peut s'expliquer par une méconnaissance de ces traitements non commercialisés ou par une crainte de poursuites judiciaires du fait du caractère illégal de l'utilisation de ces molécules.

L'**utilisation exclusive de la molécule GS** s'explique par le fait que le groupe du réseau social sur lequel le questionnaire a été diffusé n'utilise que cette molécule. Toutefois, les témoignages publiés sur des réseaux extérieurs à ce groupe suggèrent que la **GC n'est plus utilisée à ce jour**. De même, la principale marque citée (SAK<sup>®</sup>) est celle distribuée aux propriétaires par les administrateurs du groupe (collaboration avec la marque) auprès desquels les propriétaires passent commande. Le produit venant de Chine, le délai de livraison peut s'avérer long (jusqu'à deux semaines) compte-tenu de l'évolution clinique rapidement défavorable pour certains animaux. Pour que les propriétaires de chats nouvellement inclus débutent le traitement le plus rapidement possible, les administrateurs du groupe sollicitent fréquemment les propriétaires dont les animaux reçoivent le traitement pour fournir les premières doses. La provenance de la molécule GS soulève

également des interrogations quant à l'interprétation des résultats de l'enquête sur l'efficacité du traitement, car les laboratoires fournisseurs n'ont aucune norme réglementaire à respecter. Il est **impossible de s'assurer que les produits utilisés contiennent effectivement de la GS** et que la concentration indiquée est exacte.

Pour la **très grande majorité** des participants (87%), le traitement a été réalisé uniquement **par voie sous-cutanée**. Il s'agit de la voie d'administration décrite dans le protocole établi par le Dr Pedersen<sup>75</sup>. De plus, les administrateurs du groupe fournissant la molécule recommandent en priorité la voie injectable en raison d'une efficacité supposée supérieure par rapport aux formes orales. Si le traitement n'est pas réalisable dans son intégralité par voie injectable, un relai par voie orale est proposé en milieu de protocole, soit à partir du 42<sup>ème</sup> jour de traitement.

Les injections sous-cutanées s'effectuent **une fois par jour** alors que les comprimés peuvent être administrés en une ou deux prises quotidiennes. Les administrateurs précisent que le traitement doit impérativement être donné à heure fixe avec une imprécision maximale de 30 minutes. Ils ont créé un fichier à destination des propriétaires pour expliquer les grands principes du traitement et notamment les modalités de réalisation des injections sous-cutanées (matériel, moyens de contention, protocole d'injection).

Les concentrations de la solution injectable sont variables : 15, 16, 17 et 20 mg/ml. Les administrateurs précisent que la solution étiquetée à 16 mg/ml correspondrait en réalité à une concentration de 15 mg/ml. La concentration la plus faible est plutôt utilisée pour les formes humides alors que la concentration la plus élevée est employée en cas de forme sèche oculaire/nerveuse ou lorsque le poids de l'animal est élevé. **La dose de GS à administrer dépend de la forme de PIF.** Sur le fichier fourni par les administrateurs, une formule a été rédigée afin de faciliter le calcul de la quantité de produit à injecter pour le protocole parentéral (figure 28).

**La formule de calcul est la suivante :**

Dosage en mg/kg / concentration du produit X le poids du chat

*Exemple pour un chat de 3,5 kg avec une PIF humide donc 5 mg/kg avec une concentration de 15 mg/ml*

$$5 / 15 \times 3,5 = 1,16666 \text{ ml}$$

Le résultat sera toujours arrondi au 10<sup>e</sup> supérieur afin d'obtenir le dosage soit 1,20 ml pour cet exemple.

**Figure 28 :** formule de calcul de la quantité de médicament antiviral à injecter en millilitre

Il n'a pas été possible d'analyser statistiquement les réponses concernant la dose de GS administrée, car de nombreux participants n'ont pas répondu à cette question, ont donné une réponse incomplète/incohérente ou ont signalé ne pas connaître le dosage. Toutefois, les réponses obtenues indiquent un dosage variant entre 5 et 14 mg/kg. Les dosages évoqués dans la littérature ne dépassent pas 10 mg/kg<sup>68,70,71,75</sup>. Dans le protocole du Dr Pedersen, il est néanmoins précisé que le dosage peut être augmenté en l'absence de réponse à la dose initiale<sup>75</sup>

Les concentrations des comprimés n'ont pas pu être retranscrites car elles sont extrêmement variables selon les marques, ou n'ont pas été précisées par les répondants.

Bien que la plupart des participants aient **administré eux-mêmes le traitement** (77,5%), une partie non négligeable d'entre eux a reçu de **l'aide de leur vétérinaire** pour tout ou partie du traitement (16,6%). Ce dernier pourcentage semble relativement élevé compte-tenu des risques encourus par les vétérinaires réalisant un traitement non autorisé. De plus, environ un tiers des propriétaires rapporte avoir pu bénéficier d'explications par un vétérinaire, notamment concernant la réalisation des injections.

L'étude réalisée en juillet 2021 aux États-Unis rapporte un coût moyen de traitement de 4920 dollars, soit environ 4170 euros<sup>72</sup>. Les propriétaires de notre enquête ayant terminé le traitement déclarent un coût moyen de 2392 euros. Cette **différence de prix** s'explique sans doute par la **variabilité des marques** utilisées et le **moment de réalisation** du traitement. La marque SAK<sup>®</sup>, dominante dans notre enquête, est l'une des moins onéreuses du marché. De plus, les administrateurs du groupe rapportent que les prix ont fortement diminué, passant pour un flacon de concentration 15 mg/ml de la marque SAK<sup>®</sup> de 75 euros en début d'année 2020 à 59 euros au moment de l'enquête (entre octobre 2020-mars 2021). Cette **diminution du coût** peut s'expliquer par une **augmentation de la production** en réponse à une **forte demande**, ou par une **augmentation de la concurrence** entre marques. De plus, l'**apparition de la pandémie de COVID-19** à la fin de l'année 2019 a possiblement joué un rôle. Le Remdesivir, prodrogue de la GS, a été particulièrement étudié au cours de l'année 2020 en tant que candidat pour le traitement de la COVID-19<sup>94</sup>. Cela a donc pu participer à augmenter la quantité de production par les laboratoires chinois. Devant l'absence de preuve suffisante concernant son efficacité, l'utilisation du Remdesivir comme traitement de la COVID-19 a toutefois été abandonnée<sup>94</sup>. Cette situation est susceptible d'avoir constitué des stocks importants de GS, favorisant une diminution du prix pour écouler les médicaments aux propriétaires de chats atteints de PIF.

Parmi les traitements administrés en parallèle de la GS, la majorité est constituée par des **anti-inflammatoires et des antibiotiques**. Leur utilisation est peu surprenante, dans la mesure où ces traitements sont **fréquemment prescrits par les vétérinaires** lors de PIF, afin de limiter les répercussions cliniques liées à une réaction exacerbée du système immunitaire et d'éviter les infections secondaires. Les autres traitements cités sont essentiellement des traitements symptomatiques ou de soutien : vitamine B12 lors d'anémie, protecteurs hépatiques (ex : Denamarin<sup>®</sup>), anti-vomitif ou encore probiotiques (ex : Fortiflora<sup>®</sup>) lors de diarrhée. Des doutes peuvent être émis concernant leur utilité/efficacité. La vitamine B12 semble peu utile dans le cas d'une anémie causée par la PIF puisque celle-ci n'est pas liée à une carence en vitamine B12 mais majoritairement à l'inflammation chronique provoquée par la maladie<sup>95</sup>. Le Denamarin<sup>®</sup> utilisé par certains propriétaires comme traitement de soutien de la fonction hépatique contient de la S-adénosylméthionine et de la silybin. L'utilisation combinée de ces deux molécules *in vitro* s'est montrée efficace pour réduire l'inflammation et le stress oxydatif dans les cellules hépatiques canines<sup>96</sup>. Il n'existe toutefois pas de preuve de son efficacité sur une atteinte hépatique dans un contexte de PIF.

La quasi-totalité des participants affirme avoir effectué un suivi clinique chez un vétérinaire en cours de traitement (96,4%). En plus d'un **bilan sanguin à effectuer toutes les quatre semaines** (comprenant un hémogramme et une analyse biochimique incluant le rapport A/G), les administrateurs recommandent un **examen échographique en milieu de traitement** pour s'assurer de l'amélioration des anomalies initialement observées (épanchement, adénomégalie, etc.), ainsi qu'une **électrophorèse des protéines sériques au cours de la dernière semaine de traitement**. Les examens réalisés au cours de la dernière semaine permettent de valider ou non l'arrêt du traitement.

#### 4) Réponse décrite au traitement antiviral

L'effet indésirable majeur constaté par presque tous les propriétaires est une **douleur** lors des injections sous-cutanées. Ce constat s'expliquerait par le **pH très acide de la solution** : Pedersen *et al.* évoquent un pH de 1,5 dans leur étude de 2019<sup>70</sup>. Les administrateurs indiquent que le pH de la solution de la marque SAK<sup>®</sup> a été modifié, en passant de 1,9 en début d'année 2020 à trois au moment de l'enquête (octobre 2020-mars 2021).

D'après cette même étude., la réponse au traitement s'observe classiquement dès 12h à 36h<sup>70</sup>. Dans notre enquête, les propriétaires rapportent également une amélioration clinique rapide, avec les **premiers signes de rémission** observés après une durée médiane de **deux jours suivant le début du traitement**. Les premières améliorations cliniques rapportées dans l'enquête sont conformes à l'étude de Pedersen *et al.* : meilleur état général, normalisation de l'appétit, prise de poids et disparition de la fièvre.

La **réponse au traitement est globalement excellente** dans notre enquête, puisque 97% des chats étaient en vie au moment de la participation des propriétaires. Pour les chats ayant terminé le traitement, le taux de survie de 98,4% est quasiment identique à celui obtenu dans l'enquête de Jones *et al.* (96,7%)<sup>72</sup>. Des doutes avaient initialement été émis quant à la capacité de la GS à franchir les barrières hémato-encéphalique et hémato-oculaire<sup>70</sup>. L'efficacité de la molécule sur les formes oculaires et nerveuses semblait donc peu probable. La publication de Dickinson *et al.* a toutefois suggéré l'efficacité de la GS pour traiter les formes nerveuses de la PIF, bien qu'elle ne porte que sur quatre cas<sup>71</sup>. Notre enquête semble également renforcer le constat de **l'efficacité de la GS sur les formes sèches nerveuses et oculaires**. Parmi les chats de l'enquête présentant des signes nerveux et/ou oculaires (21,8%), aucun animal n'a été déclaré décédé.

## 5) Témoignage personnel des propriétaires

Plus de la moitié des participants avoue avoir **hésité à entreprendre le traitement** antiviral (57,9%). Le **coût** du traitement est évoqué en priorité (71,6%). La crainte d'utiliser un produit illégal est motif minoritaire, mais représente tout de même plus d'un tiers des réponses (38,9%).

## 6) Limites de l'étude

Les **limites de notre étude** sont identiques à celles mentionnées dans l'étude de Jones *et al.*<sup>72</sup>. Une première limite concerne **l'absence de diagnostic de certitude** de la PIF. La quasi-totalité des propriétaires affirme que le diagnostic de PIF a été établi par un vétérinaire (95,9%), mais il est impossible de vérifier l'exactitude de cette affirmation. Le diagnostic de certitude *ante-mortem* de la PIF nécessitant des examens complémentaires invasifs (histopathologie incluant un examen immunohistochimique), il est rarement obtenu en clinique vétérinaire. Toutefois, les analyses de biologie moléculaire permettent désormais de renforcer considérablement la suspicion clinique et paraclinique. Par ailleurs, une réponse favorable au traitement, comme décrit pour la majorité des chats de l'enquête, peut être considéré comme un critère supplémentaire consolidant *a posteriori* le diagnostic de PIF.

Une seconde limite de notre étude concerne les participants de l'enquête. Un **biais de sélection** peut être suspecté du fait que **peu de propriétaires de chats décédés** aient participé à l'enquête. Le taux de survie semble très élevé, alors qu'il serait plutôt de l'ordre de 80% d'après les administrateurs du groupe. Les raisons de cette faible participation sont probablement multiples : tristesse encore présente ou peur de la raviver, manque d'intérêt pour un traitement qui s'est avéré inefficace, sortie du groupe sur lequel a été diffusé le questionnaire. A l'inverse, les propriétaires de chats pour lesquels le traitement a permis une rémission voire une guérison clinique ont sans doute été davantage enclins à répondre à l'enquête. Un autre biais de sélection est lié à la **publication du questionnaire sur un seul groupe** appartenant à un unique réseau social. Le protocole et les recommandations données par les administrateurs sont en effet identiques pour tous les participants. D'autres groupes français existent sur le même réseau social mais le groupe choisi était largement majoritaire au moment de la diffusion du questionnaire. Par ailleurs, **l'ouverture de l'enquête aux propriétaires de chats en cours de traitement** a sans aucun doute impacté le résultat de nombreuses questions : effets indésirables à long terme, durée de traitement, taux de rechute, taux de survie, etc.

Enfin, l'enquête reposant uniquement sur les **déclarations des propriétaires**, il est **impossible d'en vérifier l'exactitude**. Toutefois, le traitement avec la GS étant actuellement illégal en France, aucune information ne peut être obtenue par le biais des professionnels de la santé vétérinaire.

## 7) Utilisation légale de la GS pour le traitement de la PIF dans l'avenir

L'AMM de la GS pour l'espèce féline ne sera certainement délivrée que dans de nombreuses années. Toutefois, l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché du Remdesivir en juillet 2020 dans l'Union Européenne semble prometteuse<sup>97</sup>. L'article L5143-4 du Code de la santé publique précise que les vétérinaires peuvent utiliser un médicament autorisé pour l'usage humain dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié n'existe<sup>98</sup>. Ainsi, **l'obtention d'une AMM en médecine humaine pour le Remdesivir** permettrait d'**employer légalement cette molécule en médecine vétérinaire** pour le traitement de la PIF.

## CONCLUSION

L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux sur l'utilisation non autorisée en France des molécules antivirales GC et GS pour le traitement de la PIF. Le questionnaire diffusé sur un réseau social a permis d'obtenir 169 réponses de propriétaires dont l'animal a reçu un traitement par la GS. Les informations épidémiologiques et cliniques collectées sont en cohérence avec les données retrouvées dans la littérature.

Concernant le traitement antiviral utilisé, l'emploi exclusif de la molécule GS doit être souligné. Le protocole consiste majoritairement en une injection sous-cutanée quotidienne pendant 84 jours, à une dose définie selon la forme de PIF. L'usage de la voie orale est également cité mais reste minoritaire. Plus de trois quarts des propriétaires ont réalisé eux-mêmes le traitement. L'effet indésirable constaté par la quasi-totalité des participants est une douleur au moment de l'injection.

D'après cette enquête, le traitement semble efficace sur toutes les formes de PIF, ce qui confirme les résultats des précédentes études sur la GS, bien qu'il n'existe à ce jour aucun essai clinique randomisé contre placebo. Une amélioration clinique est décrite en moins d'une semaine de traitement chez presque tous les chats. Les cas pour lesquels une rechute a été observée ont pour la plupart bénéficié d'une modification du protocole thérapeutique avec succès.

De nombreux propriétaires soulignent la difficulté à réaliser le traitement, tant d'un aspect pratique que d'un aspect psychologique. Le moment de l'injection est vécu comme un moment de stress important par de nombreux répondants. Par ailleurs, plus de la moitié des participants a hésité à entreprendre le traitement, notamment en raison de son coût élevé.

La GS semble donc être un traitement prometteur de la PIF, mais en l'absence d'AMM elle ne pourra pas être prescrite par les vétérinaires. En raison des résultats favorables observés, il est très probable que son utilisation se poursuive en dehors du cadre légal. Les vétérinaires, démunis face à cette maladie mortelle ne disposant pas de traitement curatif commercialisé, sont de plus en plus nombreux à apprendre l'existence de la GS. Il ne serait donc pas surprenant qu'ils soient également de plus en plus nombreux à évoquer l'existence de cette molécule auprès des propriétaires de chats souffrant de PIF. En attendant le développement d'une formulation vétérinaire, la seule façon de pouvoir utiliser légalement la GS chez le chat serait de bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché de son précurseur, le Remdesivir, en médecine humaine.



# BIBLIOGRAPHIE

1. Kipar A, Meli ML. Feline Infectious Peritonitis: Still an Enigma? *Vet Pathol.* 2014;51(2):505-526. doi:10.1177/0300985814522077
2. Tasker S, Addie DD, Belák S, et al. Feline Infectious Peritonitis. Published 2021. Accessed August 12, 2021. <http://www.abccatsvets.org/feline-infectious-peritonitis/>
3. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: Virology and immunopathogenesis. *Vet J.* 2014;201(2):123-132. doi:10.1016/j.tvjl.2014.04.017
4. Hartmann K. Feline infectious peritonitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2005;35(1):39-79. doi:10.1016/j.cvsm.2004.10.011
5. Pedersen NC. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. *J Feline Med Surg.* 2009;11(4):225-258. doi:10.1016/j.jfms.2008.09.008
6. Drechsler Y, Alcaraz A, Bossong FJ, Collisson EW, Diniz PPVP. Feline Coronavirus in Multicat Environments. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(6):1133-1169. doi:10.1016/j.cvsm.2011.08.004
7. Pedersen NC. Serologic studies of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res.* 1976;37(12):1449-1453.
8. Rohrbach BW, Legendre AM, Baldwin CA, Lein DH, Reed WM, Wilson RB. Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *J Am Vet Med Assoc.* 2001;218(7):1111-1115. doi:10.2460/javma.2001.218.1111
9. Worthing KA, Wigney DI, Dhand NK, et al. Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats. *J Feline Med Surg.* 2012;14(6):405-412. doi:10.1177/1098612X12441875
10. Riemer F, Kuehner KA, Ritz S, Sauter-Louis C, Hartmann K. Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis – a retrospective study of 231 confirmed cases (2000–2010). *J Feline Med Surg.* 2016;18(4):348-356. doi:10.1177/1098612X15586209
11. Pesteanu-Somogyi LD, Radzai C, Pressler BM. Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *J Feline Med Surg.* 2006;8(1):1-5. doi:10.1016/j.jfms.2005.04.003
12. Norris J, Bosward K, White J, Baral R, Catt M, Malik R. Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases (1990–2002). *Aust Vet J.* 2005;83(11):666-673. doi:10.1111/j.1751-0813.2005.tb13044.x
13. Soma T, Wada M, Taharaguchi S, Tajima T. Detection of Ascitic Feline Coronavirus RNA from Cats with Clinically Suspected Feline Infectious Peritonitis. *J Vet Med Sci.* 2013;75(10):1389-1392. doi:10.1292/jvms.13-0094
14. Tsai H-Y, Chueh L-L, Lin C-N, Su B-L. Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. *J Feline Med Surg.* 2011;13(2):74-80. doi:10.1016/j.jfms.2010.09.014
15. Cave TA, Golder MC, Simpson J, Addie DD. Risk factors for feline coronavirus seropositivity in cats relinquished to a UK rescue charity. *J Feline Med Surg.* 2004;6(2):53-58. doi:10.1016/j.jfms.2004.01.003
16. Stoddart ME, Gaskell RM, Harbour DA, Pearson GR. The sites of early viral replication in feline

infectious peritonitis. *Vet Microbiol.* 1988;18(3-4):259-271. doi:10.1016/0378-1135(88)90092-2

17. Le Poder S. Péritonite infectieuse féline. *EMC - Vét.* 2005;2(4):169-178. doi:10.1016/j.emcvet.2005.10.001
18. Kipar A, Meli ML, Baptiste KE, Bowker LJ, Lutz H. Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. *J Gen Virol.* 2010;91(7):1698-1707. doi:10.1099/vir.0.020214-0
19. Thiry E. *Virologie Clinique Du Chien et Du Chat - 2ème Édition.* Point Vétérinaire.; 2015.
20. Hartmann K. Diagnosis and Treatment of Feline Infectious Peritonitis. Veterian Key. Published August 6, 2016. Accessed August 26, 2021. <https://veteriankey.com/diagnosis-and-treatment-of-feline-infectious-peritonitis/>
21. Jinks MR, English RV, Gilger BC. Causes of endogenous uveitis in cats presented to referral clinics in North Carolina. *Vet Ophthalmol.* 2016;19:30-37. doi:10.1111/vop.12324
22. Bradshaw JM, Pearson GR, Gruffydd-Jones TJ. A Retrospective Study of 286 Cases of Neurological Disorders of the Cat. *J Comp Pathol.* 2004;131(2-3):112-120. doi:10.1016/j.jcpa.2004.01.010
23. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *Vet J.* 2014;201(2):133-141. doi:10.1016/j.tvjl.2014.04.016
24. Tasker S. Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. *J Feline Med Surg.* 2018;20(3):228-243. doi:10.1177/1098612X18758592
25. Jeffery U, Deitz K, Hostetter S. Positive predictive value of albumin: globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population. *J Feline Med Surg.* 2012;14(12):903-905. doi:10.1177/1098612X12454862
26. Stranieri A, Giordano A, Paltrinieri S, Giudice C, Cannito V, Lauzi S. Comparison of the performance of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J Vet Diagn Invest.* 2018;30(3):459-463. doi:10.1177/1040638718756460
27. Paltrinieri S, Metzger C, Battilani M, Pocacqua V, Gelain ME, Giordano A. Serum  $\alpha$ 1-acid glycoprotein (AGP) concentration in non-symptomatic cats with feline coronavirus (FCoV) infection. *J Feline Med Surg.* 2007;9(4):271-277. doi:10.1016/j.jfms.2007.01.002
28. Crawford AH, Stoll AL, Sanchez-Masian D, et al. Clinicopathologic Features and Magnetic Resonance Imaging Findings in 24 Cats With Histopathologically Confirmed Neurologic Feline Infectious Peritonitis. *J Vet Intern Med.* 2017;31(5):1477-1486. doi:10.1111/jvim.14791
29. Raskin R, Meyer DJ, eds. *Canine and Feline Cytology: A Color Atlas and Interpretation Guide.* 2nd ed. Saunders/Elsevier; 2010.
30. Fischer Y, Sauter-Louis C, Hartmann K. Diagnostic accuracy of the Rivalta test for feline infectious peritonitis. *Vet Clin Pathol.* 2012;41(4):558-567. doi:10.1111/j.1939-165X.2012.00464.x
31. Gruendl S, Matiasek K, Matiasek L, et al. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid immunocytochemistry for diagnosis of feline infectious peritonitis manifesting in the central nervous system. *J Feline Med Surg.* 2017;19(6):576-585. doi:10.1177/1098612X16640839
32. Wiggans KT, Vernau W, Lappin MR, Thomasy SM, Maggs DJ. Diagnostic utility of aqueocentesis and aqueous humor analysis in dogs and cats with anterior uveitis. *Vet Ophthalmol.* 2014;17(3):212-220.

doi:10.1111/vop.12075

33. Addie DD, le Poder S, Burr P, et al. Utility of feline coronavirus antibody tests. *J Feline Med Surg*. 2015;17(2):152-162. doi:10.1177/1098612X14538873
34. Stranieri A, Scavone D, Paltrinieri S, et al. Concordance between Histology, Immunohistochemistry, and RT-PCR in the Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens*. 2020;9(10):852. doi:10.3390/pathogens9100852
35. Felten S, Matiasek K, Gruendl S, Sangl L, Wess G, Hartmann K. Investigation into the utility of an immunocytochemical assay in body cavity effusions for diagnosis of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg*. 2017;19(4):410-418. doi:10.1177/1098612X16630357
36. Felten S, Matiasek K, Gruendl S, Sangl L, Hartmann K. Utility of an immunocytochemical assay using aqueous humor in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Vet Ophthalmol*. 2018;21(1):27-34. doi:10.1111/vop.12474
37. Sangl L, Felten S, Matiasek K, et al. 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 Invest*. 2020;32(4):527-534. doi:10.1177/1040638720927362
38. Felten S, Hartmann K. Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis: A Review of the Current Literature. *Viruses*. 2019;11(11):1068. doi:10.3390/v11111068
39. Doenges SJ, Weber K, Dorsch R, Fux R, Hartmann K. 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*. 2017;19(4):344-350. doi:10.1177/1098612X15625354
40. Pedersen NC, Eckstrand C, Liu H, Leutenegger C, Murphy B. 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*. 2015;175(2-4):157-166. doi:10.1016/j.vetmic.2014.10.025
41. Barker EN, Stranieri A, Helps CR, et al. Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis. *Vet Res*. 2017;48(1):60. doi:10.1186/s13567-017-0467-9
42. Dunbar D, Kwok W, Graham E, et al. Diagnosis of non-effusive feline infectious peritonitis by reverse transcriptase quantitative PCR from mesenteric lymph node fine-needle aspirates. *J Feline Med Surg*. 2019;21(10):910-921. doi:10.1177/1098612X18809165
43. Emmler L, Felten S, Matiasek K, et al. Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg*. 2020;22(8):791-799. doi:10.1177/1098612X19886671
44. Doenges SJ, Weber K, Dorsch R, et al. Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *J Feline Med Surg*. 2016;18(2):104-109. doi:10.1177/1098612X15574757
45. Felten S, Matiasek K, Leutenegger CM, et al. Diagnostic Value of Detecting Feline Coronavirus RNA and Spike Gene Mutations in Cerebrospinal Fluid to Confirm Feline Infectious Peritonitis. *Viruses*. 2021;13(2):186. doi:10.3390/v13020186
46. Izes AM, Yu J, Norris JM, Govendir M. Current status on treatment options for feline infectious

peritonitis and SARS-CoV-2 positive cats. *Vet Q.* 2020;40(1):322-330.  
doi:10.1080/01652176.2020.1845917

47. Hartmann K, Ritz S. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008;123(1-2):172-175. doi:10.1016/j.vetimm.2008.01.026
48. Bilkei G. Beitrag zur Therapie der FIP. *Tierärztl Umsch.* 1988;43:192-196.
49. Fischer Y, Ritz S, Weber K, Sauter-Louis C, Hartmann K. 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.* 2011;25(6):1270-1276. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00806.x
50. Weiss RC, Cox NR, Ostrom-Ram T. 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.* 1990;51(5):726-733.
51. Legendre AM, Bartges JW. Effect of Polyprenyl Immunostimulant on the survival times of three cats with the dry form of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2009;11(8):624-626. doi:10.1016/j.jfms.2008.12.002
52. Legendre AM, Kuritz T, Galyon G, Baylor VM, Heidel RE. Polyprenyl Immunostimulant Treatment of Cats with Presumptive Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis In a Field Study. *Front Vet Sci.* 2017;4. doi:10.3389/fvets.2017.00007
53. Weiss RC, Cox NR, Martinez ML. Evaluation of free or liposome-encapsulated ribavirin for antiviral therapy of experimentally induced feline infectious peritonitis. *Res Vet Sci.* 1993;55(2):162-172. doi:10.1016/0034-5288(93)90076-r
54. Tanaka Y, Sato Y, Takahashi D, Matsumoto H, Sasaki T. Treatment of a case of feline infectious peritonitis with cyclosporin A. *Vet Rec Case Rep.* 2015;3(1). doi:10.1136/vetreccr-2014-000134
55. Ng SW, Selvarajah GT, Hussein MZ, Yeap SK, Omar AR. *In Vitro* Evaluation of Curcumin-Encapsulated Chitosan Nanoparticles against Feline Infectious Peritonitis Virus and Pharmacokinetics Study in Cats. *BioMed Res Int.* 2020;2020:1-18. doi:10.1155/2020/3012198
56. Weiss RC, Toivio-Kinnucan M. Inhibition of feline infectious peritonitis virus replication by recombinant human leukocyte (alpha) interferon and feline fibroblastic (beta) interferon. *Am J Vet Res.* 1988;49(8):1329-1335.
57. Ritz S, Egberink H, Hartmann K. Effect of Feline Interferon-Omega on the Survival Time and Quality of Life of Cats with Feline Infectious Peritonitis. :5.
58. Takano T, Satoh K, Doki T, Tanabe T, Hohdatsu T. Antiviral Effects of Hydroxychloroquine and Type I Interferon on In Vitro Fatal Feline Coronavirus Infection. *Viruses.* 2020;12(5):576. doi:10.3390/v12050576
59. Takano T, Katoh Y, Doki T, Hohdatsu T. Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2013;99(2):100-107. doi:10.1016/j.antiviral.2013.04.016
60. Yu J, Kimble B, Norris JM, Govendir M. 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.* 2020;10(6):1000. doi:10.3390/ani10061000
61. Takano T, Akiyama M, Doki T, Hohdatsu T. Antiviral activity of itraconazole against type I feline

coronavirus infection. *Vet Res.* 2019;50(1):5. doi:10.1186/s13567-019-0625-3

62. Doki T, Toda M, Hasegawa N, Hohdatsu T, Takano T. Therapeutic effect of an anti-human-TNF-alpha antibody and itraconazole on feline infectious peritonitis. *Arch Virol.* 2020;165(5):1197-1206. doi:10.1007/s00705-020-04605-7
63. Hsieh L-E, Lin C-N, Su B-L, et al. Synergistic antiviral effect of Galanthus nivalis agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antiviral Res.* 2010;88(1):25-30. doi:10.1016/j.antiviral.2010.06.010
64. Kim Y, Mandadapu SR, Groutas WC, Chang K-O. Potent inhibition of feline coronaviruses with peptidyl compounds targeting coronavirus 3C-like protease. *Antiviral Res.* 2013;97(2):161-168. doi:10.1016/j.antiviral.2012.11.005
65. Kim Y, Shivanna V, Narayanan S, et al. Broad-Spectrum Inhibitors against 3C-Like Proteases of Feline Coronaviruses and Feline Caliciviruses. Perlman S, ed. *J Virol.* 2015;89(9):4942-4950. doi:10.1128/JVI.03688-14
66. Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, et al. Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. Perlman S, ed. *PLOS Pathog.* 2016;12(3):e1005531. doi:10.1371/journal.ppat.1005531
67. Pedersen NC, Kim Y, Liu H, et al. Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2018;20(4):378-392. doi:10.1177/1098612X17729626
68. Murphy BG, Perron M, Murakami E, et al. The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vet Microbiol.* 2018;219:226-233. doi:10.1016/j.vetmic.2018.04.026
69. Yan VC, Muller FL. Advantages of the Parent Nucleoside GS-441524 over Remdesivir for Covid-19 Treatment. *ACS Med Chem Lett.* 2020;11(7):1361-1366. doi:10.1021/acsmchemlett.0c00316
70. Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, et al. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2019;21(4):271-281. doi:10.1177/1098612X19825701
71. Dickinson PJ, Bannasch M, Thomasy SM, et al. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS -441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med.* 2020;34(4):1587-1593. doi:10.1111/jvim.15780
72. Jones S, Novicoff W, Nadeau J, Evans S. Unlicensed GS-441524-Like Antiviral Therapy Can Be Effective for at-Home Treatment of Feline Infectious Peritonitis. *Animals.* 2021;11(8):2257. doi:10.3390/ani11082257
73. Pedersen NC. Black market production and sale of GS-441524 and GC376. Published 2019. Accessed August 14, 2021. [https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Black%20market%20production%20and%20sale%20of%20GS\\_0.pdf](https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Black%20market%20production%20and%20sale%20of%20GS_0.pdf)
74. Pedersen NC. General Feline Infectious Peritonitis Resources. Center for Companion Animal Health (CAH). Published July 7, 2016. Accessed August 14, 2021. <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/cats/resources/general-feline-infectious-peritonitis-resources>
75. Pedersen NC. Summary of GS-441524 treatment for FIP. Published 2021. Accessed August 14, 2021. <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Summary%20of%20GS->

441524%20treatment%20v5.pdf

76. UC Davis Vet Med. *How to Administrator Anti-Viral Drugs by Subcutaneous Injection.*; 2019. <https://www.youtube.com/watch?v=ta43gSC3Nxx>
77. Pedersen NC. Treatment with oral formulations GS-441524. Published 2021. Accessed August 15, 2021. [https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Oral%20GS-441524%20Treatment%20v2\\_0.pdf](https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Oral%20GS-441524%20Treatment%20v2_0.pdf)
78. Mutian Store. Accessed August 15, 2021. <https://www.mutianstore.com/fr/collections/all>
79. Spark. Accessed August 15, 2021. <https://www.fipcats.com/shop/>
80. Pedersen NC. Effects of surgical versus hormonal neutering and routine vaccination on GS-441524 treatment for FIP. Published 2020. Accessed August 15, 2021. <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Miscellaneous%20advice.pdf>
81. Pedersen NC. FIP in Pregnant Cats. Published 2021. Accessed August 15, 2021. <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/FIP%20in%20pregnant%20cats.pdf>
82. Pedersen NC. FeLV infection and FIP. Published 2021. Accessed August 15, 2021. <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/FeLV%20infection%20and%20FIP.pdf>
83. Hugo TB, Heading KL. Case Report Rapport de cas. 56:6.
84. Felten S, Klein-Richers U, Hofmann-Lehmann R, et al. Correlation of Feline Coronavirus Shedding in Feces with Coronavirus Antibody Titer. *Pathogens*. 2020;9(8):598. doi:10.3390/pathogens9080598
85. Chang H-W, de Groot RJ, Egberink HF, Rottier PJM. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J Gen Virol*. 2010;91(2):415-420. doi:10.1099/vir.0.016485-0
86. Pedersen NC. Inappropriate use of GS-441524 in an attempt to eliminate FECV from healthy cats. Published 2020. Accessed August 15, 2021. <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Inappropriate%20use%20of%20GS.pdf>
87. Addie DD, Curran S, Bellini F, et al. Oral Mutian®X stopped faecal feline coronavirus shedding by naturally infected cats. *Res Vet Sci*. 2020;130:222-229. doi:10.1016/j.rvsc.2020.02.012
88. Santé Public du Luxembourg. RCP Primucell FIP. Published 2013. Accessed August 15, 2021. <https://sante.public.lu/rcp/337.pdf>
89. Stone AE, Brummet GO, Carozza EM, et al. 2020 AAHA/AAFP Feline Vaccination Guidelines. Published online 2020:18.
90. Fehr D, Holznagel E, Bolla S, et al. Placebo-controlled evaluation of a modified live virus vaccine against feline infectious peritonitis: safety and efficacy under field conditions. *Vaccine*. 1997;15(10):1101-1109. doi:10.1016/S0264-410X(97)00006-6
91. PIF Péritonite Infectieuse Féline (Groupe Officiel®) Conseils & Traitement | Facebook. Accessed October 3, 2021. <https://www.facebook.com/groups/858455224623756>

92. SAK. SAK shop. Accessed September 29, 2021. <https://www.cat2fip.co/>
93. I-CAD. Chiffres 2019 / European Shorthair, Maine Coon, Persan et Siamois : les chats préférés des Français. Accessed August 22, 2021. <https://www.i-cad.fr/actualites/races-apparences- raciales-chats-preferes-des-francais-chiffres-2019>
94. Pan H. WHO Solidarity trial consortium. :17.
95. Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat.*; 2010.
96. Au AY, Hasenwinkel JM, Frondoza CG. Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionine and silybin on canine hepatocytes in vitro. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2013;97(2):331-341. doi:10.1111/j.1439-0396.2012.01275.x
97. LALAURIE T. La Commission européenne autorise un premier traitement contre la COVID-19. France - European Commission. Published July 3, 2020. Accessed August 24, 2021. [https://ec.europa.eu/france/news/20200703/autorisation\\_premier\\_traitement\\_covid\\_fr](https://ec.europa.eu/france/news/20200703/autorisation_premier_traitement_covid_fr)
98. Article L5143-4 - Code de la santé publique - Légifrance. Accessed August 24, 2021. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000024198050/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024198050/)



## Annexe 1 : questionnaire à l'attention des propriétaires diffusé sur le logiciel « Google Forms »

### **Enquête auprès des propriétaires sur l'utilisation des molécules antivirales GC-376 et GS-441524 pour le traitement de la Péritonite Infectieuse Féline (PIF)**

Ce questionnaire rentre dans le cadre de ma thèse de Doctorat Vétérinaire visant à faire un état des lieux sur l'utilisation en France des molécules antivirales GC-376 et GS-441524 pour le traitement de la Péritonite Infectieuse Féline (PIF) en dehors du cadre légal.

L'objectif de ce questionnaire est de déterminer de quelle façon ces molécules sont utilisées en France et d'apprécier les résultats obtenus avec ce traitement.

Pour des raisons de confidentialité, vos réponses resteront strictement ANONYMES. Cependant, afin de garantir la fiabilité des résultats de l'étude, vous attestez sur l'honneur de n'avoir répondu à ce questionnaire qu'une seule fois par animal sur la période du 28 octobre 2020 au 28 février 2021.

Ce questionnaire se compose de 4 parties :

- Attestation de consentement
- Informations sur votre animal
- Diagnostic et prise en charge initiale de la PIF
- Prise en charge de la PIF avec les molécules GC-376 ou GS-441524

Durée indicative : 30 minutes

Merci de participer, votre retour nous est précieux.

\*Obligatoire

#### **I. Attestation de consentement (1/4)**

Les données personnelles collectées dans ce questionnaire sont recueillies par Juliette SOTIN, étudiante vétérinaire en 5ème année, sur la base de votre consentement. Elles sont collectées aux fins de réalisation d'une thèse d'exercice vétérinaire, sous la responsabilité de la directrice générale d'Oniris, responsable de traitement. Toute publication ou communication de ces données à une autre personne que l'auteur de cette thèse se fera sous une forme anonymisée.

Vos données seront conservées pendant une durée d'un an maximum.

Conformément au Règlement (UE) du 27 avril 2016 dit Règlement général sur la protection des données (RGPD) et à la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite Informatique et Libertés, vous êtes en droit de/ :

- accéder aux informations vous concernant ;
- demander la rectification de vos données ;
- retirer votre consentement à tout moment ;
- demander l'effacement de vos données ;
- demander la portabilité de vos données ;
- solliciter la limitation des données ;
- vous opposer au traitement des données.

Pour effectuer une ou plusieurs de ces actions, il vous suffit soit :

- de nous contacter via le formulaire "Exercice des droits sur vos données personnelles" disponible en ligne sur : <https://www.oniris-nantes.fr/a-propos/exercice-des-droits-sur-vos-donnees-personnelles/>
- de nous adresser un courrier à l'adresse suivante :

Oniris, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation A l'attention du Délégué à la protection des données

101, route de Gachet 44307  
NANTES Cedex 3

En cas de contestation, vous aurez la possibilité d'introduire une réclamation auprès de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés).

Afin de pouvoir :

- retrouver votre questionnaire si vous souhaitez faire valoir un des droits cité ci-dessus,
- vous contacter pour obtenir davantage d'informations,
- vous contacter pour suivre l'évolution de votre animal,

Merci de compléter vos données ci-dessous (rappel : celles-ci resteront strictement ANONYMES).

1. Prénom \*

\_\_\_\_\_

2. Nom de l'animal \*

\_\_\_\_\_

3. Adresse mail et/ou téléphone (facultatif)

\_\_\_\_\_

Agissant en tant que propriétaire de l'animal dont ce questionnaire fait l'objet  
Je reconnais et atteste avoir reçu et compris l'information préalablement exposée sur le traitement de mes données. Je  
m'estime donc désormais suffisamment éclairé(e) pour prendre une décision en toute connaissance de cause.

4. En conséquence, j'accepte de participer à ce questionnaire et j'autorise Juliette SOTIN à utiliser mes  
données dans le but de réaliser un état des lieux sur l'utilisation en France des molécules antivirales  
GC-376 et GS-441524 pour le traitement de la Péritonite Infectieuse Féline. \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non *Passer à la section 6 (Participation déclinée).*

## II. Informations sur votre animal (2/4)

1. Quelle est/était la date de naissance de votre chat ? Si vous ne connaissez pas la date exacte, entrez  
une date approximative.

\_\_\_\_\_ *Exemple : 7 janvier 2019*

2. Quelle est/était la race de votre chat ? Si la race de votre chat n'apparaît pas, précisez la dans  
"Autre".

*Une seule réponse possible.*

Abyssin

Bengal

British shorthair

Européen

Main coon

Norvégien

Persan

Ragdoll

Sacré de Birmanie

Sibérien

Sphinx

Autre : \_\_\_\_\_

3. Quel est/était le sexe de votre chat au moment du diagnostic ?

*Une seule réponse possible.*

- Mâle entier  
 Femelle entière  
 Mâle castré  
 Femelle stérilisée

4. Quelle est/était la provenance de votre chat ?

*Une seule réponse possible.*

- Particulier  
 Élevage  
 Refuge/association

5. Si vous le savez, quel était le poids de votre animal avant d'être malade (en kg) ?

\_\_\_\_\_

6. Quels sont/étaient les antécédents médicaux de votre chat ?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### III. Diagnostic et prise en charge initiale de la PIF (3/4)

1. La PIF de votre chat a-t-elle été diagnostiquée chez un vétérinaire ?

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

2. Si oui, quelle forme de la PIF a été diagnostiquée ? En cas de PIF mixte, cochez les différentes cases correspondantes.

*Plusieurs réponses possibles.*

- PIF humide (autrement appelée PIF exsudative)  
 PIF sèche neurologique (atteinte nerveuse)  
 PIF sèche oculaire (atteinte des yeux)  
 PIF sèche sans atteinte oculaire ou neurologique  
 Autre forme de PIF  
 Je ne sais pas

3. A quelle date le diagnostic a-t-il été établi ? (si vous ne vous rappelez plus de la date précise, entrez une date approximative)

\_\_\_\_\_  
*Exemple : 7 janvier 2019*

4. Quel(s) est/sont le(s) symptôme(s) qui vous ont amené à consulter ? (plusieurs réponses possibles)

*Plusieurs réponses possibles.*

- Abattement
- Baisse d'appétit voire absence d'appétit
- Amaigrissement
- Abdomen distendu
- Difficultés respiratoires
- Atteinte des yeux
- Symptômes neurologiques (difficultés à se déplacer, convulsions, troubles du comportement, etc.)
- Fièvre
- Muqueuses jaunes (gencives, yeux, etc.)
- Autre : \_\_\_\_\_

5. Depuis combien de temps les symptômes avaient commencé avant l'établissement du diagnostic ?

*Une seule réponse possible.*

- < 1 semaine
- 1-2 semaines
- 2-4 semaines
- 1-3 mois
- 3-6 mois
- > 6 mois

6. Un premier traitement (autre que GC-376 ou GS-441524) a-t-il été mis en place par votre vétérinaire ?

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

7. Si oui, pouvez-vous préciser quel(s) traitement(s) et quels soins ont été effectués ? Ex : hospitalisation et durée ? Médicaments et durée ?

---

---

---

---

---

8. Si oui, quelle a été l'évolution de l'état de votre chat suite à ce premier traitement ?

*Une seule réponse possible.*

- Guérison (disparition totale des symptômes)
- Amélioration partielle
- Amélioration puis rechute
- Stationnaire
- Aggravation

#### IV. Prise en charge de la PIF avec les molécules GC-376 ou GS-441524 (4/4)

1. De quelle(s) façon(s) avez-vous entendu parler de ce traitement ? (plusieurs réponses possibles)

*Plusieurs réponses possibles.*

- Une connaissance/un ami Réseaux  
 sociaux (ex : Facebook)Site internet  
 Votre vétérinaire  
 Autre : \_\_\_\_\_

2. Quelle molécule a été utilisée pour traiter votre chat ?

*Une seule réponse possible.*

- GC-376  
 GS-441524

3. Quelle marque avez-vous utilisé ?

*Une seule réponse possible.*

- Mutian  
 SAK  
 Je ne sais pas  
 Autre : \_\_\_\_\_

4. Comment le produit a-t-il été obtenu ?

*Une seule réponse possible.*

- Par le vétérinaire  
 Par vos soins

5. Si le produit a été obtenu par vos soins, pouvez-vous expliquer comment vous avez procédé ?

---

---

---

---

---

6. Si vous le savez, de quel pays provenait le traitement ?

---

7. Quelle forme de traitement a été choisie ?

*Une seule réponse possible.*

- Comprimés  
 Solution injectable  
 Les 2

8. Quelle est la concentration des comprimés (mg) ou de la solution injectable (mg/ml) ? (notée sur la boîte ou le flacon)

\_\_\_\_\_

9. Si vous le savez, quelle a été la dose choisie pour votre chat (en mg/kg) ?

*Une seule réponse possible.*

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

Je ne sais pas

Autre : \_\_\_\_\_

10. Si vous avez répondu "Je ne sais pas", pouvez-vous indiquer la quantité en millilitre à injecter ou le nombre de comprimés à donner ainsi que le poids de votre animal ? (ex : 3 ml pour mon chat de 3,5 kg)

\_\_\_\_\_

11. Par quelle(s) voie(s) le produit est/a-t-il été administré à votre chat ? Si plusieurs voies ont été utilisées, cochez les cases correspondantes.

*Plusieurs réponses possibles.*

Voie orale

Sous cutanée

Voie intra-musculaire

Autre : \_\_\_\_\_

12. Quelle est/était la fréquence d'administration ?

*Une seule réponse possible.*

1 fois par jour

2 fois par jour

3 fois par jour

Autre : \_\_\_\_\_

13. Par qui le produit est/a-t-il été administré à votre chat ?

*Une seule réponse possible.*

- Par vous sans explications du vétérinaire
- Par vous avec des explications du vétérinaire
- Par le vétérinaire
- Par vous puis par le vétérinaire
- Par le vétérinaire puis par vous
- Par vous et le vétérinaire de façon mixte (ex : le vétérinaire la semaine, vous le week-end)
- Autre : \_\_\_\_\_

14. Si le traitement est/a été effectué uniquement par vos soins, quelle est la raison ?

*Une seule réponse possible.*

- Vous n'en avez pas parlé à votre vétérinaire
- Votre vétérinaire n'a pas souhaité être impliqué en raison de son utilisation actuellement illégale
- Autre : \_\_\_\_\_

15. A quelle date avez-vous commencé le traitement ?

Exemple : 7 janvier 2019

16. Quelle est/a été la durée du traitement (en jours) ?

\_\_\_\_\_

17. Si votre chat a reçu à la fois des comprimés et des injections, pouvez-vous préciser comment s'est reparti le traitement (ex : 14 jours d'injections puis 70 jours de comprimés) ?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

18. A la fin du traitement, une période d'observation est-elle/était-elle prévue ?

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

19. Si oui, quelle est/était sa durée (en jours) ?

\_\_\_\_\_

20. De quelle façon avez-vous trouvé le protocole à suivre ?

*Une seule réponse possible.*

- Fourni avec le flacon/les comprimés
- Via les réseaux sociaux (ex : groupe de soutien sur Facebook)
- Via des sites internet
- Via votre vétérinaire
- Autre : \_\_\_\_\_

21. Quel est le coût d'un flacon ou d'une boîte de comprimé (précisez la quantité de solution dans le flacon en ml/de comprimés dans la boîte) ?

\_\_\_\_\_

22. Si vous avez terminé le traitement, quel a été son coût global hors frais vétérinaires annexes (en €) ?

\_\_\_\_\_

23. Si vous avez terminé le traitement, à combien estimez-vous les frais vétérinaires annexes : consultations, examens de diagnostic, bilans sanguins, échographies, ... (en €) ?

\_\_\_\_\_

24. Combien de temps après le diagnostic avez-vous débuté le traitement ?

*Une seule réponse possible.*

- < 1 semaine
- 1-2 semaines
- 2-4 semaines
- 1-3 mois
- 3-6 mois
- > 6 mois

25. Votre chat reçoit-il/a-t-il reçu d'autres traitements/soins en parallèle de la molécule GC-376 ou GS-441524 ?

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

26. Si oui, pouvez-vous préciser les traitements administrés ou les soins prodigués ? A partir de quelle date ont-ils débuté et pour quelle durée ? (ex : à partir du 5ème jour de traitement pendant 7 jours)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

27. Avec ce traitement antiviral (GC-376 ou GS-441524), avez-vous vu une amélioration clinique de votre chat ?

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

28. Si oui, au bout de combien de jours est-elle apparue ?

\_\_\_\_\_

29. Quelles améliorations avez-vous pu constater ? (plusieurs réponses possibles)

*Plusieurs réponses possibles.*

- Meilleur état général  
 Reprise de poids  
 Reprise de l'appétit  
 Disparition de la fièvre  
 Amélioration de l'atteinte des yeux  
 Diminution/disparition des symptômes neurologiques  
 Diminution/disparition de la distension abdominale  
 Diminution/disparition des difficultés respiratoires  
 Autre : \_\_\_\_\_

30. Si vous le savez, pouvez-vous préciser le poids de votre chat le 1er jour du traitement (en kg) ?

\_\_\_\_\_

31. Si vous le savez, pouvez-vous préciser le poids de votre chat le dernier jour du traitement (en kg) ?

\_\_\_\_\_

32. Effectuez-vous ou avez-vous effectué un suivi chez votre vétérinaire au cours du traitement ?

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

33. Si oui, en quoi consiste/consistait ce suivi ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Examen clinique  
 Bilan sanguin  
 Echographie  
 Autre : \_\_\_\_\_

34. Avez-vous observé des effets secondaires/indésirables lors de l'utilisation de ce traitement ?

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

35. Si oui, quels étaient-ils ? (plusieurs réponses possibles)

*Plusieurs réponses possibles.*

- Douleur lors de l'injection
- Lésion cutanée au niveau du site d'injection
- Boiterie après l'injection
- Perte d'appétit
- Vomissements
- Diarrhée
- Fatigue intense
- Éternuements
- Anomalies dentaires chez les jeunes chats (rétention dentaire, dents définitives anormales...)
- Augmentation des paramètres rénaux
- Autre : \_\_\_\_\_

36. Si les injections ont été douloureuses, comment estimez-vous la douleur ressentie par votre chat ?

*Une seule réponse possible.*

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Absence de douleur	<input type="radio"/>	Douleur extrême										

37. Si un traitement a été mis en place pour réduire cette douleur, pouvez-vous préciser lequel ? (ex : gabapentine)

\_\_\_\_\_

38. Si vous le savez, quel était le pH de la solution utilisée (entre 0 et 14) ?

\_\_\_\_\_

39. Si vous administrez/avez administré vous-même le produit à votre chat, pensez-vous réussir/avoir réussi à administrer correctement le traitement ?

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

40. Si non, pouvez-vous expliquer pourquoi ? (plusieurs réponses possibles)

*Plusieurs réponses possibles.*

- Difficulté à faire les injections
- Difficulté à faire avaler les comprimés
- Pas disponible tous les jours
- Oubli de certaines injections
- Autre : \_\_\_\_\_

41. Au moment où vous remplissez le questionnaire le traitement est-il terminé ou encore en cours ?

*Une seule réponse possible.*

Terminé

En cours

42. Si votre chat est en vie en cours de traitement, pouvez-vous préciser le nombre de jours de traitement effectué ?

\_\_\_\_\_

43. Votre chat a-t-il eu une/des rechute(s) ?

*Une seule réponse possible par ligne.*

	Oui	Non
En cours de traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Après la fin du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

44. Si oui, pouvez-vous préciser à quel moment du traitement ou après la fin du traitement la/les rechutes a/ont eu lieu (en jours) ? (ex : 34e jour du traitement, 50 jours après la fin du traitement)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

45. Quelle a été la prise en charge de cette/ces rechute(s) ? (plusieurs réponses possibles)

*Plusieurs réponses possibles.*

	Rechute 1	Rechute 2	Rechute 3
Nouveau traitement antiviral (si rechute post traitement)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Modification du protocole antiviral(molécule, forme, dose...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poursuite du protocole antiviral sansmodification	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ajout d'un autre traitement au protocoleantiviral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abandon du traitement antiviral et traitementde soutien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abandon du traitement antiviral sanstraitement de soutien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Euthanasie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

46. Si le protocole antiviral a été modifié, pouvez-vous expliquer les modifications effectuées ?  
(molécule, marque, dose, durée, etc.)

---

---

---

---

---

47. Si un autre traitement a été mis en place, pouvez-vous préciser lequel ?

---

---

---

---

---

48. En cas de rechute pendant le traitement, la modification du protocole a-t-elle permis une amélioration clinique de votre chat?

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

49. En cas de rechute après la fin du traitement, le nouveau traitement antiviral a-t-il permis une amélioration clinique de votre chat?

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

50. Si votre chat a conservé des séquelles à la suite du traitement antiviral, pouvez-vous les décrire ?

---

---

---

---

---

51. Pour les chats décédés en cours ou à la fin du traitement, pouvez-vous préciser la raison du décès et à quel jour du traitement ou après le traitement ce dernier est survenu ?

---

---

---

---

---

52. Avez-vous initialement hésité à entreprendre ce traitement antiviral ?

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

53. Si oui, pour quelle(s) raison(s) ? (plusieurs réponses possibles)

*Plusieurs réponses possibles.*

Prix

Aspect qualitatif (peur de la qualité du traitement fourni)

Aspect pratique du traitement (peur de ne pas être capable de faire le traitement à son animal)

Illégalité de la molécule en France (peur des retombées judiciaires)

Autre : \_\_\_\_\_

54. Avez-vous des compléments d'information à rajouter ?

---

---

---

---

---

Si vous souhaitez m'envoyer des photos de votre chat avant/après traitement ou des photos des lésions cutanées causées par les injections par exemple, adressez un mail à : [these.sotin@gmail.com](mailto:these.sotin@gmail.com) avec votre prénom et celui de votre animal en objet (ex : Pauline – Tigrou).

## V. Participation déclinée

Vous avez choisi de ne pas participer, vous pouvez cliquer sur « Envoyer » ou simplement fermer le questionnaire.

---

Google Forms



Vu : **L'enseignant Rapporteur**  
De l'Ecole Nationale Vétérinaire,  
Agroalimentaire et de l'Alimentation  
Oniris



Vu : **La Directrice Générale**  
De l'Ecole Nationale Vétérinaire,  
Agroalimentaire et de l'Alimentation  
Oniris  
Laurence Deflesselle

Pour la Directrice Générale  
et par délégation  
Responsable du Service des  
Formations Vétérinaires-Masters  
Karine ROLLAND

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Karine Rolland', written over a horizontal line.

Nantes, le 07-10-21

Vu :  
**Le Président de la Thèse**  
  
Professeur

**Professeur Stéphane CORVEC**  
Service de Bactériologie  
CHU de NANTES  
9 Quai Moncousu 44093 Nantes Cedex 01 FRANCE  
Tel : 02.40.08.39.55  
@mail : stephane.corvec@chu-nantes.fr

Vu :  
**Le Doyen de la Faculté de  
Médecine de Nantes**  
  
Professeur Pascale JOLLIET

**Vu et permis d'imprimer**

NOM : SOTIN  
Prénom : Juliette

# 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

## RÉSUMÉ

La péritonite infectieuse féline (PIF) est une maladie mortelle causée par un coronavirus félin. Récemment, les molécules antivirales GC376 et GS-441524 ont montré une efficacité pour le traitement de cette maladie. Bien qu'elles ne disposent actuellement pas d'une autorisation de mise sur le marché chez l'Homme et l'animal, de nombreux propriétaires parviennent à se fournir illégalement le traitement sur le marché noir.

Le but de cette étude est de réaliser un état des lieux sur l'utilisation illégale en France de ces deux molécules antivirales. Tous les chats de l'étude ont été traités avec la GS, majoritairement sous forme injectable. Un cinquième des participants a dû poursuivre le traitement au-delà de la durée prévue de 84 jours. Plus de trois quarts des propriétaires ont effectué seuls l'administration du traitement. L'effet indésirable rapporté par la quasi-totalité des participants est une douleur au moment de l'injection.

Une amélioration clinique est décrite moins d'une semaine après le début du traitement chez presque tous les chats. Au moment de l'enquête, 97% d'entre eux sont en vie. Lors de rechute, une reprise et/ou une modification du traitement ont conduit à une résolution clinique dans la majorité des cas.

Cette étude possède plusieurs limites : impossibilité de vérifier l'exactitude du diagnostic, biais de sélection, étude basée sur les déclarations des propriétaires ou encore impossibilité de vérifier le contenu des produits administrés. Toutefois, ce travail vient compléter les précédentes études portant sur la GS dans le traitement de la PIF, en fournissant des informations importantes sur l'emploi de cette molécule en France.

## MOTS CLÉS

- PÉRITONITE INFECTIEUSE FÉLINE
- CORONAVIRUS
- CHAT
- CARNIVORE DOMESTIQUE
- THÉRAPEUTIQUE
- ANTIVIRAUX
- QUESTIONNAIRE
- FRANCE

## JURY

Président : Monsieur CORVEC Stéphane, Professeur de la Faculté de Médecine de Nantes

Rapporteur : Madame DRUT Amandine, Maître de Conférences à Oniris

Assesseur : Monsieur MALLEM Yassine, Professeur à Oniris

## AUTEUR

SOTIN Juliette