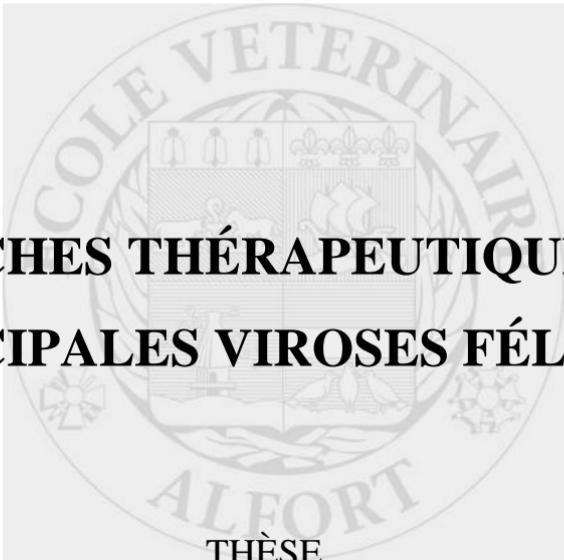


Année 2013



**APPROCHES THÉRAPEUTIQUES DES  
PRINCIPALES VIROSES FÉLINES**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

**Alexia KLEIN**

Née le 12 février 1987 à Toul (Meurthe-et-Moselle)

JURY

**Président : Pr.**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL**

**Membres**

**Directeur : Dr Sophie LE PODER**

**Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort**

**Assesseur : Dr Sabine CHAHORY**

**Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort**



# **LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT**

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard  
Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques

## **DÉPARTEMENT D'ÉLEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES ÉQUIDÉS ET DES CARNIVORES (DEPEC)**

**Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur**

<p><b>UNITÉ DE CARDIOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CHETBOUL Valérie, Professeur *</li> <li>- Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>UNITE DE CLINIQUE ÉQUINE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. AUDIGIE Fabrice, Professeur</li> <li>- M. DENOIX Jean-Marie, Professeur</li> <li>- Mme DUMAS Isabelle, Maître de conférences contractuel</li> <li>- Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier *</li> <li>- M. LECHARTIER Antoine, Maître de conférences contractuel</li> <li>- Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier</li> <li>- Mme TRACHSEL Dagmar, Maître de conférences contractuel</li> </ul> <p><b>UNITE D'IMAGERIE MÉDICALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme BEDU-LEPERLIER Anne-Sophie, Maître de conférences contractuel</li> <li>- Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>UNITE DE MEDECINE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel</li> <li>- M. BLOT Stéphane, Professeur*</li> <li>- Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>UNITE DE MEDECINE DE L'ÉLEVAGE ET DU SPORT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel</li> <li>- M. GRANDJEAN Dominique, Professeur *</li> <li>- Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel</li> </ul>	<p><b>DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. PARAGON Bernard, Professeur</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. BENSIGNOR Emmanuel, Professeur contractuel</li> <li>- M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP)</li> <li>- M. CHERMETTE René, Professeur *</li> <li>- M. GUILLOT Jacques, Professeur</li> <li>- Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences</li> <li>- M. POLACK Bruno, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. FAYOLLE Pascal, Professeur</li> <li>- M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences</li> <li>- M. MOISSONNIER Pierre, Professeur*</li> <li>- M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel</li> <li>- Mme RAVARY-PLUMIOEN Béangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP)</li> <li>- Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur</li> <li>- M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacant</li> </ul>
---	---

## **DÉPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)**

**Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur**

<p><b>UNITE D'HYGIÈNE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</li> <li>- M. BOLNOT François, Maître de conférences *</li> <li>- M. CARLIER Vincent, Professeur</li> <li>- Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme DUFOUR Barbara, Professeur*</li> <li>- Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur</li> <li>- Mme PRAUD Anne, Maître de conférences</li> <li>- Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel</li> </ul> <p><b>UNITE DE PATHOLOGIE MÉDICALE DU BÉTAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. ADJOU Karim, Maître de conférences *</li> <li>- M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</li> <li>- M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel</li> <li>- M. MILLEMANN Yves, Professeur</li> </ul>	<p><b>UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences</li> <li>- M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC)</li> <li>- M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences (rattaché au DEPEC)</li> <li>- Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel</li> <li>- M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</li> <li>- M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences (rattaché au DEPEC)</li> <li>- M. REMY Dominique, Maître de conférences*</li> </ul> <p><b>UNITE DE ZOOTECHNIE, ÉCONOMIE RURALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. ARNE Pascal, Maître de conférences*</li> <li>- M. BOSSE Philippe, Professeur</li> <li>- M. COURREAU Jean-François, Professeur</li> <li>- Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur</li> <li>- Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences</li> <li>- M. PONTER Andrew, Professeur</li> </ul>
---	--

## **DÉPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)**

**Chef du département : Mme COMBRISSE Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences**

<p><b>UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. CHATEAU Henry, Maître de conférences*</li> <li>- Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur</li> <li>- M. DEGUEURCE Christophe, Professeur</li> <li>- Mme ROBERT Céline, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : ANGLAIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</li> </ul> <p><b>UNITE DE BIOCHIMIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences*</li> <li>- M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : BIostatISTIQUES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : ÉDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : ÉTHOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>UNITE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE ET MOLÉCULAIRE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences</li> <li>- M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur*</li> </ul>	<p><b>UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences*</li> <li>- M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur</li> <li>- Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel</li> <li>- M. REYES GOMEZ Edouard, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</li> </ul> <p><b>UNITE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur</li> <li>- Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences</li> <li>- Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur*</li> </ul> <p><b>UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur</li> <li>- M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</li> <li>- M. TISSIER Renaud, Maître de conférences*</li> </ul> <p><b>UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme COMBRISSE Hélène, Professeur</li> <li>- Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences</li> <li>- M. TIRET Laurent, Maître de conférences*</li> </ul> <p><b>UNITE DE VIROLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. ELOIT Marc, Professeur</li> <li>- Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences *</li> </ul>
---	--

\* responsable d'unité



# REMERCIEMENTS

**Au Professeur de la faculté de Médecine de Créteil,**

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

**Au Docteur Sophie Le Poder,**

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort  
Pour avoir proposé ce sujet intéressant et actuel, et pour son implication dans ce travail.  
Sincères remerciements.

**Au Docteur Sabine Chahory,**

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,  
Pour avoir accepté de prendre part à ce travail et pour sa relecture attentive.  
Sincères remerciements.

**Au personnel de la bibliothèque,**

Pour leur aide, et leur gentillesse.

*A mes parents, pour vos sacrifices, votre patience.  
Une phrase ne suffira pas à vous dire toute ma reconnaissance, et tout ce que je vous dois.  
Merci du fond du cœur !*

*A ma famille...*

*A Christelle, pour être là, depuis, depuis, depuis... tellement longtemps ! :)*

*A Daniela, qui m'a toujours soutenue, et pour nos virées dans Paris !!*

*A Cécile, une belle rencontre de Saint-Hyacinthe (il faut faire la liaison, sinon on ne comprend pas !! ;) ), et pour toutes ces heures passées à la bibliothèque, à théser.*

*Et à tous mes amis, alforiens et alforiens d'adoption, et non alforiens.*

*A l'équipe de la clinique vétérinaire Karukéra, et plus précisément aux Drs. Marc Molho et David Brouillet, pour m'avoir ouvert les portes de leur clinique depuis 2006. Pour tout ce qu'ils m'ont apporté...*

*A Ludovic Freyburger, mon « prof tuteur » à mon arrivée à l'ENVA. Pour avoir été là, pour avoir été une oreille attentive lorsque j'en avais besoin, et pour tous les conseils, merci infiniment.*

*A tous ceux qui ont cru en moi... ceux qui ont été là, à la fois dans les bons et les mauvais moments... et à tous ceux que j'oublie...*

*Et bien sûr à Enzo, le témoin silencieux (ou pas !) de ma vie...*

*In Memoriam... Arthur, 17 ans de ma vie, peut-être que lui non plus n'y est pas pour rien dans cette aventure...*

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE : Les principales maladies virales félines.....</b>	<b>17</b>
<b>I- VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE FÉLINE (FIV).....</b>	<b>17</b>
1) Agent responsable .....	17
2) Symptômes et diagnostic.....	18
i- Symptômes .....	18
ii- Diagnostic .....	20
3) Vaccination .....	21
<b>II- VIRUS LEUCÉMOGÈNE FÉLIN (FeLV) .....</b>	<b>21</b>
1) Agent responsable .....	21
2) Symptômes et diagnostic.....	23
i- Symptômes .....	23
ii- Diagnostic .....	26
3) Vaccination .....	27
<b>III- Péritonite Infectieuse Féline (PIF) .....</b>	<b>27</b>
1) Agent responsable .....	27
2) Symptômes et diagnostic.....	28
i- Symptômes .....	28
ii- Diagnostic .....	31
3) Vaccination .....	33
<b>IV- PANLEUCOPÉNIE INFECTIEUSE FÉLINE .....</b>	<b>34</b>
1) Agent responsable .....	34
2) Symptômes et diagnostic.....	34
i- Symptômes .....	34
ii- Diagnostic .....	35
3) Vaccination .....	36

<b>V-</b>	<b>INFECTION PAR L'HERPÈSVIRUS ET LE CALICIVIRUS : LE CORYZA.....</b>	<b>36</b>
1)	<b>Agents viraux responsables .....</b>	<b>36</b>
2)	<b>Symptômes et diagnostic.....</b>	<b>37</b>
i-	<i>Symptômes .....</i>	<i>37</i>
ii-	<i>Diagnostic .....</i>	<i>41</i>
3)	<b>Vaccination .....</b>	<b>43</b>
<b>VI-</b>	<b>INFECTION PAR LE POXVIRUS .....</b>	<b>43</b>
1)	<b>Agent responsable .....</b>	<b>43</b>
2)	<b>Symptômes et diagnostic.....</b>	<b>44</b>
i-	<i>Symptômes .....</i>	<i>44</i>
ii-	<i>Diagnostic .....</i>	<i>45</i>
3)	<b>Vaccination .....</b>	<b>46</b>
	<b>DEUXIÈME PARTIE : Les traitements des viroses, disponibles et à l'étude.....</b>	<b>47</b>
	<b>Introduction .....</b>	<b>47</b>
<b>I-</b>	<b>LES ANTIRÉTROVIRAUX.....</b>	<b>48</b>
1)	<b>Inhibiteur d'entrée du virus dans la cellule : un antagoniste du corécepteur CXCR4 .....</b>	<b>49</b>
2)	<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse .....</b>	<b>51</b>
i-	<i>Zidovudine .....</i>	<i>51</i>
ii-	<i>Lamivudine .....</i>	<i>53</i>
iii-	<i>Potentielle synergie entre Zidovudine et Lamivudine .....</i>	<i>54</i>
iv-	<i>Stampidine .....</i>	<i>54</i>
v-	<i>Abacavir .....</i>	<i>55</i>
vi-	<i>Zalcitabine.....</i>	<i>56</i>
vii-	<i>Adéfovir .....</i>	<i>57</i>
3)	<b>Inhibiteurs de protéases.....</b>	<b>58</b>
i-	<i>TL-3 .....</i>	<i>58</i>
ii-	<i>Ribavirine .....</i>	<i>59</i>
iii-	<i>Foscarnet.....</i>	<i>60</i>
4)	<b>Conclusion.....</b>	<b>61</b>
<b>II-</b>	<b>ANTIHERPÉTIQUES.....</b>	<b>62</b>
1)	<b>Analogues nucléosidiques .....</b>	<b>62</b>
i-	<i>Acyclovir.....</i>	<i>63</i>

ii-	<i>Valacyclovir</i> .....	64
iii-	<i>Idoxuridine</i> .....	65
iv-	<i>Trifluridine</i> .....	66
v-	<i>Vidarabine</i> .....	67
vi-	<i>Ganciclovir</i> .....	68
vii-	<i>Penciclovir</i> .....	68
viii-	<i>Famciclovir</i> .....	69
2)	<b>Phosphonates de nucléosides : Cidofovir</b> .....	71
3)	<b>Conclusion sur les analogues et phosphonates nucléosidiques anti-herpétiques....</b>	72
4)	<b>L-Lysine</b> .....	73
i-	<i>Définition</i> .....	73
ii-	<i>Mode d'action</i> .....	74
iii-	<i>Indications</i> .....	75
iv-	<i>Conclusion sur la L-Lysine</i> .....	76
<b>III-</b>	<b>IMMUNOMODULATEURS</b> .....	<b>76</b>
1)	<b>Glucocorticoïdes</b> .....	77
2)	<b>Extraits bactériens et probiotiques</b> .....	78
i-	<i>Propionibacterium acnes</i> .....	78
ii-	<i>Protéine A staphylococcique</i> .....	79
iii-	<i>Supplémentation orale avec Enterococcus faecium SF68</i> .....	79
3)	<b>Protéines virales immunostimulantes</b> .....	79
4)	<b>Autres extraits biologiques</b> .....	80
i-	<i>Lactoferrine Bovine</i> .....	80
ii-	<i>Supplémentation orale avec l'enzyme superoxyde dismutase</i> .....	80
iii-	<i>le Polyprényl</i> .....	81
iv-	<i>Les Lymphocytes T immunomodulateurs : les LTCI</i> .....	82
v-	<i>l'IL-2</i> .....	83
5)	<b>Phytothérapie</b> .....	84
6)	<b>Résumé</b> .....	87
<b>IV-</b>	<b>LES INTERFÉRONS</b> .....	<b>87</b>
1)	<b>Définition</b> .....	87
2)	<b>Interféron alpha recombinant humain (rHuIFN-<math>\alpha</math>)</b> .....	89
i-	<i>Indications</i> .....	89

ii-	<i>Pharmacocinétique</i> .....	89
iii-	<i>Effets indésirables et inconvénients</i> .....	90
iv-	<i>Interaction avec d'autres antiviraux</i> .....	90
v-	<i>Doses médicamenteuses recommandées</i> .....	90
vi-	<i>Inconvénients</i> .....	91
<b>3)</b>	<b>Interféron recombinant félin oméga (rFeIFN-<math>\omega</math>)</b> .....	<b>92</b>
i-	<i>Indications</i> .....	92
ii-	<i>Pharmacologie/ action</i> .....	95
iii-	<i>Pharmacocinétique</i> .....	96
iv-	<i>Mise en garde et inconvénients</i> .....	96
v-	<i>Effets indésirables</i> .....	96
vi-	<i>Interaction avec d'autres médicaments</i> .....	96
vii-	<i>Doses médicamenteuses recommandées</i> .....	97
<b>4)</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>98</b>
<b>V-</b>	<b>TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ET DE SOUTIEN</b> .....	<b>98</b>
<b>1)</b>	<b>Traitement de soutien</b> .....	<b>98</b>
<b>2)</b>	<b>Antibiotiques</b> .....	<b>99</b>
<b>3)</b>	<b>Traitements symptomatiques spécifiques</b> .....	<b>99</b>
i-	<i>Traitements des uvéites félines</i> .....	99
ii-	<i>Traitement des ulcères d'origine virale</i> .....	101
iii-	<i>Traitement des anémies</i> .....	101
iv-	<i>Gestion des causes favorisantes et entraînant des réinfections</i> .....	102
<b>VI-</b>	<b>CONCLUSION SUR LES TRAITEMENTS DISPONIBLES, ET À L'ÉTUDE</b> .....	<b>102</b>
<b>TROISIÈME PARTIE : Conduite thérapeutique pour les différentes maladies virales félines</b> .....		<b>103</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....		<b>103</b>
<b>I-</b>	<b>TRAITEMENTS DES CHATS INFECTÉS PAR LE FIV</b> .....	<b>103</b>
<b>1)</b>	<b>Gestion des chats asymptomatiques séropositifs</b> .....	<b>103</b>
<b>2)</b>	<b>Traitements symptomatique et de soutien des chats immunodéprimés</b> .....	<b>104</b>
i-	<i>Traitement symptomatique</i> .....	104
ii-	<i>Traitement de soutien</i> .....	105
<b>3)</b>	<b>Les traitements spécifiques</b> .....	<b>106</b>
i-	<i>Les antiviraux</i> .....	106

ii-	<i>Les immunomodulateurs</i> .....	107
4)	<b>Pronostic</b> .....	108
<b>II-</b>	<b>TRAITEMENT DES CHATS ATTEINTS PAR LE FELV</b> .....	<b>108</b>
1)	<b>Gestion des chats asymptomatiques</b> .....	108
2)	<b>Traitements symptomatique et de soutien</b> .....	109
i-	<i>Traitement symptomatique</i> .....	109
a-	Traitement de l'anémie.....	109
b-	Lymphomes et leucémie.....	111
ii-	<i>Traitement de soutien</i> .....	112
3)	<b>Les traitements spécifiques</b> .....	113
i-	<i>Les antiviraux</i> .....	113
ii-	<i>Les immunomodulateurs</i> .....	113
4)	<b>Pronostic</b> .....	114
<b>III-</b>	<b>TRAITEMENT DE LA PÉRITONITE INFECTIEUSE FÉLINE</b> .....	<b>115</b>
1)	<b>Traitements symptomatique et de soutien</b> .....	115
2)	<b>Traitements spécifiques</b> .....	115
i-	<i>Antiviraux</i> .....	115
ii-	<i>Immunomodulateurs</i> .....	116
3)	<b>Pronostic</b> .....	117
4)	<b>Conclusion</b> .....	117
<b>IV-</b>	<b>TRAITEMENT DE LA PANLEUCOPÉNIE FÉLINE</b> .....	<b>118</b>
1)	<b>Traitements symptomatique et de soutien</b> .....	118
i-	<i>Fluidothérapie</i> .....	118
ii-	<i>Antibiothérapie et autres antimicrobiens</i> .....	118
iii-	<i>Support nutritionnel</i> .....	119
iv-	<i>Régulation de la motricité</i> .....	119
v-	<i>Transfusion</i> .....	120
vi-	<i>Troubles neurologiques</i> .....	120
2)	<b>Traitements spécifiques</b> .....	120
i-	<i>Les interférons</i> .....	120
ii-	<i>L'antisérum</i> .....	121
3)	<b>Pronostic</b> .....	121
<b>V-</b>	<b>TRAITEMENT DU CORYZA</b> .....	<b>121</b>

<b>1) Traitements symptomatique et de soutien .....</b>	<b>122</b>
<i>i- Antibiothérapie .....</i>	122
<i>ii- Support nutritionnel .....</i>	123
<i>iii- Nursing .....</i>	123
<i>iv- Fluidothérapie .....</i>	124
<b>2) Traitements spécifiques .....</b>	<b>125</b>
<i>i- Analogues nucléosidiques .....</i>	125
<i>ii- L-Lysine .....</i>	127
<i>iii- Les Interférons.....</i>	128
<i>iv- Autres immunomodulateurs.....</i>	129
<b>3) Pronostic.....</b>	<b>129</b>
<b>VI- TRAITEMENT DU POXVIRUS.....</b>	<b>130</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>135</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>137</b>

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

**3TC** : Lamivudine

**ABC** : Abacavir

**ACV** : Acyclovir

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien

**ALT** : **ALAT** : Alanine Amino Transférase

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ATP** : Adénosine triphosphate

**AZT** : Zidovudine

**CCoV** : Canine Coronavirus

**Cellule NK** : Cellule Natural Killer

**CIVD** : Coagulation intravasculaire disséminée

**CMH1** : Complexe Majeurs d'Histocompatibilité de Classe I

**CPV** : Canine Parvovirus

**CRFK** : Cellules de reins félins Crandell-Rees

**EC50** : Concentration effective médiane

**ECG** : Electrocardiogramme

**ELISA** : Enzyme-linked immunosorbent assay

**EPO** : Erythropoïétine

**FeCoV** : Feline Coronavirus = Coronavirus entérique félin

**FCV** : Feline Calicivirus

**FeLV** : Feline Leukaemia Virus

**FeSV** : Feline Sarcoma Virus

**FHV-1** : Feline Herpesvirus 1

**fIFN- $\gamma$**  : Interféron félin gamma

**FIPV** : Feline Infectious Peritonitis Virus

**FIV** : Feline Immunodeficiency Virus

**FPV** : Feline Parvovirus

**G-CSF** : Granulocyte colony-stimulating factor

**HIV** : Human Immunodeficiency Virus : Virus de l'immunodéficience humaine

**IDU** : Idoxuridine

**IF** : Immunofluorescence

**IFN- $\alpha$**  : Interféron alpha

**IFN- $\gamma$**  : Interféron gamma

**IFN- $\lambda$**  : Interféron lambda

**IFN- $\omega$**  : Interféron oméga

**IgM** : Immunoglobuline M

**INTI** : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

**IL** : Interleukine

**IM** : Intra Musculaire

**IV** : Intraveineux

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien

**LT** : Lymphocyte T

**LTCI** : Lymphocyte T Immunomodulateur

**MU** : Million d'Unités

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**PAL** : Phosphatases Alcalines

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PEATc** : Potentiel Évoqué Auditif du Tronc Cérébral

**PGE2** : Prostaglandine E-2

**PIF** : Péritonite Infectieuse Féline

**PMEA** : Adéfovir

**PO** : Per Os

**rFeIFN- $\omega$**  : Interféron recombinant Félin Oméga

**rHuEPO** : Érythropoïétine recombinante humaine

**rHuIFN- $\alpha$**  : Interféron recombinant Humain Alpha

**RIMC** : Réponse Immunitaire à Médiation Cellulaire

**RIMH** : Réponse Immunitaire à Médiation Humorale

**RT** : Reverse Transcriptase

**RT-PCR** : PCR en temps réel

**SC** : Sous-cutanée

**SIDA** : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

**SNC** : Système Nerveux Central

**SOD** : Superoxyde Dismutase

**SPA** : Protéine Staphylococcique A

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor alpha

**UI** : Unités Internationales

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# LISTE DES FIGURES

Figure 1: Distribution des différents sous-types viraux dans le monde.....	18
Figure 2 : Les différentes issues possibles d'une infection au FeLV.....	24
Figure 3 : Chat européen mâle de 6 mois présentant une uvéite antérieure : hyphéma, rubéose de l'iris, et synéchies postérieures. ....	29
Figure 4 : Chat atteint d'uvéite antérieure : présence d'un dépôt kératique en zone ventrale de la cornée.....	30
Figure 5 : chat persan atteint de PIF et présentant une chorioretinite. Œil gauche : plage d'œdème rétinien dans la zone du tapis. Œil droit : plage d'hémorragie sous rétinienne et œdème rétinien. ....	30
Figure 6 : Ulcère en carte de géographie .....	38
Figure 7 : Ulcères dendritiques .....	38
Figure 8 : Ulcères linguaux dus à une calicivirose aiguë.....	39
Figure 9 : Abscesses induits par un Poxvirus, suite à des morsures de rongeurs, sur des pattes de chats différents .....	44
Figure 10 : Cycle de réplication d'un rétrovirus, avec les étapes cibles des médicaments antirétroviraux.....	49
Figure 11 : Molécule d'AMD 3100 .....	50
Figure 12 : Molécule de Zidovudine.....	51
Figure 13 : Molécule de Lamivudine.....	53
Figure 14 : Molécule de Stampidine.....	55
Figure 15 : Molécule d'Abacavir .....	56

Figure 16 : Molécule de Zalcitabine .....	57
Figure 17 : Molécule d'Adéfovir .....	57
Figure 18 : Molécule de Ribavirine .....	59
Figure 19 : Molécule de Foscarnet.....	61
Figure 20 : Molécule d'Acyclovir.....	63
Figure 21 : Molécule de Valacyclovir.....	64
Figure 22 : Molécule d'Idoxuridine .....	65
Figure 23 : Molécule de Trifluridine.....	66
Figure 24 : Molécule de Vidarabine .....	68
Figure 25 : Molécule de Ganciclovir .....	68
Figure 26 : Molécule de Penciclovir .....	69
Figure 27 : Molécule de Famciclovir .....	69
Figure 28 : Molécule du Cidofovir .....	71
Figure 29 : Molécule de L-Lysine.....	74
Figure 30 : Herpelysine® - MP labo.....	75
Figure 31 : Enisyl-F® - Vetoquinol.....	76
Figure 32 : Lysine TVM® - TVM .....	76
Figure 33 : Mécanisme d'action des LTCI .....	83
Figure 34 : Plante Aloé Vera.....	85
Figure 35 : Flacon d'Endostim®, préparation contenant de l'Acémannane.....	86
Figure 36 : Dispositif possible pour faire des inhalations avec une cage à induction .....	124

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les phases de l'infection par le FIV chez le chat .....	19
Tableau 2 : Intensité des signes cliniques selon les agents pathogènes impliqués dans le coryza ....	40
Tableau 3 : Molécules topiques et systémiques disponibles dans le traitement des uvéites félines	100
Tableau 4 : Androgènes de synthèse utilisables dans le cadre d'anémies arégénératives .....	110
Tableau 5 : Les différents anti-herpétiques .....	126



# INTRODUCTION

Les viroses félines prennent une place importante en médecine vétérinaire. Les problèmes sont d'autant plus importants dans les refuges et les élevages, du fait de la promiscuité des animaux, du stress, ou du nombre de jeunes animaux ; la pression infectieuse y est donc augmentée. La prévalence des virus est, en conséquence, plus élevée dans les lieux à forte densité de chats [100].

Parmi ces virus, les rétrovirus, dont celui de l'immunodéficience féline (FIV) et celui de la leucose féline (FeLV), occasionnent les maladies infectieuses parmi les plus communes [47 ; 91]. Pour le FIV, la prophylaxie reste limitée [91]. Le FeLV, quant à lui, 48 ans après sa découverte, est toujours présent dans le monde entier, malgré des mesures préventives (dépistage et vaccination) qui ont permis une régression de la maladie ces 30 dernières années. Sa prévalence, généralement faible (aux alentours de 1%), dans les pays tels que le Canada, les États Unis, et l'Europe, peut néanmoins atteindre jusqu'à 20% dans les zones à forte concentration de chats et où aucune mesure préventive n'est appliquée [25]. De plus, le pronostic de la maladie induite par le FeLV est sombre, avec environ 80% de mortalité dans les 3 ans qui suivent le diagnostic [33 ; 47].

Un autre virus, l'Herpèsvirus félin, est l'agent le plus commun chez les chats dans le monde, avec plus de 97% des chats ayant une sérologie confirmant l'exposition au pathogène. Chez les chatons, l'infection peut se généraliser et entraîner la mort dans 50% des cas [36 ; 45].

Différents traitements existent, avec une efficacité variable selon les agents pathogènes. Beaucoup de médicaments à destination de la médecine humaine peuvent être utiles en médecine vétérinaire, mais nécessitent parfois des études d'innocuité et d'efficacité complémentaires.

L'objectif de cette thèse est de rassembler les données sur les différents traitements disponibles, sur les principales viroses félines, de faire une mise au point sur leur efficacité actuelle, et sur l'avancée de la science dans ce domaine. Les principales maladies virales

étudiées ici sont l'immunodéficience féline, la leucose féline, le coryza, la panleucopénie féline, la péritonite infectieuse féline, et l'infection au Poxvirus.

Nous étudierons tout d'abord les données sur ces maladies, ensuite nous étudierons les données sur les traitements, et enfin nous verrons leur mise en application sur les maladies.

# PREMIÈRE PARTIE : Les principales maladies virales félines

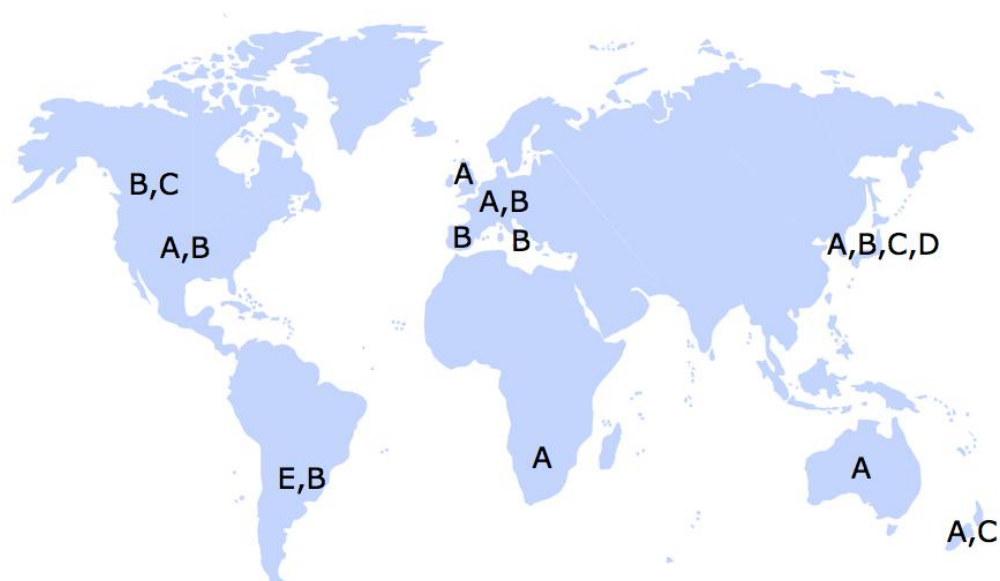
## I- VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE FÉLINE (FIV)

### 1) Agent responsable

Le virus de l'immunodéficience féline (FIV) appartient à la famille des *Retroviridae*, du genre des *Lentivirus*. C'est un rétrovirus très proche du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les virions contiennent deux copies d'un simple brin d'ARN, comprenant les gènes : *gag*, *pol* et *env*. Le gène *gag* code pour les protéines de structure de la matrice et de la capsid, et plus précisément pour la protéine de capsid p24, qui a une importance diagnostique [31]. Le gène *pol* code pour les enzymes nécessaires à la réplication virale, comme la reverse transcriptase, et l'intégrase. Ces deux gènes sont conservés entre les différentes souches. Enfin le gène *env* code pour les protéines d'enveloppe du virus : la glycoprotéine gp120 et la protéine transmembranaire gp41 [31]. *Env* est très variable. C'est un virus sujet à de forte variation génétique, par mutation ou recombinaison. De ce fait, 5 sous-types du virus, basés sur la séquence du gène *env*, ont été recensés, noté de A à E, les plus courants en Europe étant les sous-types A et B [25 ; 31]. Leur répartition est représentée sur la Figure 1 suivante.

L'infection par le virus de l'immunodéficience féline (FIV) est cosmopolite. La prévalence de l'infection varie selon les pays et les zones. La séroprévalence va de 1 à 14% chez les chats asymptomatiques, et jusqu'à 44% chez les chats malades. Les animaux les plus prédisposés sont les chats errants, mâles, ou autres chats mâles ayant librement accès à l'extérieur ; bien souvent âgés de plus de 4 ans [31 ; 112].

Figure 1: Distribution des différents sous-types viraux dans le monde. (D'après [31])



Les rétrovirus étant instables dans l'environnement, le pouvoir infectieux du FIV diminue rapidement à l'extérieur de son hôte, et peut être inactivé par des détergents et des désinfectants classiques. Cependant, il reste viable plus d'une semaine dans les liquides biologiques [74].

Les cellules infectées par le virus sont, tout d'abord, les lymphocytes T (LT), puis les macrophages. Les LT CD4<sup>+</sup> diminuent progressivement, et le ratio CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> s'inverse. Les virus persistent dans les macrophages [4].

Les chats infectés par le FIV le sont de manière permanente malgré leur capacité à développer des anticorps et une réponse immunitaire à médiation cellulaire.

## 2) Symptômes et diagnostic

### *i- Symptômes*

L'infection par le virus se déroule en quatre étapes, décrite dans le Tableau 1 suivant [112].

Tableau 1 : Les phases de l'infection par le FIV chez le chat (*D'après [112]*)

Les différentes phases	symptômes	durée	Évolution des LT CD4+ et ratio CD4+/CD8+
<b>Phase 1 : phase aiguë</b>	fièvre, diarrhée, gingivite, conjonctivite, uvéite, ictère, surinfections bactériennes, souvent associées à une légère leucopénie du fait d'une neutropénie, et une lymphadénopathie généralisée. Mortalité faible	quelques jours à quelques semaines	Diminution du taux de LT CD4+ dès la primo infection
<b>Phase 2 : phase asymptomatique</b>	L'animal est virémique mais asymptomatique. Chats séropositifs mais en bon état général	Durée longue et variable : plus de 3 ans, jusqu'à 5 ans	Taux de LT CD4+ stable
<b>Phase 3 : Signes cliniques non spécifiques</b>	Fièvre récurrente Leucopénie, Lymphadénopathie, Anémie, Dégradation de l'état général, Infections orales chroniques progressives, Modification du comportement	6 à 12 mois	
<b>Phase 4 : syndrome de l'immunodéficience</b>	Signes associés à l'immunodéficience : Infections opportunistes, Maladies myéloprolifératives, Tumeurs, Signes nerveux.	Quelques mois	Diminution du nombre de CD4+, inversion du ratio CD4+/CD8+

Les signes cliniques sont rencontrés chez les chats, dans les stades 3 et 4 de la maladie. Ces deux stades sont difficilement différenciables [112].

Ils ne sont pas dûs à l'infection virale en elle-même, mais à l'immunodéficience qui en découle. Ils sont donc variables selon les maladies opportunistes. Lorsque l'animal devient immunodéficient, des maladies opportunistes se déclarent. On peut avoir des atteintes respiratoires, urinaires, intestinales buccales, cutanées, avec des abcès et des dermatites. 5% des chats développent des troubles nerveux centraux, avec des altérations comportementales. Les lésions du tractus digestifs sont associées à une inflammation buccale, allant d'une légère stomatite à des lésions ulcératives [112]. Il est donc nécessaire de rechercher la cause sous-jacente de l'immunodéficience, afin de pouvoir traiter correctement le chat malade [31]. Lorsque le chat est infecté tardivement dans sa vie par le rétrovirus, il peut ne jamais déclarer la maladie.

## *ii- Diagnostic*

Le diagnostic se fait essentiellement par sérologie. Celle-ci comprend les tests de routine pour détecter les anticorps anti-FIV : ils reconnaissent des protéines structurales (La protéine de capsid p24, le peptide gp41). Ce sont les tests ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), et les tests d'immunochromatographie. Pour l'ELISA, les anticorps sont basés sur l'antigène transmembranaire et p24. Quant aux tests d'immunochromatographie, ils permettent seulement de détecter les anticorps contre les peptides courts correspondant à la protéine transmembranaire. Ces deux tests sont généralement suffisants dans la plupart des cas, mais des faux négatifs peuvent être obtenus au début de l'infection, car la séroconversion n'a pas encore eu lieu. En routine, les vétérinaires utilisent un snap-test (qui est une sérologie ELISA), permettant un résultat en quelques minutes. Néanmoins les résultats positifs nécessitent idéalement une confirmation par des analyses de laboratoire [31].

Le test de sérologie Western Blot est considéré comme le test « Gold Standard ». Il permet de confirmer les résultats ambigus obtenus avec les tests précédents [31].

La Polymerase Chain Reaction (PCR) est une technique permettant la détection de l'ADN proviral. Cependant, les résultats peuvent être variables et moins sûrs que lors d'une sérologie. Si le chat est séronégatif, avec un résultat positif à la PCR, cela peut être dû à une infection récente : le taux d'anticorps sériques n'est pas encore détectable car la séroconversion se fait quelques semaines après l'infection [31].

De plus, lorsqu'on teste un chaton, il est essentiel de considérer un résultat de sérologie positif avec précaution : en effet, ils peuvent être séropositifs du fait de la persistance des anticorps maternels jusqu'à l'âge de 16 semaines. Quelques rares cas ont montré une séropositivité jusqu'à l'âge de 6 mois [31]. Chez les chatons, il est alors préférable de tester les animaux par PCR.

### **3) Vaccination**

Actuellement, aucun vaccin n'est disponible en Europe. Chez les chats séropositifs mais en bonne santé, la vaccination contre les autres infections est recommandée. Toutefois, lorsque le chat déclare la maladie, les avantages et les inconvénients de ces autres vaccinations doivent être étudiés au cas par cas.

Le développement d'un vaccin contre le FIV est particulièrement difficile. Ceci est en grande partie dû à la nature de l'infection du lentivirus et sa capacité d'éviter et détruire la réaction immunitaire de l'hôte. La variabilité génétique du virus en freine également la réalisation. Néanmoins, un grand nombre de vaccins expérimentaux a été testé [69]. Ceux-ci ont montré un succès variable. Malgré tout, un vaccin anti-FIV, basé sur des virus inactivés, combiné à un adjuvant, a été mis sur le marché aux États-Unis en 2002, et est par la suite devenu disponible dans plusieurs autres pays comme le Canada, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, et au Japon [91 ; 122]. Ce vaccin (Fel-O-Vax FIV; Fort Dodge, Overland Park, Kansas) a été obtenu à partir d'une lignée cellulaire féline infectée de deux sous-types de FIV (A et D) [25 ; 91]. Il est utilisé de façon restreinte sur les chats, d'âge minimum 8 semaines, à haut risque d'exposition au virus. Cependant on ne peut pas estimer le niveau de protection de cette vaccination. En effet, différentes études ont été menées, avec des résultats contradictoires. De plus, le vaccin n'ayant apparemment pas été testé sur les souches européennes, l'efficacité n'est pas prouvée [74].

## **II- VIRUS LEUCÉMOGÈNE FÉLIN (FELV)**

### **1) Agent responsable**

Le virus Leucémogène Félin (FeLV) est un rétrovirus, et plus précisément un gamma rétrovirus de la famille des *Retroviridae*. Les virions contiennent deux copies d'ARN simple brin, comprenant les 3 gènes *env*, *pol*, et *gag*, tout comme le virus de l'immunodéficience féline.

Le FeLV existe sous 4 sous-types : A, B, C et T. Ils sont définis par leur spectre d'action sur les cellules, mais sont étroitement liés antigéniquement [33].

Le génome des cellules félines contient des séquences incomplètes d'ADN proviral d'un rétrovirus étroitement apparenté au FeLV. Ce sont les rétrovirus endogène félin qui ne peuvent pas se multiplier de façon autonome, mais par recombinaison avec le FeLV de sous-type A, ils contribuent à la production du FeLV de sous-type B [112].

Le FeLV-A, sous-type le plus fréquent, peut se transmettre entre les chats [112 ; 119]. Il est présent chez tous les chats infectés [33]. Le FeLV-B provient du sous-type A, par recombinaison entre le provirus FeLV-A, et des séquences *env* du rétrovirus félin endogène présents dans le génome cellulaire [33 ; 112 ; 119]. Il serait plutôt associé aux formes tumorales. En effet, les chats présentant une virémie aux sous-types A et B présentent plus de risque de développer un lymphome [119]. Toutefois, il est possible que le sous-type B provoque une infection localisée à la moelle osseuse, sans que le sous-type A soit présent [112]. Le FeLV-C apparaît par mutation du gène *env* du FeLV-A, il survient donc chez les animaux déjà virémique et ne se transmet pas [33 ; 112 ; 119]. Il est associé aux formes avec anémie arégénérative. Enfin, le sous-type FeLV-T possède un tropisme pour les lymphocytes T [33]. Néanmoins, le FeLV est génétiquement très stable, comparativement au FIV [112].

L'infection par le virus leucémogène félin (FeLV) est répandue dans le monde entier. En Europe, aux Etats-Unis et au Canada, la prévalence est faible ( $\leq 1\%$ ), mais peut dépasser les 20% dans certaines zones. En effet, elle varie selon la densité des populations de chats. En Europe, selon les pays et les données rapportées (les informations fiables sur la prévalence restent rares), 3 à 10 % des chats sont infectés de manière persistante. Toutefois, avec une meilleure compréhension de la pathogénie de ce virus, l'utilisation des tests de diagnostic et de la mise en place de protocoles vaccinaux fiables, ces 25 dernières années, la prévalence a nettement diminué. Les chats vivants seuls ont un risque moindre d'être infectés. Au contraire, dans les élevages et refuges, l'incidence est importante, avec jusqu'à 30% des chats infectés de manière persistante, et excréteurs [33 ; 112].

La durée de vie du virus, dans le milieu extérieur, est courte ; il est détruit par les désinfectants, le savon, le chauffage ou le séchage, mais peut rester viable dans un milieu humide [33 ; 47].

## **2) Symptômes et diagnostic**

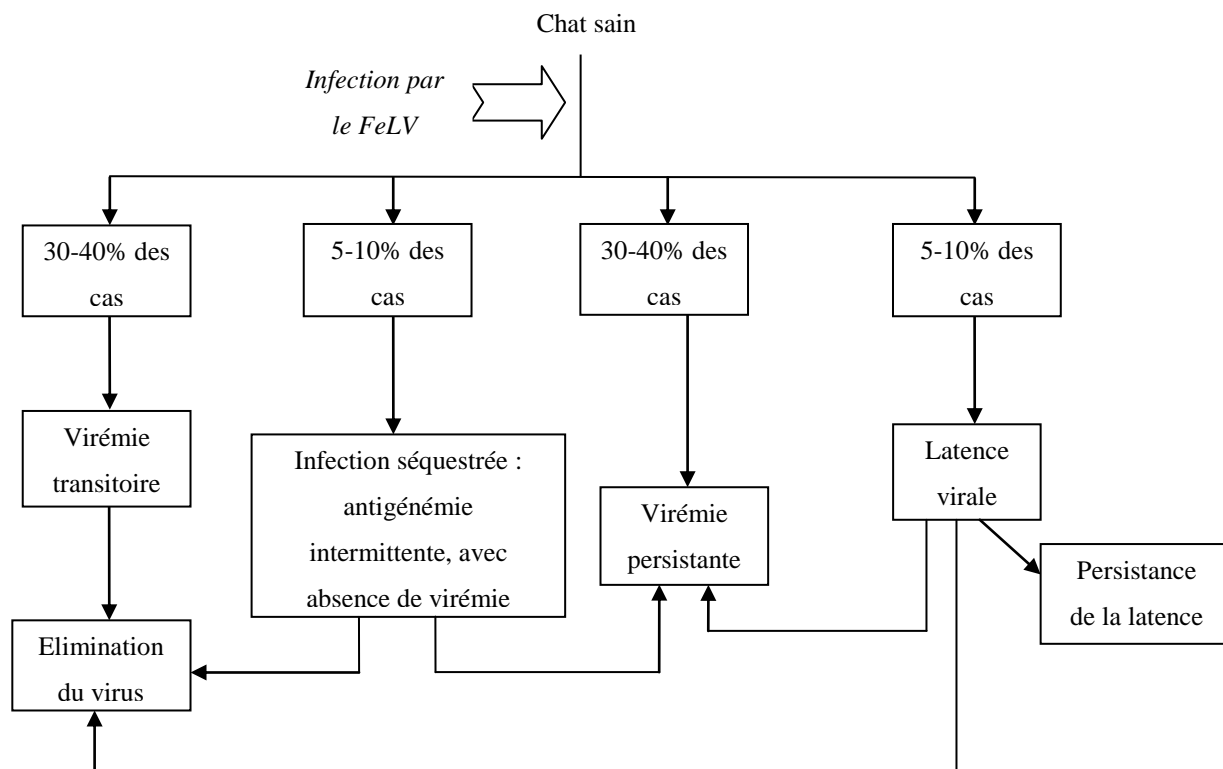
### *i- Symptômes*

Ce virus, tout comme celui de l'immunodéficience féline, provoque aussi une inversion du ratio CD4+/CD8+. Il engendre également un large éventail de maladies, ce qui fait que leur différenciation est difficile sur la base des seuls signes cliniques [25].

Les jeunes chatons sont particulièrement sensibles à l'infection par le FeLV. Une infection tardive est de meilleur pronostic [33 ; 47]. L'espérance de vie d'un chat infecté par le FeLV est en général de 2 à 3 ans après le diagnostic.

Suite à l'infection, 30 à 40% des chats présenteront une virémie persistante, la réaction immunitaire n'étant pas adéquate ; 30 à 40 % une virémie transitoire, le système immunitaire éliminerait le virus ; enfin, certains seraient porteurs latents, ou d'autres auraient une infection séquestrée restreinte à certains organes, comme expliquée sur la figure 2 ci-dessous. Seuls les chats en virémie persistante développent des symptômes [33; 91].

Figure 2 : Les différentes issues possibles d'une infection au FeLV (D'après [84]et [112])



Les signes cliniques sont nombreux. Les plus fréquemment constatés sont :

- Une **immunodépression**, retrouvée chez les chats présentant une virémie persistante. Elle prédispose aux infections secondaires, aussi bien bactériennes, parasitaires que virales, et engendre des maladies chroniques telles que des stomatites ou des rhinites [33] ;
- Une **anémie**, bien souvent arégénérative. Seulement 10% des anémies associées au FeLV sont régénératives [47]. Ces dernières sont dues à une hémolyse, qui peut être secondaire aux infections opportunistes ; tandis que les anémies arégénératives sont la conséquence d'une myélodestruction induite par les virus, par pancytopénie ou par aplasie érythrocytaire [33] ;
- Des syndromes néoplasiques, le **lymphome** étant le plus commun. Par ordre de fréquence, il peut être thymique (médiastinal) ; intestinal ; multicentrique, qui affecte les nœuds lymphatiques ; ou atypique, engendrant des tumeurs en dehors des nœuds lymphatiques. Le rétrovirus peut également être à l'origine de leucémie, de différents types selon la lignée cellulaire transformée [33].

Moins fréquemment, on peut également être en présence :

- D'infections chroniques et récurrentes de la peau et des oreilles ;
- D'une entérite chronique provoquant des diarrhées persistantes, conséquence d'une atteinte et d'une nécrose des cryptes de Lieberkhün ;
- D'une maladie des voies respiratoires supérieures, avec une rhinite, une conjonctivite, etc. ;
- D'une infection de la cavité buccale, avec une gingivite, une stomatite, etc. ;
- De neuropathies périphériques avec de l'ataxie progressive, de l'anisocorie, une mydriase, un syndrome de Claude Bernard Hörner, des vocalisations anormales, une incontinence urinaire, une hyperesthésie, ou bien une parésie allant jusqu'à la paralysie [33] ;
- Des maladies à médiation immune (anémie hémolytique, glomérulonéphrite, polyarthrite) ;
- Une lymphadénopathie périphérique bénigne est également possible chez les chats infectés par le FeLV, à ne pas confondre avec un lymphome périphérique.

Enfin, chez les chattes gestantes séropositives, des troubles de la reproduction sont possibles, avec les avortements, des résorptions fœtales, et des chatons mort-nés à la mise bas [5].

Des cas de fibrosarcomes multiples sont parfois rapportés chez les jeunes chats virémiques. Ils sont associés au virus du sarcome félin (FeSV), issus d'une recombinaison du FeLV de type A avec des oncogènes cellulaires. Ces fibrosarcomes n'ont aucun lien avec les fibrosarcomes seuls, souvent rencontrés au niveau des sites d'injections [33].

## *ii- Diagnostic*

Tout comme dans le cas du dépistage du FIV, la méthode d'isolement du virus est le critère de choix pour prouver la présence du virus, mais du fait de la difficulté de la mise en place du test, il n'est pas utilisé en routine. Le diagnostic de routine se fait donc par la méthode ELISA, qui recherche des anticorps monoclonaux pour la protéine de capside p27, avec un snap-test. Ce test met en évidence une antigénémie. Elle possède une sensibilité et une spécificité diagnostique élevée. D'autres tests existent, comme l'immunochromatographie, qui fonctionne sur le même principe que l'ELISA, avec une sensibilité et une spécificité semblable [33].

Il existe deux types de test PCR ; soit elle permet de détecter l'ADN viral (provirus), soit l'ARN viral. La première possède une spécificité et une sensibilité élevées. La seconde, détectant l'ARN viral, peut être utile en cas de doute avec la sérologie recherchant l'antigène p27. Elle ne donne pas les mêmes informations que celle permettant de détecter le provirus. En effet, de nombreux chats qui ne sont plus virémiques restent positifs à la PCR recherchant le provirus, mais sont négatifs lors de la recherche de l'ARN viral [33].

L'immunofluorescence indirecte permet de détecter les cellules sanguines infectées à partir d'un frottis sanguin. Sa sensibilité est moindre que celle des tests ELISA. Ce fut la première méthode permettant la détection du FeLV chez les chats virémiques. Elle permet de dépister les animaux en virémie persistante [33].

Lors de l'interprétation des tests, il faut tenir compte du fait que certains chats présentent une virémie transitoire. En effet, les chats ayant éliminé le virus du plasma, resteront positifs par PCR pour la recherche de provirus, mais présenteront un résultat négatif aux tests suivants : ELISA, immunochromatographie, et immunofluorescence indirecte, car ils présentent une antigénémie en absence de virémie. Les chats ayant une virémie persistante sont généralement positifs à tous les tests. Un test positif, par ELISA, sur un chat en bon état général devrait conduire à effectuer un deuxième test quelques semaines à quelques mois plus tard, pour déterminer si la virémie est persistante ou transitoire [33].

En résumé, les chats sont, en règle générale, initialement testés par ELISA pour rechercher l'antigène p27. Selon la corrélation entre la clinique, la probabilité de l'infection et le résultat du

test, un test complémentaire, différent du premier peut être effectué en laboratoire, et de préférence une recherche du provirus par PCR, quelques semaines ou quelques mois plus tard [33].

### **3) Vaccination**

Un vaccin contre le FeLV est disponible. Cependant, il n'est pas considéré comme indispensable pour les chats présentant un faible risque d'exposition. Avant de commencer une vaccination contre ce virus, il est utile de tester les chats dont le statut vis-à-vis du FeLV est inconnu. Le protocole vaccinal usuel consiste en une primo-injection vers de 8 à 10 semaines, et une deuxième injection environ 3 à 4 semaines plus tard. Les rappels se font ensuite tous les ans.

Différents types de vaccins sont disponibles. Ils peuvent être sous forme recombinés, avec le canarypoxvirus, comme c'est le cas de Purevax® de Merial. Le vaccin peut être inactivé. Il peut contenir un antigène purifié : GP70 par exemple, comme dans les vaccins de Pfizer, ou la protéine p45, que l'on trouve dans les vaccins Leucofeligen® de Virbac [94]. Ils peuvent être monovalents, ou associés à d'autres valences.

Néanmoins, il ne faut pas oublier que la vaccination ne protège pas complètement contre l'infection, comme l'a montrée une étude réalisée en 2006 [56]. Enfin, chez les chats infectés par le FeLV, il n'y a aucun intérêt à les vacciner contre le FeLV mais s'ils sont en bonne santé, la vaccination contre les autres infections virales est recommandée [33].

## **III- Péritonite Infectieuse Féline (PIF)**

### **1) Agent responsable**

La Péritonite Infectieuse Féline (PIF) est une maladie due à un virus du genre Coronavirus, de la famille des *Coronaviridae* [86]. Il est enveloppé et possède un génome composé d'un simple brin d'ARN de polarité positive.

Le coronavirus est omniprésent, et de nombreux chats sont séropositifs, d'autant plus si la concentration en chats est élevée. La séroprévalence est de 40% dans la population générale, et atteint 75 à 100% des chats vivants en élevage ou refuge. Un tiers d'entre eux vont voir apparaître des cas de péritonite infectieuse féline (PIF). Son évolution est endémique et l'incidence annuelle sur les chats de l'élevage touché est de 5 à 15%. La maladie peut également être observée de

manière sporadique. Elle dépend, entre autre, des conditions de logement, de l'âge et du statut immunitaire des chats. Enfin, la prévalence sera plus faible chez les chats stérilisés [112].

Deux sérotypes de Coronavirus félin ont été identifiés, et sont définis par leurs propriétés antigéniques et génomiques. Le sérotype I, est le plus répandu. Le sérotype II, moins commun, est un recombinant entre le sérotype I et du coronavirus canin (CCoV) [32].

D'autre part, deux biotypes de coronavirus félins existent : le premier est le Virus de la Péritonite Infectieuse Féline (FIPV), responsable de la PIF, et le second, responsable de diarrhée bénigne ou d'infection asymptomatique, est appelé Coronavirus entérique Félin (FeCoV). Ce dernier est très commun et répandu dans la population féline. A l'heure actuelle, il est impossible de distinguer ces deux biotypes.

L'infection à FCoV est fréquente dans la population féline, mais celle engendrant la maladie induite par le FIPV est rare. Il existe des souches de biotypes FIPV et FeCoV parmi les coronavirus félins de sérotype I et de sérotype II.

Ces agents infectieux survivent jusqu'à deux mois dans un environnement sec, et sont rapidement inactivés par des détergents et des désinfectants [32].

## **2) Symptômes et diagnostic**

### *i- Symptômes*

On estime que les cas de PIF ne surviennent que dans 2 à 10% des infections à coronavirus félins. La maladie, sporadique, surtout présente dans les lieux avec une forte densité de chats, est fatale [32].

La PIF est une maladie touchant principalement les jeunes entre 6 mois et 2 ans. Les chats malades ne présentent pas de signes cliniques pathognomoniques. Les symptômes sont variables selon la réponse immunitaire de chaque individu.

Après une incubation allant de un mois à un an, des symptômes non spécifiques apparaissent : anorexie, perte de poids, léthargie, et hyperthermie ; ne s'améliorant pas sous traitement antibiotique. Ensuite, une seconde phase s'installe : la phase d'état. Elle peut se présenter

sous deux formes : une forme exsudative, également appelée PIF humide, et une forme non exsudative, la PIF sèche.

Lorsqu'on est en présence d'une **PIF humide**, le symptôme le plus courant, est la présence d'épanchements dans la cavité abdominale et/ou thoracique, voire péricardique. La forme exsudative représenterait 75% des cas. Elle est due à un dépôt d'immunocomplexes dans les parois des vaisseaux, ce qui augmente la perméabilité vasculaire [93]. L'abdomen apparaît alors symétriquement distendu. Ce liquide peut comprimer le diaphragme (dans le cas d'ascite), ou les poumons (dans le cas d'épanchement pleural) et donc induire une dyspnée. A la ponction, le liquide d'épanchement est généralement jaune, visqueux et très riche en protéines, avec la présence de neutrophiles et de macrophages. La quantité de liquide collectée dans l'abdomen est très variable (de 10 ml à plus d'un litre).

Lors de **PIF sèche**, les symptômes sont plus variés, selon les organes atteints, et donc peu spécifiques de la maladie : troubles nerveux, oculaires, insuffisance rénale, insuffisance hépatique. Des lésions granulomateuses en sont responsables. Dans cette forme, les épanchements sont généralement absents [72].

Les **formes oculaires** sont très courantes. Elles se traduisent par une uvéite antérieure ou postérieure ; l'uvéite est dite granulomateuse : elle se caractérise par de larges précipités kératiques « en cire de bougies », pour l'uvéite antérieure, des manchons périvasculaires rétiens plus ou moins des décollements rétiens lors de chorioretinites. Ces signes oculaires peuvent être associés à des troubles nerveux [72]. Des illustrations de ces symptômes sont représentées aux figure 3, figure 4, et figure 5, suivantes.

Figure 3 : Chat européen mâle de 6 mois présentant une uvéite antérieure : hyphéma, rubéose de l'iris, et synéchies postérieures. (*D'après l'Unité d'Ophthalmologie, ENVA*)

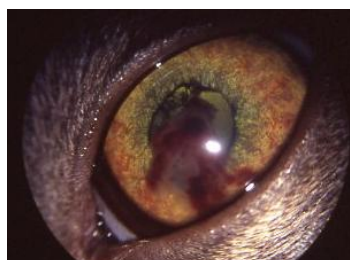
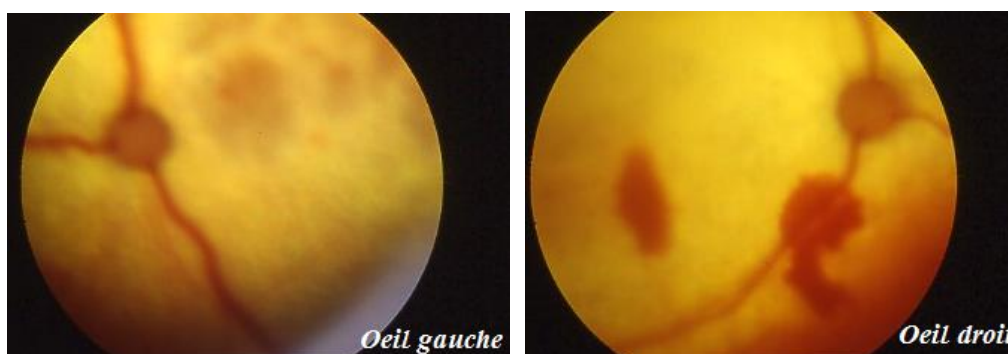


Figure 4 : Chat atteint d'uvéïte antérieure : présence d'un dépôt kératique en zone ventrale de la cornée. (D'après l'Unité d'Ophtalmologie, ENVA)



Figure 5 : Chat persan atteint de PIF et présentant une chorioretinite. Œil gauche : plage d'œdème rétinien dans la zone du tapis. Œil droit : plage d'hémorragie sous rétiniennne et œdème rétinien. (D'après l'Unité d'Ophtalmologie, ENVA)



Les **signes neurologiques** peuvent apparaître dans 10% des cas, avec de l'ataxie, de l'hyperesthésie, un nystagmus, des convulsions, un déficit des nerfs crâniens, ou encore, un changement de comportement [32]. Il a été rapporté que certains chatons deviennent particulièrement proches de l'Homme, amenant à surnommer la PIF de « purring disease » ou maladie du ronronnement [86].

Hormis ces formes prépondérantes, il est possible d'observer une **atteinte rénale ou hépatique**, se traduisant par des symptômes d'insuffisance rénale ou hépatique. Des nodules granulomateux sur la surface des reins peuvent être palpables dans certains cas. De même, des lésions granulomateuses sur l'intestin, mimant des tumeurs intestinales, ainsi que des nœuds lymphatiques abdominaux augmentés peuvent également être trouvés [86].

Pour conclure, les éléments cliniques ne permettent que de suspecter l'infection. Il est donc important de s'appuyer sur les données épidémiologiques et les examens complémentaires pour

établir le diagnostic définitif. La durée d'évolution de la maladie peut être brève, de quelques jours, surtout chez les jeunes chats, ou au contraire, beaucoup plus longue, avec une évolution sur plusieurs semaines. Dans tous les cas, l'issue est fatale. La médiane de survie, à partir du diagnostic est d'environ neuf jours [72].

## *ii- Diagnostic*

Le diagnostic de la PIF est difficile, d'autant plus qu'il n'existe pas de signe clinique pathognomonique [72]. Les analyses de laboratoire permettent d'orienter le diagnostic mais en aucun cas de le confirmer.

Une analyse sanguine peut apporter des éléments importants. En effet, chez 50% des chats atteints de PIF une modification de l'hématologie est observée, avec notamment, une anémie arégénérative, pouvant être associée à une lymphopénie et une neutrophilie. Toutefois, ces changements ne sont pas pathognomoniques [72].

Une analyse biochimique est également utile. La concentration en protéines totales sériques est un facteur important à prendre en compte. Elle est supérieure à 78g/l chez 50% des chats atteints de la forme humide, et 75% des chats atteints de la forme sèche. Ceci est dû à une hyperglobulinémie, plus précisément à des  $\gamma$ -globulines augmentées. Une électrophorèse des protéines sériques montre un pic d'alpha-2, et de  $\gamma$ -globulines. Le taux d'albumine est diminué. Un critère d'orientation est donc le rapport albumine/globuline. Plus il est bas (inférieur à 0.4), plus la suspicion est forte. S'il est supérieur à 0.8, la PIF peut être exclue.

Enfin d'autres signes plus frustes, peuvent être présents sur la biochimie, évocateurs d'atteintes organiques, comme des augmentations du taux de bilirubine, des PAL (Phosphatases alcalines), des ALAT (Alanine aminotransférases), signes d'une atteinte hépatique ; mais aussi de l'urée, et de la créatininémie (signant dans ce cas une atteinte rénale).

En présence d'épanchement, l'analyse du liquide est une étape importante permettant d'orienter le diagnostic. En effet, la densité optique du liquide d'épanchement dû à une PIF est élevée, avec des valeurs supérieures à 1.017. De même, la concentration protéique est généralement supérieure à 50g/l ; tandis que le taux de leucocytes est bas, contrairement aux épanchements des péritonites septiques. De plus la couleur est caractéristique : jaune citrin [72].

Comme sur le sang, une électrophorèse peut être effectuée sur les fluides d'épanchements. Cette analyse possède une forte valeur prédictive positive, si le ratio albumine/globuline est inférieur à 0,4, et une forte valeur prédictive négative si le ratio est supérieur 0,8 [32].

**Le «test Rivalta»** est une méthode simple pouvant facilement être utilisé en pratique courante. Il permet de faire la distinction entre un épanchement induit par une infection au FIPV, d'un épanchement d'une origine autre. Il faut déposer une goutte du liquide d'épanchement sur un mélange d'eau distillée et d'acide acétique. La haute teneur en protéines, en fibrinogène et en médiateurs inflammatoires positive le test, en formant un précipité [32].

**L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)** permet également d'orienter le diagnostic chez les chats présentant des signes neurologiques. En effet, lors de PIF, le taux de protéines peut se révéler élevé : de 50 à 350 mg/dl, alors que la norme est de moins de 25 mg/dl ; et une pléiocytose peut être présente (100 - 10.000 cellules nucléées /ml) avec notamment des neutrophiles, les lymphocytes et les macrophages. Il faut garder à l'esprit que ce test est non spécifique, des chats atteints de PIF peuvent avoir des résultats d'analyses normaux. L'analyse du LCR présente une plus grande valeur diagnostique que l'analyse sanguine [32].

**Le dosage des titres en anticorps** dans le sérum est également une aide au diagnostic, interprété avec prudence, car il doit se faire en regard de l'anamnèse, de l'état général de l'animal. En effet, de nombreux chats ont été en contact avec le FeCoV et présentent donc des anticorps. Une sérologie positive n'est donc pas prédictive sur l'évolution de l'état clinique du chat. De plus, les chatons de moins de 3 mois peuvent avoir une sérologie positive, sans avoir pour autant été au contact du virus. Il s'agit alors d'anticorps provenant de leur mère qui persistent encore à cet âge. De même un résultat négatif ne permet pas d'exclure la PIF car une sérologie négative peut être observée en début et en fin d'évolution [32 ; 72].

Les examens sérologiques les plus couramment utilisées sont le test ELISA et l'immunofluorescence indirecte. Le liquide d'épanchement peut tout à fait servir pour ce type d'analyse [72].

La RT-PCR est également disponible. Elle peut être faite sur le sang, le liquide d'épanchement, le LCR, les selles. Même via cette amplification génomique, la distinction entre le FeCoV et le FIPV est impossible. Pour les mêmes raisons que la sérologie, l'interprétation des

résultats doit là aussi se faire avec précaution. Néanmoins, cette technique est très sensible et spécifique, et peut être quantitative. Ce dernier avantage permet une orientation : une quantité élevée d'ARN est plus en faveur d'une infection FIPV. De plus, la recherche dans les selles permet de déterminer si l'animal est excréteur, et présente donc un intérêt dans les mesures de prophylaxie des chats vivant en collectivité [32; 72].

Les deux techniques permettant de poser définitivement le diagnostic sont :

- L'immunomarquage des antigènes du FeCoV dans les macrophages, qui permet un diagnostic de certitude, et notamment l'immunofluorescence sur les macrophages de l'épanchement, en cas de suspicion de PIF exsudative. La valeur prédictive positive est de 100%, et la valeur prédictive négative est seulement de 57% [32] ;
- L'immunohistochimie, permettant de détecter les antigènes du FeCoV dans les tissus. La valeur positive prédictive est de 100%. Cependant cette méthode est très invasive, car nécessite à minima des biopsies, voire une laparotomie [32] ;
- Une **analyse histopathologique** des lésions, sur des biopsies ou des nécropsies, notamment du rein, du foie, de la rate, du mésentère et des nœuds lymphatiques mésentériques. La mise en évidence de lésions pyogranulomateuses nécrosantes, confirme le diagnostic de PIF [32 ; 72].

### 3) Vaccination

L'infection naturelle par le FeCoV ne confère pas une immunité durable. Il serait donc intéressant d'avoir une vaccination. De nombreuses tentatives pour développer un vaccin ont été réalisées, sans succès, le coronavirus étant un virus à ARN, et donc génétiquement variable.

Actuellement un vaccin est disponible aux Etats-Unis et dans certains pays européens, mais pas en France : Primucell®, Pfizer [32]. Ce vaccin, injectable par voie intranasale, utilisant une souche virale thermosensible atténuée, est basé sur le sérotype II FeCoV, peu présent dans la population féline. Il ne pose pas de problème d'innocuité, mais son efficacité est controversée.

## **IV- PANLEUCOPÉNIE INFECTIEUSE FÉLINE**

### **1) Agent responsable**

La panleucopénie féline, également appelée typhus, est une infection due à un virus de la famille des *Parvoviridae*, du genre *Parvovirus* : le parvovirus félin (FPV = Feline Parvovirus). Ce petit virus, non enveloppé, comprend un simple brin d'ADN. Il est, par conséquent, stable et très résistant dans le milieu extérieur : il peut survivre des semaines, voire des mois, dans les locaux contaminés, mais également à la chaleur et aux désinfectants classiques.

Peu de données sont disponibles concernant la prévalence du parvovirus félin, notamment dans les élevages et refuges [34]. Cependant l'infection est endémique dans les populations de chats vaccinés [112].

Le parvovirus canin (CPV = Canine Parvovirus) est issu du FPV [34 ; 106 ; 114]. Les deux virus restent étroitement liés mais le FPV possède un seul sérotype, contrairement au Parvovirus Canin, qui existe sous plusieurs formes (CPV-2a, CPV-2b, et CPV-2C). Le CPV-2C a d'ailleurs récemment été isolé de manière sporadique, chez des chats atteints de typhus. Les propriétés du CPV sont semblables à celles du FPV [34 ; 104].

Ce virus, très virulent, possède une forte affinité pour les cellules en division, comme celles de l'épithélium intestinal, du tissu lymphoïde, de la moelle osseuse, et du tissu cérébelleux fœtal. La multiplication virale nécessite des cellules en phase S de division [34].

### **2) Symptômes et diagnostic**

#### *i- Symptômes*

Cette infection touche toutes les catégories d'âge. Le FPV infecte les cellules à division rapide. Par conséquent, les chatons, de 2 à 6 mois, sont particulièrement sensibles, avec un fort taux de mortalité, pouvant aller jusqu'à 90%. Cette maladie doit donc faire l'objet d'un pronostic réservé.

Un large éventail de signes cliniques en découle, dont l'intensité est variable selon la virulence, l'état immunitaire, l'âge du chat, la présence d'une co-infection, etc. De ce fait, on peut distinguer 4 formes de la maladie : suraiguë, aiguë, subaiguë, et *in utero* [114].

Une hyperthermie, des vomissements, une déshydratation, une diarrhée, une anorexie et un abdomen douloureux sont des signes classiques de l'infection. La diarrhée, qui peut devenir hémorragique, est due à la destruction des villosités parfois complètes, de l'intestin, le virus se répliquant dans les glandes de Lieberkhün. Une infection concomitante par un autre virus entérique peut aggraver l'état général. Une posture typique du chat infecté par le FPV a été décrite : la posture panleucopénique, avec le sternum et le menton par terre, les membres rassemblés sous le corps et le sommet de chaque scapula élevé au-dessus du dos [104].

Le bilan sanguin montre une lymphopénie, une neutropénie, suivies d'une thrombocytopénie et d'une anémie [34 ; 106]. En effet, le virus va se répliquer dans les tissus lymphoïdes, et peut, par conséquent, causer une immunodépression fonctionnelle par épuisement cellulaire. Les lignées cellulaires présentes dans la moelle osseuse peuvent également être prises pour cible de l'infection conduisant alors à une panleucopénie [34].

Enfin, chez les chattes gestantes, des avortements peuvent survenir. Cependant, si la mise-bas a lieu, les chatons peuvent présenter une ataxie cérébelleuse, due à la réplication du virus dans les cellules de Purkinje. Ces signes d'ataxie seront évidents vers 10 à 14 jours d'âge, et persisteront toute la vie. Parfois, certains chatons peuvent également présenter une dysplasie rétinienne. Les conséquences de l'infection *in utero* dépendent du stade de gestation lors de l'infection par le FPV [104].

## *ii- Diagnostic*

Les antigènes viraux et les anticorps anti-FPV sont recherchés. La détection des antigènes du virus peut se faire dans les matières fécales avec les tests immunochromatographiques, et les tests d'agglutination au latex. Leur sensibilité et spécificité sont bonnes. On peut également effectuer une PCR sur les selles, ou sur sang total si le chat ne présente pas d'épisode de diarrhée. La PCR peut rendre des résultats positifs jusqu'à plusieurs semaines après la guérison. L'interprétation donc se faire en tenant compte de la clinique.

Une recherche d'anticorps anti-FPV peut également être effectuée, avec différentes méthodes : soit par inhibition de l'hémagglutination (HI), soit par ELISA, soit par un test d'immunofluorescence indirecte. Cependant, avec ces méthodes, on ne peut pas distinguer les anticorps vaccinaux des anticorps produits après infection [34].

### 3) Vaccination

Il existe une vaccination préventive, en routine, avec un vaccin vivant atténué, mais contre-indiquée en présence des signes cliniques induits par le FPV. Cette vaccination est essentielle, y compris pour les chats n'ayant pas accès à l'extérieur. Le protocole vaccinal comprend : une primo-vaccination de deux injections, à environ quatre semaines d'intervalle. L'âge minimum requis pour recevoir le vaccin est de huit semaines. Une troisième injection à l'âge de 16 semaines peut être préconisée lorsque le risque d'exposition est accru. Un premier rappel doit être effectué un an plus tard, puis un rappel tous les trois ans sera suffisant [34]. Il est, par contre, formellement contre-indiqué de vacciner des chattes gestantes, avec des vaccins vivants atténués, car ils risquent de provoquer des lésions du cervelet dans le cerveau en développement [77].

## V- INFECTION PAR L'HERPÈSVIRUS ET LE CALICIVIRUS : LE CORYZA

### 1) Agents viraux responsables

Le coryza est une maladie causée par infection, simultanées ou non, par l'Herpèsvirus félin de type 1 (FHV), le Calicivirus félin (FCV), et des bactéries telles *Chlamydophila felis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus* ou *Escherichia* [30].

**L'Herpèsvirus félin de type 1**, virus enveloppé, à ADN double brin, appartient à la famille des *Herpesviridae*, à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae*, et au genre *Herpesvirus*. Un seul sérotype est connu [30]. Il est caractérisé par un cycle de réplication court, et une diffusion rapide de cellule à cellule, induisant leur lyse ; il atteint plus particulièrement l'épithélium respiratoire et oculaire. De plus, il persiste dans les ganglions nerveux : une phase de latence s'établit et des résurgences seront possibles au cours de la vie [45]. Les facteurs de stress, une immunodépression peuvent entraîner la réactivation du virus et son excrétion.

Par ailleurs, environ 80% des cas de maladies respiratoires infectieuses félines sont causés par l'herpès virus félin de type I (FHV-I), et le calicivirus félin. Tout chat infecté par le FHV-1 deviendra porteur latent, mais seul la moitié des chats infectés sont excréteurs, et ils ont été estimés à 4-5% dans la population [112]. La prévalence, dans les petites populations de chats en bonne santé, est inférieure à 1% ; au contraire, en présence de fortes concentrations, 20% des chats peuvent être excréteurs du virus. Il faut tenir compte de l'aspect intermittent de l'excrétion virale et de la phase de latence, chez les chats infectés [30].

Le virus est sensible à la plupart des désinfectants antiseptiques et détergents, et est peu résistant dans l'environnement [112].

**Le Calicivirus Félin**, appartenant à la famille des *Caliciviridae* [101], est un petit virus non enveloppé, à ARN simple brin. Extrêmement variable, il subit de nombreuses mutations. Celles-ci entraînent l'existence de nombreuses souches, dont la virulence est différente. Après l'infection, le virus n'est pas éliminé de l'organisme : une persistance chronique, entre autres, dans les tissus oropharyngiens se met en place [102].

L'infection par le calicivirus est très répandue. La prévalence du Calicivirus est proportionnelle au nombre de chat par lieu de vie. Dans les petits lots de chats, elle est d'environ 10%. Une plus forte prévalence est donc observée en élevage et refuge, pouvant atteindre les 25 à 40%. Toutefois, chez les animaux vivants seuls, elle est très variable, pouvant être faible, comme atteindre les 90% [28].

Le virus peut survivre jusqu'à un mois sur des surfaces sèches : une contamination indirecte est donc courante. Il est également résistant à plusieurs désinfectants [28].

## **2) Symptômes et diagnostic**

### *i- Symptômes*

**L'infection au FHV-1** est commune, et peut être sévère, voire mortelle dans certains cas [30]. Les chatons sont les plus sensibles à l'infection mais les chats de tout âge peuvent être atteints. Les symptômes sont principalement respiratoires et oculaires, avec une baisse de l'état général. Celle-ci se traduit par une fièvre qui peut être élevée, une anorexie, et une apathie.

Les signes oculaires se traduisent par une conjonctivite avec des écoulements séreux et purulents. Des ulcères dendritiques, ou en « carte de géographie » sont des ulcères pathognomoniques de l'infection au FHV-1 (illustrés par la figure 6 et la figure 7 suivantes). On peut également être en présence de kératites, de séquestres cornéens, d'uvéites antérieures, de panophtalmie pouvant aller jusqu'à la rupture du globe dans les cas sévères [30 ; 89].

Figure 6 : Ulcère en carte de géographie  
(D'après l'Unité d'Ophtalmologie, ENVA)

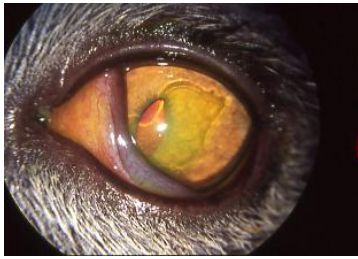
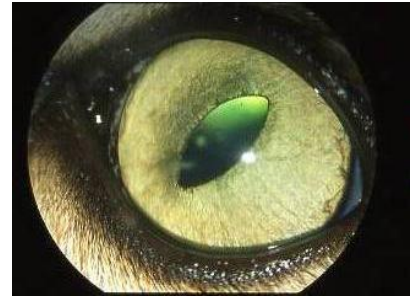


Figure 7 : Ulcères dendritiques (D'après  
l'Unité d'Ophtalmologie, ENVA)



Les symptômes respiratoires se manifestent par une rhinite avec des éternuements et écoulements séreux et purulents. Une pneumonie fatale peut être observée chez les chatons ou les individus immunodéprimés [30].

On peut également noter des dermatites péri-oculaires et péri-nasales associées.

Tous ces symptômes peuvent être aigus ou chroniques.

Dans quelques rares cas, l'infection de femelles gestantes peut provoquer des avortements [89].

Les chats infectés excrètent le virus par les écoulements nasaux ou oculaires, jusqu'à 3 semaines post-infection [30]. Toutefois, les signes cliniques régressent normalement au bout d'une ou deux semaines.

**Le Calicivirus** induit également une maladie de l'appareil respiratoire supérieur. Les signes cliniques associés dépendent de la virulence de la souche et de l'état immunitaire du chat. Celui-ci reste globalement en bon état général.

Des ulcérations apparaissent sur la langue (voir la figure 8 suivante), le palais dur, les lèvres, le nez, voire autour des griffes [89]. Les chats souffrent également de stomatites ou de gingivites chroniques. On note également des écoulements oculaires dus à une conjonctivite ; généralement sans ulcère cornéen, contrairement au FHV-1, et des écoulements nasaux. Enfin, occasionnellement une arthrite transitoire peut être observée.

Figure 8 : Ulcères linguaux dus à une calicivirose aiguë (D'après Dr Blaise Hubert, service de dermatologie, ENVA)



Des formes systémiques, plus graves, appelées **caliciviroses félines systémiques virulentes**, ont récemment été observées. Celles-ci se révèlent par de la fièvre, un œdème cutané, des ulcères répartis aussi bien au niveau de la tête que des membres, et un ictère. La mortalité peut atteindre 67%, et les adultes sont les plus sévèrement touchés.

Lors d'un coryza, ces deux virus sont en général associés à *Chlamydophila felis*. Celle-ci provoque aussi des conjonctivites chroniques, uni- ou bilatérales, et l'atteinte de l'appareil respiratoire peut aller jusqu'à la pneumonie [89]. Les bactéries *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus* ou *Escherichia coli* peuvent également être présentes [30].

Tous ces symptômes et leur intensité selon les agents infectieux sont résumés dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2 : Intensité des signes cliniques selon les agents pathogènes impliqués dans le coryza  
(D'après [112])

Signes cliniques		FHV-1	FCV	<i>Chlamydophila felis</i>	<i>Bordetella Bronchiseptica</i>
Signes généraux	Etat général	Atteinte marquée	Bon, sauf en cas de calicivirose systémique virulente	Atteinte oculaire	Atteinte de l'appareil respiratoire
	Anorexie	++	+ en cas d'ulcères buccaux	+	-
	Fièvre	+++	++++ en cas de calicivirose systémique virulente	+	++ associée à une lymphadénopathie
Signes buccaux	Ulcères buccaux	++	++++	-	-
	Gingivites -stomatites	++++	++++	-	-
	ptyalisme	+++	+ quand ulcères	-	-
Signes oculaires	Conjonctivites	+++	+++	++++	-
	Ecoulements oculaires	++++	+++	++++	(++)
	Ulcères cornéens- kératite	++++	-	-	-
Signes respiratoires	Jetage	++++	+++	++	+++
	Eternuements	++++	++	++	+++
	Toux	(++)	-	-	+++
	Pneumonie	(++)	++	+	++

<b>Autres signes</b>	<b>boiterie</b>	-	+++	-	-
--------------------------	-----------------	---	-----	---	---

Légende : - : ne provoque pas les symptômes en question ; + : symptômes légers ; ++ : atteinte modérée ; (++) : atteinte modérée parfois présente ; +++ : atteinte sévère ; ++++ : atteinte très sévère.

## *ii- Diagnostic*

**Le diagnostic du FHV-1** se fait suite à des prélèvements effectués par écouvillonnages conjonctivaux, cornéens, et oropharyngés, et/ou par raclages ou biopsies de la cornée, ou par prélèvement sanguin. Cependant, il n'est pas recommandé d'effectuer des prélèvements sur des chats récemment vaccinés à l'aide d'un virus vivant modifié, les résultats pouvant revenir positifs. Les tests effectués sont des isollements du virus, des tests sérologiques, ou des PCR [30].

L'isolement du virus permet de détecter les porteurs asymptomatiques du FHV et se fait à partir d'écouvillonnages nasaux et pharyngés. Il faut toutefois faire attention à prélever les échantillons avant l'application de fluorescéine ou de Rose Bengale, colorants qui inhibent la réplication virale en culture cellulaire. Il est moins sensible que la PCR, mais permet la mise en évidence de virus vivants [30].

La recherche des antigènes du FHV peut également se faire par immunofluorescence (IF) sur les frottis conjonctivaux ou sur les biopsies de la cornée. L'IF est moins sensible que la PCR ou l'isolement, en particulier dans les infections chroniques. Aucune corrélation entre l'isolement et l'IF n'a été observée, mais une combinaison de ces deux méthodes permettrait une meilleure interprétation qu'un seul test. Toutefois, du fait de sa faible sensibilité et de l'interférence avec de la fluorescéine, souvent utilisée dans la pratique, l'immunofluorescence n'est pas le test diagnostique le plus approprié lors de lésions oculaires chroniques [30].

La méthode la plus sensible est donc la PCR sur écouvillons. Différents types sont disponibles : la PCR classique ou la PCR en temps réel, qui apporte des informations quantitatives. En effet, lorsque le résultat met en évidence une charge virale élevée, cela suggère une réplication virale active, tandis que si le nombre de copies est faible, le virus est en phase de latence. Un résultat positif doit donc être interprété avec précaution du fait de la possible latence virale. Sa

présence ne signifie donc pas systématiquement que ce virus est responsable de l'état clinique de l'animal, mais indique la possibilité d'une résurgence ultérieure [30].

La recherche d'anticorps anti-FHV, avec l'utilisation du test de neutralisation, ou ELISA, dans le sérum, l'humeur aqueuse ou le liquide céphalorachidien, est possible. Comme lors du diagnostic sérologique des autres virus, ces tests diagnostiques ne permettent pas de distinguer les anticorps issus d'une infection de ceux issus d'une vaccination. De plus, les anticorps neutralisants sont indétectables jusqu'à 20 à 30 jours après une primo-infection, par conséquent, la sérologie peut également donner de faux-négatif. Il faut donc bien tenir compte de l'anamnèse lors de l'interprétation des résultats [30].

Pour résumer, les méthodes de diagnostic moléculaires sont plus sensibles que l'isolement du virus ou la sérologie par immunofluorescence indirecte, et sont les méthodes de choix pour le diagnostic du FHV-1.

Pour la **recherche diagnostique de la calicivirose**, la RT-PCR (PCR en temps réel) permet de rechercher l'ARN du calicivirus à partir d'écouvillons conjonctivaux et buccaux, de sang, de frottis cutanés, ou de tissu pulmonaire.

L'isolement du virus est moins sensible que l'analyse RT-PCR mais il indique la présence d'un virus vivant. Tout comme pour le diagnostic du FHV-1, les prélèvements conjonctivaux doivent être réalisés avant l'application de fluorescéine ou de rose bengale.

Les anticorps contre le FCV peuvent être détectés par sérologie, et plus précisément par neutralisation virale ou ELISA. Toutefois, la séroprévalence est généralement élevée dans les populations de chats à cause de l'infection naturelle, très répandue, et de la vaccination. Les tests sérologiques ne sont pas recommandés, car ils ne permettent pas de distinguer entre anticorps d'origine infectieuse ou vaccinale [28].

Enfin, le diagnostic de « calicivirose féline systémique virulente » est basé sur la clinique, la contagiosité élevée (si l'animal vit en communauté), et l'isolement du virus sur plusieurs chats.

Pour conclure, du fait de la chronicité de l'infection, ou de la vaccination par des vaccins vivants atténués, la lecture d'un résultat positif, doit se faire avec attention et doit être corrélée à l'état clinique de l'animal [28]. Il en est de même avec un résultat négatif.

### 3) Vaccination

Il existe une vaccination de routine contre le **FCV** et le **FHV-1**. Elle n'évite pas l'infection lors d'une exposition, mais évitera l'apparition de signes cliniques. Elle est fortement conseillée pour tous les chats. Les vaccins actuellement commercialisés sont bivalents et incluent un composant FCV et FHV-1. Ils contiennent des Herpès virus de type 1 vivants atténués, ainsi que des calicivirus vivant atténués, exception faite des vaccins Purevax® de Merial qui contiennent des antigènes inactivés des calicivirus [94]. Les vaccins intranasaux contre le FHV-1 ne sont plus disponibles en Europe [30].

Le protocole de vaccination comprend deux primo-injections à 8-10 semaines d'âge puis 3 à 4 semaines plus tard, et un premier rappel au bout d'un an. Chez les chatons vivant dans un environnement où le risque infectieux est plus grand, une troisième injection peut se faire à l'âge de 16 semaines. Un rappel annuel est ensuite nécessaire. Néanmoins, pour les chats dont le risque infectieux est faible, une vaccination tous les 3 ans peut suffire [102].

D'autre part, les chats ayant déjà été infectés par le Calicivirus ou l'Herpèsvirus ne sont pas définitivement immunisés, et nécessitent donc d'être vaccinés, au même titre que les autres. Pour les femelles reproductrices, le vaccin doit avoir lieu au moins deux semaines avant l'accouplement [30 ; 102]. Chez les chats immunodéprimés, la vaccination est à utiliser avec précaution, et il faut préférer des vaccins inactivés. Enfin, une légère apathie peut être constatée dans les 24 à 48h post-injection vaccinale [28 ; 30 ; 102].

## VI- INFECTION PAR LE POXVIRUS

### 1) Agent responsable

Deux types de Poxvirus peuvent infecter les chats. Le premier est l'agent de la variole bovine : le Cowpox. Il fait partie du genre des *Orthopoxvirus*, et plus précisément des orthopoxvirus épithéliotropes, de la sous famille *Chordopoxvirinae* et de la famille des *Poxviridae* [29]. C'est un virus enveloppé, à ADN, résistant à la sécheresse mais inactivé par des désinfectants [121].

Enfin, le Poxvirus est présent en Europe, ainsi qu'en Asie, le chat étant l'espèce domestique la plus infectée ; il est également responsable de nombreux cas de transmission à l'Homme [112].

Le second, beaucoup plus rare est le virus du genre *Parapoxvirus* [6].

## 2) Symptômes et diagnostic

### *i- Symptômes*

Les symptômes induits par le **Cowpox** sont essentiellement cutanés. Ils sont variables d'un chat à l'autre mais on constate d'abord une lésion primaire, circulaire localisée sur la face, le cou, les membres, et ressemblant à une petite plaie, voire un abcès (Figure 9 ci-dessous). Après deux semaines d'évolution, des lésions secondaires apparaissent : multiples, elles se développent sur tout le corps, sous forme de macules érythémateuses, évoluant en papules, nodules ulcérés et enfin des croûtes. Dans 20% des cas, des vésicules et des ulcères buccaux apparaissent également. La présence et l'intensité du prurit est variable d'un animal à l'autre.

Figure 9 : Abcès induits par un Poxvirus, suite à des morsures de rongeurs, sur des pattes de chats différents (*D'après Dr Blaise Hubert, service de dermatologie, ENVA*)



D'autres signes peuvent également être présents. En effet, des symptômes oculaires (comme des blépharoconjunctivites, des kératites), neurologiques (avec notamment des fasciculations musculaires), digestifs (stomatite, diarrhée), et même généraux (avec de la fièvre et/ou un abattement) peuvent accompagner les problèmes dermatologiques [53].

D'autre part, les animaux immunodéprimés soit par une maladie, soit par un traitement médicamenteux, sont susceptibles de présenter des problèmes respiratoires tels qu'une bronchopneumonie, ou une pleurésie [39].

Le **parapoxvirus**, peut également, mais beaucoup plus rarement, provoquer des lésions cutanées, croûteuses, localisées sur la tête [6 ; 40].

## *ii- Diagnostic*

Le diagnostic de l'infection au poxvirus se fait à partir des signes cliniques, d'analyses histopathologiques mais aussi sérologiques. Toutefois, ces techniques sont souvent coûteuses, longues, et peu disponibles en médecine vétérinaire [53].

Les signes cliniques sont le premier indice permettant d'orienter le diagnostic car les lésions sont caractéristiques. En effet, l'association de l'aspect et l'évolution des lésions, ainsi le mode de vie de l'animal permet de fortement orienter le diagnostic faire une infection par le poxvirus [53].

Ensuite, un examen histopathologique à partir d'une biopsie cutanée peut également être effectué. Elle doit être réalisée en marge du tissu sain et du tissu lésé. La limite de cet examen se trouve dans le fait que l'on ne peut confirmer la maladie avec certitude, il ne fait que renforcer la suspicion de l'infection [53].

L'isolement du virus est une méthode longue (jusqu'à 10 jours), coûteuse, et lourde, mais qui permet de montrer la présence du virus avec certitude [39 ; 53].

Une sérologie pour la recherche des anticorps anti-poxvirus est possible, mais ne permet pas de différencier les différentes souches d'orthopoxvirus. Un test par immunofluorescence (IF) est couramment utilisé car il est à la fois sensible et relativement rapide. Le virus n'étant pas enzootique chez les chats, la présence d'anticorps signe une infection. Cependant, ces anticorps peuvent rester présents jusqu'à 6 mois après l'infection [39 ; 53].

Le diagnostic du parapoxvirus repose sur la microscopie électronique car ils sont difficiles à cultiver en culture cellulaire [40].

### **3) Vaccination**

Aucune vaccination n'est disponible, et la prévalence de l'infection par le poxvirus félin n'est pas assez importante pour envisager d'en développer une [39 ; 121].

# DEUXIÈME PARTIE : Les traitements des viroses, disponibles et à l'étude

## Introduction

La vaccination, lorsqu'elle est disponible, reste le moyen de prévention le plus efficace, même si elle ne protège pas systématiquement. Face à une infection virale, un traitement symptomatique doit être mis en place, et une thérapie antivirale peut parfois être nécessaire [6]. Enfin, une chirurgie peut se révéler indispensable dans certains cas.

Les traitements antiviraux ont d'abord été élaborés pour la médecine humaine. Néanmoins, les virus humains et félins ayant certaines similitudes, leur emploi est parfois possible en médecine vétérinaire. Leur utilisation se fait donc dans le cadre de la cascade [6]. Le vétérinaire doit d'abord prescrire un médicament autorisé pour l'espèce et l'indication thérapeutique prescrite. S'il n'y en a pas, il peut prescrire un médicament, d'une autre espèce, avec la même indication, puis un médicament d'une autre espèce avec une indication thérapeutique différente. Si ces spécialités vétérinaires ne sont pas disponibles, il est alors possible d'utiliser un médicament humain. Certains ont prouvé leur efficacité chez le chat, tandis que pour d'autres, des études sont encore en cours, afin de prouver leur innocuité et leur utilité [111].

Deux types principaux de molécules sont disponibles. D'une part, les antiviraux proprement dits, souvent spécifiques d'un groupe de virus, et avec une visée thérapeutique ciblée, comme par exemple le traitement des signes cliniques oculaires dûs à un Herpèsvirus [6]. En médecine vétérinaire féline, ce sont majoritairement des analogues nucléosidiques, qui jouent un rôle dans la synthèse nucléique. D'autre part, on peut utiliser des immunomodulateurs, comme les interférons de type I, par exemple, qui permettent de contrôler, ou à défaut, d'orienter la réponse immunitaire [111]. Dans certains cas, l'utilisation d'acides aminés, et plus particulièrement la L-Lysine peut être utile.

Enfin, la phytothérapie semble avoir une action bénéfique sur le système immunitaire, mais peu d'études ont été effectuées à ce sujet : il faut prendre ces résultats avec précaution [111].

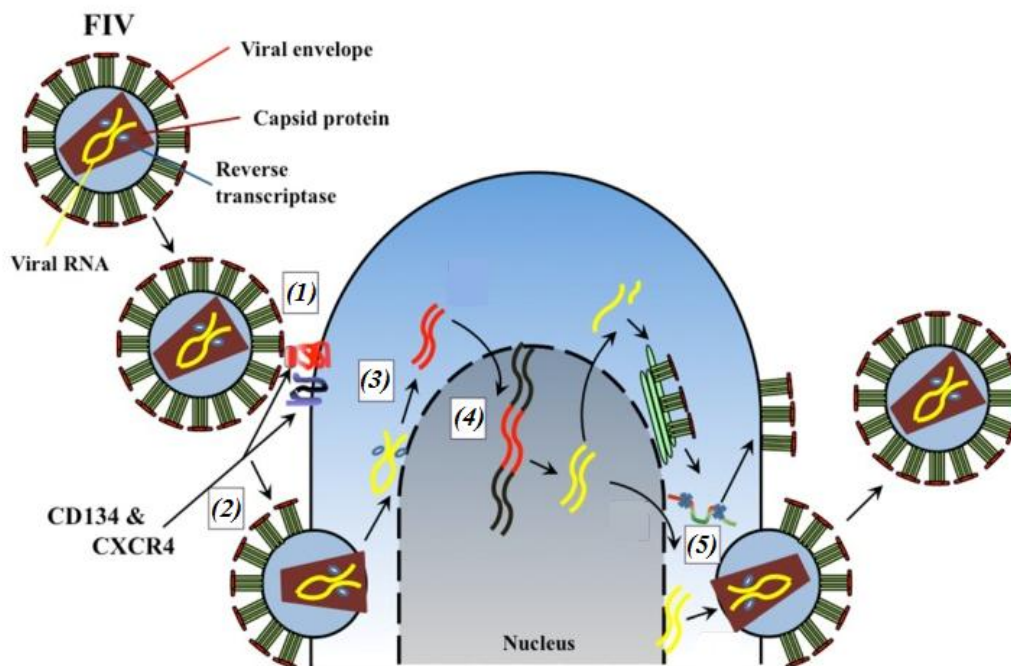
## I- LES ANTIRÉTROVIRAUX

Certaines molécules antirétrovirales destinées à l'usage humain ont montré une efficacité *in vitro*, voire *in vivo*, envers les rétrovirus félins. Cependant, plusieurs inconvénients existent, tels qu'une toxicité, des effets secondaires (surtout des troubles hématologiques), et le fait que les protocoles ne soient pas encore bien établis [23]. La toxicité vient du fait, qu'au cours de leur réplication, les virus sont amenés à utiliser la machinerie cellulaire de l'hôte ; les molécules antivirales peuvent donc induire une toxicité cellulaire, et certaines d'entre elles ne peuvent donc pas être utilisées par voie systémique [79].

Les médicaments antirétroviraux actuellement disponibles peuvent agir sur les différentes étapes du cycle de la réplication du rétrovirus (Figure 10) [85] :

- Au niveau de l'attachement du virus ((1) sur la figure 10) [6 ; 85] ;
- Au niveau de la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire ((2) sur la figure 10) [85] ;
- Au niveau de la synthèse du génome viral, en inhibant des enzymes virales ((3) sur la figure 10) [6 ; 85] ;
- En empêchant l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte ((4) sur la figure 10) [85] ;
- En inhibant l'assemblage des virions ; la maturation et la libération des virions ((5) sur la figure 10) [6 ; 85].

Figure 10 : Cycle de réplication d'un rétrovirus, avec les étapes cibles des médicaments antirétroviraux (*D'après [85]*)



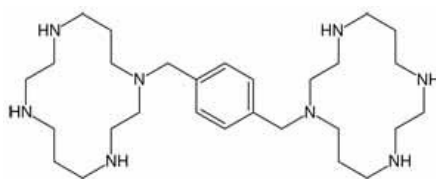
Les molécules que nous étudierons agissent sur les étapes (1) et (3) de la figure 10. En effet, majoritairement, les antirétroviraux inhibent les enzymes permettant la synthèse du génome viral, et un inhibe l'entrée du virus.

Différents types de molécules antirétrovirales sont disponibles en médecine humaine. Pour les rétroviroses félines, et notamment le FIV, l'arsenal thérapeutique antiviral se compose surtout d'analogues nucléosidiques inhibiteurs de la Reverse Transcriptase (INTI : Inhibiteur Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse), mais aussi des inhibiteurs de protéases [6].

### 1) Inhibiteur d'entrée du virus dans la cellule : un antagoniste du corécepteur CXCR4

L'AMD3100, également appelée Plérixafor, ou encore (1,1'-[1,4phénylenbisméthylène]-bis(1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane)-octachlorure dehydrate, est une molécule de synthèse, appartenant à la famille des bicyclames [51]. Elle est représentée sur la figure 11 suivante.

Figure 11 : Molécule d'AMD 3100 (D'après [61])



Cette famille comprend des composés non peptidiques de faible poids moléculaire [51]. Ces molécules, commercialisées et utilisées pour la mobilisation des cellules souches chez l'Homme, agissent également comme des inhibiteurs compétitifs du FIV, bloquant le récepteur à chimiokines, le CXCR4, qui permet l'entrée du FIV dans les cellules. Elle empêche donc l'entrée du rétrovirus dans les lymphocytes CD4+ [51].

Une récente étude, contrôlée, et réalisée en double aveugle, publiée en 2012, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité ainsi que les éventuels effets indésirables de deux molécules antivirales : le Plérixafor bicyclame, et un analogue nucléosidique, l'Adéfovir (également appelée PMEPA), seules ou associées, chez des chats séropositifs au virus de l'immunodéficience féline pendant 6 semaines. La dose d'AMD3100 était de 0.5mg/kg toutes les 12 heures, en injection sous-cutanée [51]. L'état général des animaux était identique dans tous les groupes : sous placebo, AMD3100, et adéfovir. Néanmoins, dans le lot de chats traités avec l'AMD3100, une réduction significative de la charge provirale a été relevée. Cette étude a donc permis de mettre en évidence un effet antiviral *in vivo* chez les chats FIV positifs. De plus, il ne semble pas y avoir de résistance au traitement à l'AMD3100 dans le cas du FIV contrairement à l'infection au VIH chez l'Homme. Par contre, l'association Adéfovir-AMD3100 n'a pas permis de réduire la charge virale. L'hypothèse a été posée sur une meilleure efficacité avec un temps de traitement plus long (supérieur à 6 semaines) [51].

En ce qui concerne les effets indésirables de l'AMD3100, un allongement de l'intervalle Q-T a été observé à l'ECG (Electrocardiogramme), ce qui rend des arythmies possibles, lors d'injections d'intraveineuses répétées de cette molécule. Aucune anomalie cardiaque n'a, cependant, été décelée sur les chats de la présente étude. Enfin le virus FIV n'a pas présenté de résistance sur 6 semaines de traitement, contrairement à ce qui a été observé chez l'Homme, avec le VIH [51].

Pour conclure, l'AMD3100 a montré une efficacité antivirale avérée, mais limitée, chez des chats naturellement infectés par le FIV, avec peu d'effets indésirables. Dans le contexte actuel où peu de molécules ont une efficacité prouvée dans le traitement du FIV, l'AMD3100 est un médicament prometteur, que l'on pourrait mettre en place dans le cadre d'un traitement antiviral seul, ou en association avec d'autres molécules, en évitant toutefois l'association AMD3100-PMEA, qui n'a pas été concluante [51].

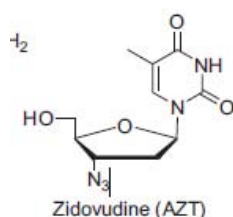
## 2) Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse comprennent la zidovudine, la lamivudine, la stavudine, l'abacavir, la zalcitabine et l'adéfovir. Ce sont bien souvent des analogues nucléosidiques. Ils se différencient des nucléosides naturels par une modification de structure au niveau du sucre ou de la base azotée, purique ou pyrimidique. Ces molécules sont actives après l'ajout de trois phosphorylations par des enzymes virales et/ou cellulaires [6].

### *i- Zidovudine*

L'agent antirétroviral Zidovudine, également appelé Azidothymidine, 3'-azido-2',3'-didésoxythymidine, ou plus simplement AZT, et connu sous le nom de spécialité Rétrovir®, est un produit de synthèse [96], analogue de nucléoside et plus précisément de la thymidine [11 ; 51 ; 63]. Le groupe 3'hydroxy du déoxyribose a été remplacé par un groupe azido [17]. La molécule est représentée sur la figure 12 ci-dessous. L'AZT est phosphorylé, afin d'obtenir un analogue triphosphate, par des enzymes cellulaires [17]. C'est un inhibiteur de la Reverse Transcriptase (RT) : il s'y lie, à la place des nucléotides cellulaires, empêchant la transcription de l'ARN viral en ADN proviral [11]. Cela engendre un effet virostatique sur les rétrovirus, la réplication virale et l'infection cellulaire s'en trouvent inhibées [11 ; 96]. La molécule a une meilleure affinité pour les enzymes virales que pour celles des cellules hôtes [17].

Figure 12 : Molécule de Zidovudine (*D'après [95]*)



C'est la première molécule utilisée chez l'Homme dans le traitement du Syndrome de l'Immunodéficience Acquisée (SIDA) [63]. Des tests *in vitro* et *in vivo* ont été effectués sur le FIV et le FeLV, et son efficacité est controversée *in vivo* [11].

Chez le chat, l'administration se fait par voie orale, et il a été montré que sa biodisponibilité est très bonne : elle est d'environ 95%. Elle peut toutefois être légèrement diminuée lorsque l'ingestion est concomitante aux repas. La molécule diffuse largement dans l'organisme, même dans le liquide céphalorachidien (LCR), et est rapidement métabolisée et excrétée par les reins. Sa demi-vie est d'environ une heure et demie [96].

En médecine vétérinaire, la zidovudine peut être envisagée pour le traitement du FIV ou le FeLV, afin de réduire la charge virale ainsi que les signes cliniques. Toutefois, cette molécule ne peut pas stopper la maladie. Ce traitement est palliatif [96]. Lors de sa mise en place, plusieurs posologies sont possibles lors d'une atteinte par le FeLV et/ou le FIV, on peut administrer :

- 5mg/kg Per Os ou sous-cutanée toutes les 12h [96] ;
- 5mg/kg PO 3 fois par jour pendant 5 semaines, puis un intervalle de repos de 5 semaines [96] ;
- Lors d'encéphalopathie due au FIV, 20mg/kg PO toutes les 12h est conseillé [96]. Le succès du traitement, dans ce cas, est anecdotique [11] ;

Avant le traitement, une numération formule sanguine (NFS) est conseillée, puis, lors de la thérapie, il est indispensable de faire une NFS toutes les semaines le premier mois, afin de détecter une éventuelle anémie arégénérative. Si elle ne se déclare pas, les contrôles peuvent être espacés tous les mois. Le taux d'hématocrite ne doit pas être inférieur à 20% [96]. Si besoin, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement, et le reprendre à moindre dose après un bilan sanguin normal [11]. Un affaiblissement et de la diarrhée ont également été rapportés. Le suivi du ratio CD4+/CD8+ est intéressant pour observer l'efficacité du traitement [96]. L'observance est obligatoire si l'on veut espérer obtenir un résultat.

Cette molécule permet une atténuation des symptômes, notamment en ce qui concerne les stomatites et les gingivites chroniques ; ainsi qu'une augmentation du rapport CD4+/CD8+ [11 ; 63]. Néanmoins, l'amélioration des signes cliniques n'est pas systématique [63].

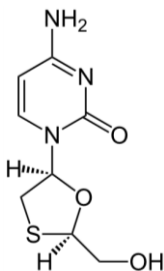
Il est contre-indiqué d'utiliser cette molécule sur des animaux pour lesquels une hypersensibilité envers ce type d'antirétroviraux a été rapportée. De même, il faut l'utiliser avec précaution lors de problèmes préexistants tels que des troubles rénaux, hépatiques ou de la moelle osseuse. Il est alors possible d'ajuster la posologie selon la situation [11 ; 96].

Des associations avec d'autres médicaments sont également à proscrire pour éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses (rapportées ou théoriques). On peut citer les antifongiques azolés qui augmenteraient le taux d'AZT dans l'organisme; et la Doxorubicine, dont le rôle est opposé à la zidovudine. D'autre part, l'hépatotoxicité est augmentée avec une administration concomitante d'interféron alpha, ou de médicaments cytotoxiques (le chloramphénicol, la doxorubicine, le flucytosine, la vincristine, la vinblastine) [96]. Malgré le risque d'hépatotoxicité augmenté dû à son association avec l'IFN- $\alpha$ , ces deux agents thérapeutiques auraient un effet synergique [63]. La Rifampicine, quant à elle, peut diminuer le taux d'AZT dans l'organisme [96].

#### ii- Lamivudine

Le lamivudine, également appelé 3TC, est un composé apparenté de la Zidovudine. Sa molécule est représentée à la figure 13 [6].

Figure 13 : Molécule de Lamivudine (*D'après [98]*)



Chez les chats, cette molécule a été très étudiée car elle possède une meilleure innocuité que l'AZT [17]. La lamivudine serait plus efficace *in vitro* contre le FIV, comparé aux autres antirétroviraux, AZT compris. La pharmacocinétique est similaire à l'AZT dans l'espèce féline. Sa biodisponibilité est élevée, sa demi-vie, courte, et la concentration plasmatique maintenue au-dessus de la concentration efficace médiane (EC50) dans les 12h suivant l'administration de 25mg/kg IV, PO [17].

### *iii- Potentielle synergie entre Zidovudine et Lamivudine*

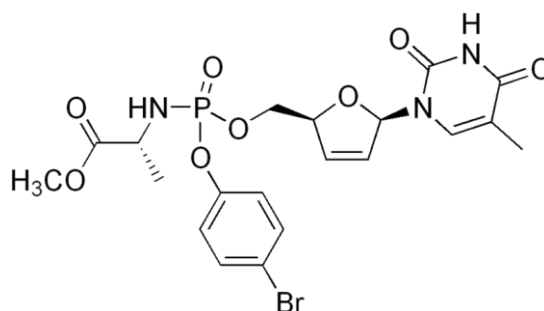
Une étude menée en 2002, a été effectuée dans le but de tester l'efficacité prophylactique et thérapeutique *in vitro* et *in vivo* de la combinaison des molécules AZT/3TC lors de l'infection par le FIV [3]. Il en est ressorti que ces deux molécules avaient un effet synergique sur les cellules nouvellement infectées par le rétrovirus. Par contre, cette thérapie n'aurait pas d'action sur des cellules infectées de façon chronique. Les groupes de chats sur lesquels le traitement a été administré avant ou simultanément à l'inoculation du virus, ont montré avoir été efficacement protégé : jusqu'à 83% d'animaux protégés contre 33% dans le groupe témoin négatif. De plus, les chats infectés, séroconvertissent plus tardivement. Il faut toutefois faire attention aux effets secondaires : en effet des anémies dues à la destruction de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse sont possibles, lors d'administration de doses élevées. L'anémie est réversible si on diminue les doses du traitement. D'après l'étude, il ne faut pas dépasser 20mg/kg/jour. L'administration de rHuEPO (Erythropoïétine recombinante Humaine) permet de réduire ces effets indésirables [3].

Pour conclure, cette étude met en évidence que cette association d'antirétroviraux permet une bonne protection de l'animal en prophylaxie, mais pas en thérapie. Ce traitement évite la propagation du virus, mais celle-ci reprend à l'arrêt du traitement. Il n'y a pas d'effet notoire lorsque l'infection est déjà chronique.

### *iv- Stampidine*

La Stampidine (Figure 14), également appelé STAMP ou HI-113, STV-5'-(*p*-bromophényl methoxyalaninyl phosphate), est un nouveau dérivé de la stavudine. Cet analogue nucléosidique pyrimidique, inhibiteur de la transcriptase inverse (RT) du rétrovirus, utilisé pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), possède un groupement aryl phosphate [115].

Figure 14 : Molécule de Stampidine (D'après [16])



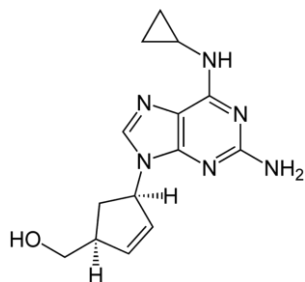
Une étude, préclinique, datant de 2003, avait pour but de montrer l'activité antirétrovirale de cette drogue, *in vivo*, chez les chats infectés par le FIV, et d'en évaluer la toxicité [115]. L'administration de Stampidine à des doses de 25 à 100mg/kg, 2 fois par jour, sous forme de capsule à faire ingérer, soit une dose de 50 à 200 mg/kg, Per Os, par jour, durant 4 semaines a été très bien tolérée. Quelques effets secondaires ont toutefois été rapportés sur certains chats, tels que des nausées et/ou vomissements, après l'administration ; ou encore, un taux au-delà des valeurs usuelles d'ALAT. L'effet antiviral de ce traitement est visible même aux doses les plus faibles [115].

Cette molécule est bien tolérée chez les chats, et sa pharmacocinétique est bonne après une administration systémique chez le chat [77 ; 115]. Les auteurs rapportent également que la stampidine forme deux métabolites actifs avec une bonne pharmacocinétique après administration systémique : l'alaninyle-STV-monophosphate également abrégée en ala-STVMP, et STV [115].

#### *v- Abacavir*

L'Abacavir, connu également sous la dénomination ABC ou 1592U89, et représentée à la figure 15, est également un analogue nucléosidique capable d'inhiber la réplication du FIV *in vitro* [9]. C'est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI).

Figure 15 : Molécule d'Abacavir (D'après [98])



Cette molécule serait utile en complément d'un traitement à la Zidovudine et à la lamivudine. En effet, elle possède un effet synergique avec l'AZT, qui est dose-dépendant, ainsi qu'une voie d'activation unique.

Une étude, effectuée en 2002, a montré que l'utilisation simultanée des analogues nucléosidiques abacavir, zidovudine et lamivudine, permet d'inhiber de manière synergique la réplication du FIV *in vitro* [9]. Néanmoins, les auteurs rapportent une toxicité de la molécule, plus élevée que celles dues à la zidovudine ou à la lamivudine.

D'après cette étude, il pourrait être intéressant d'utiliser l'abacavir, dans le cadre d'une tri-thérapie, en faisant néanmoins très attention aux effets indésirables.

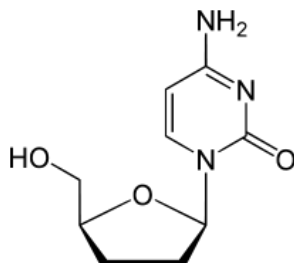
#### vi- Zalcitabine

La Zalcitabine, également appelée 2'-3'-didesoxycytidine, ou encore ddC, représentée à la figure 16, est un inhibiteur de la reverse transcriptase, empêchant la réplication du rétrovirus FeLV, et différant ainsi l'apparition de la virémie après infection. Toutefois, après trois semaines d'arrêt de traitement, la virémie réapparaît à hauteur de sa valeur initiale [84]. Son efficacité antivirale contre le FeLV a été prouvée *in vitro* et *in vivo*. L'activité antivirale *in vitro* du ddC contre le FeLV était dépendante de la cellule cible [97]. Dans les études prophylactiques *in vivo*, la zalcitabine a montré retarder la séroconversion et la virémie.

Toutefois, à fortes doses intraveineuses (15 et 22 mg/kg par heure), cette molécule engendre des effets secondaires importants : une thrombocytopénie, une hémorragie, voire une létalité. A des doses égales ou inférieures à 10 mg/kg par heure, il a été montré que cette molécule provoque une diminution progressive de la numération plaquettaire [97].

Cette molécule possède également une efficacité envers le FIV *in vitro*, mais il n'y a pas de données *in vivo* [46].

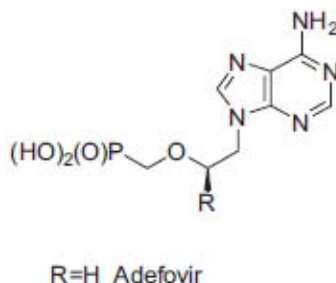
Figure 16 : Molécule de Zalcitabine (*D'après [98]*)



#### vii-Adéfovir

L'analogue nucléosidique acyclique purique dont le nom de la molécule, représentée à la figure 17, est le 9-2(phosphonmethoxyethyl)adénine, ou adéfovir, ou plus simplement PMEA, a également été étudiée dans le cadre du traitement des infections rétrovirales au FIV et au FeLV chez le chat.

Figure 17 : Molécule d'Adéfovir (*D'après [95]*)



Le PMEA, et les molécules similaires sont actives contre les rétroviroses, mais également contre l'Herpèsvirus, et le Calicivirus. Cet agent antiviral a aussi un effet immunomodulateur, entraînant une augmentation du taux d'interférons produits par l'organisme, et de l'activité des cellules Natural Killer (Cellules NK). Il a aussi un effet antiprolifératif [51]. L'adéfovir entraîne une inhibition des reverse transcriptases rétrovirales, mais aussi de certaines ADN polymérases virales [51]. Il a été montré que le PMEA inhibait la réplication du FeLV *in vitro* et prévenait le développement d'une antigénémie persistante. Des effets similaires ont été démontrés sur le FIV

[17]. Cette molécule n'empêcherait pas l'infection mais permettrait de ralentir la progression de la virémie, et augmenterait le ratio CD4+/CD8+ [63].

Une étude a comparé l'efficacité de l'adéfovir à celle d'un autre type de molécule, l'AMD3100. Une amélioration des lésions de stomatites a été constatée avec l'adéfovir [51]. Un traitement au PMEA, à 5mg/kg par jour, sur des chats séropositifs, immunodéficients et présentant des symptômes dûs aux infections opportunistes, a entraîné une amélioration de l'état général de l'animal. D'autre part, une étude, en double aveugle, comparant les effets du PMEA et de l'AZT sur des chats infectés par le FeLV ou le FIV, a montré une efficacité supérieure du PMEA par rapport à l'AZT [17]. L'action antivirale était significative, mais les effets indésirables ont également été plus sévères avec le PMEA. Son utilisation a donc des limites [17].

En effet, cette molécule peut provoquer une anémie très sévère [51]. Des analyses sanguines avec un contrôle régulier de la numération formule sanguine est donc indispensable lors du traitement.

### **3) Inhibiteurs de protéases**

#### *i- TL-3*

Le TL-3 est un inhibiteur de protéase possédant une efficacité envers le VIH-1, prouvée *in vitro* sur le FIV, et le virus de l'immunodéficience simienne *ex vivo*.

En 2003, des tests *in vivo*, chez le chat, ont été réalisés afin d'évaluer l'influence de l'inhibiteur de protéase TL-3 sur les déficits du système nerveux central (SNC), induit par le virus de l'immunodéficience féline (FIV), ainsi que la charge virale sanguine et dans le système nerveux central [57]. En effet, certaines souches du rétrovirus peuvent engendrer des troubles neurologiques, d'apparition progressive. Entre autre, le FIV induit des perturbations du Potentiel Evoqué Auditif du Tronc Cérébral (PEATc) et plus précisément une augmentation de la charge virale dans le SNC engendre des retards de PEATc.

L'administration de ce traitement a permis une diminution de la charge virale sanguine durant les 10 premières semaines de l'étude, puis elle est devenue trop basse pour être détectable [57]. Le traitement au TL-3 permet aussi de diminuer nettement la charge virale du FIV dans le SNC et inhibe les effets neurologiques du FIV. Toutefois, un traitement continu est nécessaire pour

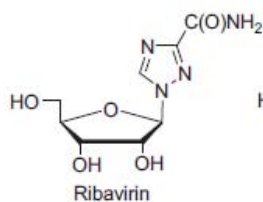
maintenir intacte le fonctionnement du SNC. En effet, l'arrêt du traitement entraîne une réapparition des troubles neurologiques chez les chats présentant des symptômes auparavant. Par contre, chez les chats traités au moment de l'inoculation du virus, les signes neurologiques ne se développent pas après l'arrêt du médicament. On peut donc en conclure qu'une administration précoce de TL-3 protège de l'apparition des déficits nerveux chez les chats infectés. Chez les jeunes animaux, dont la barrière hémato-méningée est plus permissive, un traitement qui réduit précocement la charge virale, permet une protection du SNC jusqu'à ce qu'il soit mature, et plus résistant à l'infection [57]. Les déficits neurologiques précoces peuvent donc être atténués par un traitement avec cet inhibiteur de protéases. Néanmoins une réapparition des troubles après l'arrêt du traitement montre que le traitement n'est pas curatif. Cette étude a donc démontré le rôle préventif du TL-3 dans les altérations précoces des mécanismes de conduction dans le tronc cérébral des chats FIV positifs. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour déterminer les mécanismes impliqués dans cet effet protecteur [57]. TL3 stimulerait aussi la réponse immunitaire et améliorerait la RIMH et la RIMC antivirale.

Concernant la pharmacocinétique, des pics de TL-3 dans le sérum sont rapportés 4 à 6h après administration, et le taux ne se maintient pas dans les 24h post-administration. Par ailleurs, ce taux sanguin de TL-3 est variable selon les chats, chacun d'entre eux réagit différemment au traitement, mais aucun effet indésirable n'a été décelé.

## ii- Ribavirine

La Ribavirine, commercialisée sous le nom de Virazole®, est un analogue de nucléoside purique triazolé, mais contrairement aux autres antiviraux, elle inhibe la synthèse des protéines virales [11]. La molécule, dont le nom est le 1-bD-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide (RTCA) [48], est représentée sur la figure 18 suivante. Cet antiviral est largement utilisé en médecine humaine.

Figure 18 : Molécule de Ribavirine (*D'après [95]*)



Des études *in vitro* ont montré une activité antivirale à large spectre, contre de nombreux virus à ARN et à ADN, tels que les virus respiratoires à ARN influenza A et B, les Herpèsvirus, les Myxovirus, les Paramyxovirus, les Arénavirus, les Bunyavirus, les Rétrovirus, les Adénovirus [17 ; 48].

Son action antivirale est multiple. En effet, après une première phosphorylation permettant d'obtenir la ribavirine 5'-monophosphate (RMP), par une enzyme, l'adénosine kinase, elle peut inhiber la synthèse de nucléotides à base de guanine. Ensuite, après les phosphorylations transformant le RMP en ribavirine triphosphate (RTP), celle-ci se lie à l'ARN polymérase et devient un inhibiteur compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP) et de la guanosine triphosphate (GTP) [17].

Sa toxicité, lors d'administration systémique chez le chat, empêche son utilisation en routine [15]. En effet, des anémies dues à des hémolyses extravasculaires, une myelosuppression, une toxicité gastro-intestinale, voire des troubles nerveux peuvent survenir [17]. Par contre, une administration sous forme d'aérosol est, de manière générale, bien tolérée, et permet de soigner les infections des voies respiratoires.

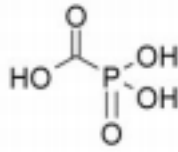
Son efficacité avait été démontrée, *in vitro*, entre autres, envers le Calicivirus, le Coronavirus (le FeCoV). Malheureusement, *in vivo*, la toxicité est telle qu'il n'est pas envisageable ; de plus, lors d'étude *in vivo* sur des chats atteints de péritonites infectieuses féline, son administration avait été inefficace et avait même exacerbé les symptômes [17 ; 48].

De ce fait, cet agent antiviral est à proscrire en médecine féline.

### *iii- Foscarnet*

Le trisodium phosphonoformate hexahydrate, représenté à la figure 19, également appelé Foscarnet ou PFA, est un analogue de pyrophosphate.

Figure 19 : Molécule de Foscarnet (D'après [8])



Son activité antivirale s'étend des virus à ARN aux virus à ADN. En effet, il a la capacité d'inhiber plusieurs enzymes virales : l'ADN polymérase, l'ARN polymérase, ainsi que la Reverse Transcriptase [17]. Son mécanisme antiviral diffère des précédents antiviraux de par son inhibition non compétitive des enzymes virales. En effet, sur les enzymes, il se lie au site de fixation du pyrophosphate plutôt que sur le site de fixation des bases. Cette molécule n'a pas besoin d'être phosphorylée pour être active, ce qui lui confère l'avantage d'être employé lors d'infection à herpèsvirus déficients en thymidine kinase. Utilisé en médecine humaine dans le traitement des maladies dues au HSV (Herpès Simplex Virus) et au HIV, des études *in vitro* ont malheureusement montré une inefficacité totale envers le FHV-1 [17]. Il aurait, en revanche, une efficacité *in vitro* contre le FIV et le FeLV. Toutefois, sa toxicité, due à une altération de l'homéostasie du calcium et du phosphore, voire une induction d'ostéomalacie sur des chats âgés [17], est telle que cette molécule est à proscrire chez les chats.

#### 4) Conclusion

Malgré le large développement des antirétroviraux en médecine humaine, la disponibilité et l'application de ces molécules antivirales en routine, en médecine vétérinaire, et plus précisément sur les rétroviroses félines, sont encore limitées [9]. Cependant, ces molécules sont en effet relativement toxiques chez le chat. De plus, leurs administrations favorisent le développement de résistance chez les rétrovirus : le traitement entraînerait une pression sélective sur les souches virales échappant à l'action de ces molécules [6].

## II- ANTIHERPÉTIQUES

Les molécules antivirales sont surtout utilisées, en médecine vétérinaire pour traiter les infections à l'Herpèsvirus. Les antiherpétiques sont majoritairement des analogues nucléosidiques, mais aussi les phosphonates de nucléosides, tout comme les antirétroviraux vus précédemment. Les analogues nucléosidiques fonctionnent donc sur le même principe, à savoir, empêcher une des étapes du cycle de réplication virale [17]. Il n'existe pas de formulations vétérinaires, et la majorité d'entre eux se présentent sous forme topique pour traiter les atteintes oculaires. Plusieurs molécules antiherpétiques différentes existent, réparties en deux groupes [79]. Le premier groupe est composé des analogues de nucléosides acycliques comme par exemple l'acyclovir, l'idoxuridine, la vidarabine, la trifluridine, l'acyclovir, le valacyclovir, le ganciclovir, le penciclovir. Le second groupe comprend les phosphonates de nucléosides acycliques, comporte le cidofovir [59].

On trouve également un acide aminé, qui possède des effets antiherpétiques : la L-Lysine.

### 1) Analogues nucléosidiques

Les analogues nucléosidiques acycliques, sont un groupe de médicaments antiviraux dont le chef de ligne est l'Acyclovir. Ce sont des inhibiteurs de l'ADN polymérase virale. La plupart de ces molécules de ce groupe nécessitent trois étapes de phosphorylation pour être activées. La première étape est catalysée par la thymidine kinase, une enzyme virale présente chez les herpèsvirus. Les deuxième et troisième étapes de phosphorylation sont effectuées par des enzymes de l'hôte [45 ; 79].

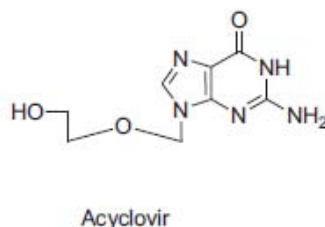
Bien que virostatiques, ces molécules sont considérées comme les plus efficaces contre les Herpèsvirus [45]. Elles ont été élaborées en vue de traiter les maladies oculaires causées par le HSV-1 chez l'homme [6 ; 7]. Il en existe une large palette. Cependant, l'activité de thymidine kinase n'est pas identique entre l'Herpès Simplex Virus de type 1 (HSV-1) et l'Herpèsvirus félin de type 1 (FHV-1). De plus, les enzymes nécessaires aux deux étapes de phosphorylation suivantes ne sont pas forcément présentes chez le chat, d'où la différence d'efficacité, voire d'innocuité, que l'on peut observer entre l'homme et le chat [79]. Il est donc nécessaire de refaire tous les tests d'innocuité et d'efficacité *in vitro* et *in vivo* pour l'espèce féline et l'agent viral associé [79].

Ces médicaments antiherpétiques ne sont actuellement utilisés que pour soigner les formes oculaires de la maladie induite par le FHV-1 [18 ; 30].

### *i- Acyclovir*

L'Acyclovir (ACV), également appelé Acycloguanosine, est le chef de file des analogues nucléosidiques acycliques anti-herpétiques. La molécule est représentée à la figure 20 ci-dessous.

Figure 20 : Molécule d'Acyclovir (*D'après [95]*)



Cet analogue synthétique de la guanosine, possède une activité antivirale restreinte aux herpèsvirus [17 ; 96]. De plus, sa première phosphorylation se fait 200 fois plus facilement par la thymidine kinase virale que par celle des cellules mammifères. On obtient de l'acyclovir monophosphate. Après la troisième phosphorylation, la forme active ainsi obtenue : l'Acyclovir triphosphate, inhibe sélectivement l'ADN polymérase virale, en entrant en compétition avec la déoxyguanosine phosphate [17 ; 59]. C'est un puissant inhibiteur du HSV-1. Elle est, par conséquent, la molécule de choix dans le traitement antiherpétique chez l'Homme.

Il a été montré que l'acyclovir possède une faible activité antivirale contre le FHV-1 chez les chats (il serait jusqu'à cent fois moins efficace contre le FHV-1 que contre le HSV-1 [11]). Cette différence d'efficacité serait due à la Thymidine Kinase, dont l'activité de phosphorylation serait déficitaire avec le FHV-1, et par conséquent induirait une faible biodisponibilité de l'acyclovir chez le chat [6 ; 7 ; 36]. D'autres hypothèses ont été émises pour expliquer ce défaut d'efficacité de l'acyclovir chez le chat : une mauvaise absorption de l'acyclovir par les cellules félines ; des kinases cellulaires du chat convertissant insuffisamment le monophosphate en sa forme active, triphosphatée ; une inhibition inefficace de l'ADN polymérase virale [59]. Son action est moindre comparée au ganciclovir, au cidofovir, ou penciclovir, que l'on présentera ultérieurement [96].

Néanmoins, malgré ce manque d'efficacité *in vitro*, une étude *in vivo*, datant de 2005, a montré que l'application locale de pommade à base d'acyclovir à 0.5%, 5 fois par jour, durant 3 semaines, avait une action bénéfique sur les lésions oculaires associées à l'infection au FHV-1 [120]. Les chats avaient préalablement été traités durant 3 semaines avec de la chlortétracycline

TID par voie topique afin d'éliminer une éventuelle infection à *Chlamydofila*. Cependant, l'efficacité topique de l'antiviral est faible car il faut une application très fréquente afin d'obtenir ces résultats, en corrélation avec les études précédentes *in vitro* témoignant de la faible efficacité de l'acyclovir.

Cette molécule possède également une faible biodisponibilité, mais aussi une toxicité importante lors d'administration par voie systémique [45 ; 96 ; 120]. En effet, elle engendre des anémies et des leucopénies. L'application topique est mieux tolérée [45 ; 79 ; 96]. Ce médicament est prescrit lors d'atteintes oculaires dues au FHV-1, comme pour tous les autres anti-herpétiques. Son utilisation doit se faire avec précaution. Ainsi, l'ACV comme les autres analogues nucléosidiques inhibiteurs de l'ADN polymérase virales disponibles, est uniquement utilisé en application topique [6 ; 7].

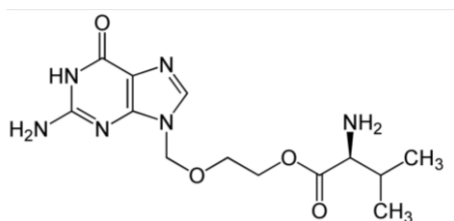
De même, l'administration en parallèle de Zidovudine est déconseillée, car cela serait susceptible d'engendrer une dépression du système nerveux central [96].

En conclusion, cet anti-herpétique n'est pas recommandé chez l'espèce féline [11].

#### ii- Valacyclovir

Le valacyclovir, est un promédicament de l'acyclovir (Figure 21).

Figure 21 : Molécule de Valacyclovir (*D'après [8]*)



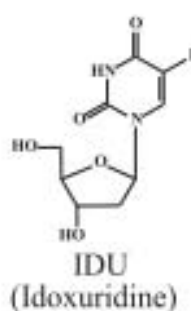
Son avantage par rapport à l'acyclovir réside dans ses propriétés pharmacocinétiques. En effet, sa capacité d'absorption par le tractus gastro-intestinal est supérieure à l'acyclovir. Une hydrolase hépatique lui permet ensuite d'être transformé en acyclovir. On obtient une concentration sanguine plus élevée [17]. Cependant, des études ont montré que le traitement systémique au valacyclovir pouvait induire une hépatite et une néphrotoxicité allant jusqu'à la nécrose, ainsi qu'une myelosuppression [79 ; 87 ; 96]. De plus, son efficacité sur la réplication virale du FHV-1

n'est pas avérée et n'entraîne pas d'amélioration de la symptomatologie [17 ; 81 ; 98]. Enfin, sa biodisponibilité chez les chats est faible [59]. Aucune donnée sur une éventuelle application topique n'a été rapportée. Cette molécule est donc déconseillée dans l'espèce féline [79 ; 96].

### *iii- Idoxuridine*

L'idoxuridine (IDU), un analogue de la thymidine, également appelée 5-iodo-2'-deoxyuridine (Figure 22). Il n'est plus commercialisé en France [17]. Cette molécule nécessite une phosphorylation cellulaire, tout comme les autres antiherpétiques [79].

Figure 22 : Molécule d'Idoxuridine (*D'après [20]*)



Il entre en compétition avec la thymidine, et la substitution de ces deux molécules se produit dans l'ADN viral, induit une lecture erronée du code génétique et inhibe la réplication virale [96]. En effet, l'ADN alors synthétisé présente plus de risques d'être cassé, et s'il est transcrit et traduit, la protéine qui en est issue sera défectueuse. L'idoxuridine est virostatique mais pas virucide, tout comme la trifluridine. Cette molécule est active uniquement contre les virus à ADN, essentiellement les Herpèsvirus et les Poxvirus [17]. Il a d'abord été développé pour le traitement de l'Herpès simplex virus 1 (HSV-1), et semble moins efficace sur le FHV-1 que sur le HSV-1 [79].

Son action n'est pas spécifique à la synthèse d'ADN et peut donc agir sur les autres mécanismes employant la thymidine. Une toxicité peut en découler, et par conséquent, son emploi par voie systémique n'est pas recommandé. Malgré une toxicité cornéenne, une application locale reste possible [79].

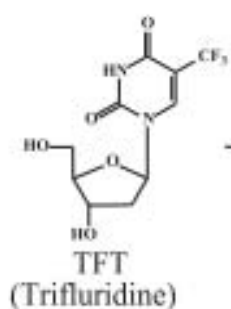
Il n'existe pas de préparation vétérinaire, mais est commercialisé sous forme de préparations ophtalmiques, à destination du traitement des kératites herpétiques, en médecine humaine [17 ; 96].

Concernant la posologie, une application locale fréquente, avec une solution à 0.1%, est nécessaire pour contrecarrer la mauvaise pénétration de la molécule dans la cornée. En général il est recommandé d'appliquer le topique toutes les 2h en journée, les premières 24 à 48h, puis entre 4 à 6 fois par jour comme la plupart des analogues nucléosidiques. Il faut continuer le traitement une semaine après la résolution des signes cliniques, pour parer à un éventuel effet rebond suite à l'arrêt du traitement. [79; 96]. Ce traitement est particulièrement efficace sur les chats atteints de conjonctivites chroniques dues au FHV-1. Il permet de contrôler la réplication virale et donc les signes cliniques. Sa tolérance est excellente chez le chat. De ce fait, ce médicament est l'un des plus appréciés [96].

#### *iv- Trifluridine*

La Trifluridine (Figure 23), aussi connue sous le nom de trifluorothymidine (TFT), ou 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine [17 ; 96], et commercialisée en France sous le nom de Virophtha® 1%, est un analogue de la thymidine [79]. Comme tous les analogues nucléosidiques, cet antiviral est phosphorylé trois fois pour devenir actif. Sa substitution, dans l'ADN viral, engendre l'apparition d'un codon « non-sens » et donc un arrêt de la réplication virale [96]. Contrairement aux autres analogues nucléosidiques, il inhibe la thymidylate synthase, et est actif uniquement sur les virus à ADN, et notamment les Herpèsvirus et Poxvirus [17]. La trifluridine est sensé avoir une meilleure affinité pour l'ADN viral que celui des cellules hôtes, et également une meilleure efficacité que les autres anti-herpétiques [17].

Figure 23 : Molécule de Trifluridine (*D'après [20]*)



*In vitro*, cette molécule est l'une des plus efficaces contre l'herpès virus félin [45 ; 96]. Une concentration de trifluridine plus faible que celle nécessaire aux autres molécules anti herpétiques est nécessaire pour noter une efficacité [96].

Malgré ces très bons résultats *in vitro*, *in vivo*, l'irritation topique, chez le chat, annule souvent l'effet thérapeutique bénéfique qui aurait pu découler de son application [17 ; 96]. Enfin, elle présente une mauvaise pénétration de la cornée. Sa toxicité, par voie systémique, est telle que celle-ci est proscrite [79].

Ce composé est commercialisé sous forme de collyre, à destination du traitement des kératites herpétiques en médecine humaine [17]. Actuellement, chez le chat, on peut utiliser une solution à 1% [45 ; 79]. Pour une efficacité optimale, ce produit doit être appliqué toutes les 2h les premières 24h du traitement, puis toutes les 4 à 6h, et ceci pendant 3 semaines. Il est recommandé de continuer le traitement une semaine de plus, même si les lésions ont disparu, les analogues nucléosidiques étant de simples virostatiques ; une résurgence due à la présence de virus résiduels, n'est pas à exclure. Néanmoins, en l'absence d'amélioration à la fin du traitement, il est conseillé de l'arrêter et de choisir un autre antiviral. En effet, la trifluridine est potentiellement irritante et peut provoquer un retard de cicatrisation épithéliale [96].

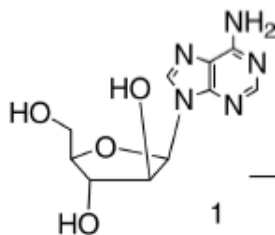
Son prix élevé, le besoin d'une application fréquente, et sa mauvaise tolérance chez le chat sont ses inconvénients majeurs [45 ; 79].

Pour conclure, bien que les études *in vitro* montrent que la trifluridine est la molécule la plus efficace contre le FHV, l'idoxuridine est moins irritante et plus économique [96].

#### v- Vidarabine

La Vidarabine (molécule représentée à la figure 24), est un analogue de l'adénosine, possédant une activité *in vitro* sur les virus à ADN, et qui interfère avec l'ADN polymérase après avoir été triphosphorylée comme toutes les molécules de la famille [17 ; 79]. Intervenant dans une étape de la réplication virale, différente de celle de l'idoxuridine, cette molécule peut être une alternative lors de résistance à l'idoxuridine. Comme celle-ci, la vidarabine est non sélective et est donc à éviter par voie systémique pour éviter tout risque de toxicité, elle se distribue dans tout l'organisme et peut provoquer des désordres gastro-intestinaux, hématologiques, neurologiques, ainsi qu'une tératogénicité ; et cela, même si l'ADN polymérase synthétisée par l'Herpèsvirus semble plus sensible à cette inhibition que l'ADN polymérase des cellules hôtes [17 ; 79].

Figure 24 : Molécule de Vidarabine (*D'après [88]*)

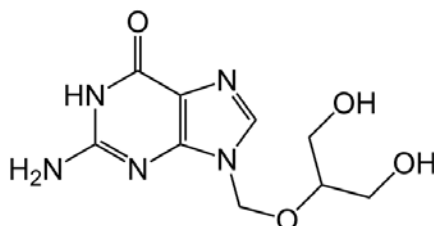


La vidarabine, en application topique, serait mieux tolérée que les autres solutions antivirales, mais moins efficace que d'autres molécules comme l'idoxuridine ou la trifluridine [17]. Elle s'applique fréquemment sous forme topique, 5 à 6 fois par jour [79].

#### *vi- Ganciclovir*

Cet analogue de la guanosine (molécule représentée à la figure 25), devient actif après la triphosphorylation, et la première étape nécessite la thymidine kinase virale. Son efficacité serait jusqu'à 10 fois supérieure à celle de l'Acyclovir [17 ; 79].

Figure 25 : Molécule de Ganciclovir (*D'après [8]*)

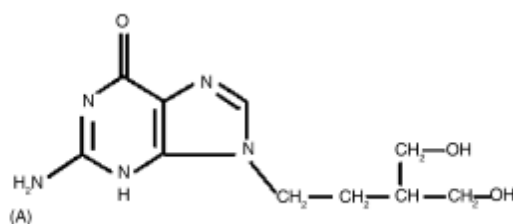


Sa toxicité, comme la plupart des anti-herpétiques, se traduit par une myélosuppression [79]. Toutefois, des études *in vitro* indiquent une bonne efficacité contre le FHV-1, c'est donc une voie de traitement prometteuse, bien que les essais cliniques sur les chats manquent actuellement [45].

#### *vii-Penciclovir*

Le Penciclovir, dont la molécule est représentée à la figure 26, analogue de la désoxyguanosine, agit également par un mécanisme semblable à celui de l'acyclovir. Il provient de la prodrogue famciclovir.

Figure 26 : Molécule de Penciclovir (*D'après [105]*)

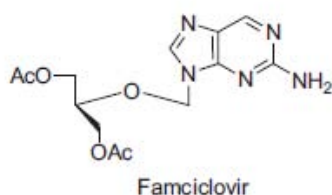


Sa triphosphatation par des kinases virales puis cellulaires, lui permet d'agir sur l'ADN polymérase virale, qu'il inhibe de façon sélective [96]. Il est donc thymidine kinase dépendant. Son activité antivirale est efficace sur un certain nombre d'herpèsvirus humains. Le peu de recul sur son efficacité et son innocuité *in vivo*, chez le chat, limite son utilisation actuelle en médecine vétérinaire [79]. Ce médicament n'est pas disponible en France. Le famciclovir, prodrogue du penciclovir, est administré à la place [17].

#### viii- Famciclovir

Le famciclovir est la prodrogue du penciclovir, et par conséquent un analogue nucléosidique acyclique de la guanosine [96]. La molécule est représentée dans la figure 27 suivante. On le trouve sous les noms déposés de Famvir®, ou Oravir®, et existe sous forme de comprimés de 125 ou 500mg.

Figure 27 : Molécule de Famciclovir (*D'après [95]*)



Il est métabolisé en penciclovir. Celui-ci sera ensuite triphosphorylé par les kinases virales puis cellulaires [96]. Néanmoins, les concentrations plasmatiques du famciclovir sont moins élevées que chez l'homme : soit les chats présenteraient une absorption intestinale moindre, soit, la métabolisation serait incomplète, à cause d'une déficience de l'enzyme de conversion : l'aldéhyde oxydase hépatique [17 ; 96]. Comme tous les analogues nucléosidiques, il peut engendrer des effets

secondaires et notamment une myélosuppression. Il doit donc être utilisé avec précaution [96]. Cependant, il a été rapporté que son administration per os, aussi bien dans des conditions expérimentales, que naturelles, aurait une bonne innocuité, avec peu d'effets indésirables, et une bonne efficacité, même si la conversion dans la forme active de la molécule est lente [15 ; 17].

Dans une étude de 2008, visant à déterminer l'efficacité du famciclovir dans le traitement des lésions oculaires, respiratoires et cutanées liées au FHV-1, le famciclovir a été administré par voie systémique sur 10 chats, 6 aux doses de 62.5 mg une ou deux fois par jour, et 4 à la dose de 125 mg 3 fois par jour [82]. Cette administration orale a été bien tolérée, et a amélioré l'état général des animaux traités. Elle a permis de réduire l'inflammation conjonctivale, l'inconfort oculaire, le larmolement excessif. Les séquestres cornéens se sont détachés quelques semaines après traitement. La molécule a, à la fois, une action sur la cornée superficielle, mais aussi dans la chambre antérieure de l'œil [82]. Cependant, ces résultats sont à nuancer, car les animaux infectés par l'Herpèsvirus présentent des phases de rémissions qui auraient pu coïncider avec la période de traitement au cours de cette étude.

Le famciclovir se révèle être très efficace également contre les rhinosinusites et les dermatites induits par l'herpèsvirus [77]. De plus, de par son administration systémique, la molécule peut également agir sur les ganglions nerveux où persistent les virus en phase de latence, et pourrait ainsi réduire le risque de résurgence.

La posologie est variable selon les études. Par exemple, une administration orale de 125 mg par chat, 2 voire 3 fois par jour de famciclovir est nécessaire pour obtenir une concentration sanguine suffisante. Ce médicament serait bien toléré dans le cadre d'un traitement d'une durée de 3 semaines [96]. Mais une récente étude, datant de 2012, a montré que l'administration orale de famciclovir avec une dose de 40 mg/kg, trois fois par jour, a entraîné des concentrations de penciclovir dans les larmes suffisantes pour traiter contre le FHV-1 [113]. De même, dans cette étude, l'administration à la posologie de 8 mg/kg, une fois par jour, a permis de réduire les signes cliniques de conjonctivite, kératite, rhinosinusite et dermatite, causés par le FHV-1.

Étant métabolisé par le foie, puis éliminé par les reins, son utilisation est déconseillée chez les chats présentant des troubles rénaux [45 ; 96].

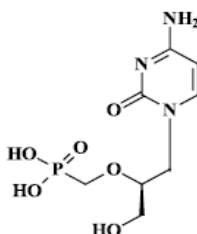
L'association de famciclovir avec d'autres analogues nucléosidiques tels que la trifluridine, l'idoxuridine, l'acyclovir, ou avec l'Interféron- $\omega$  recombinant félin, ou la L-Lysine est également possible [82].

Pour conclure, le Famciclovir représente une molécule de choix pour traiter les signes cliniques induit par l'Herpèsvirus félin, grâce à son efficacité, la simplicité de son administration moins fréquente, que la majorité des autres analogues nucléosidiques ; et grâce à l'absence d'effets secondaires, aux doses utilisées [82]. Le famciclovir fait donc partie des molécules anti-herpétiques à privilégier lors d'une infection au FHV-1 [47].

## 2) Phosphonates de nucléosides : Cidofovir

Le cidofovir, également appelé (S) - 1 - (3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine ou plus simplement (S)-HPMPC, représenté à la figure 28 ci-dessous, est un analogue de la cytosine assez récent [19]. Contrairement aux autres agents anti-herpétiques, c'est un phosphonate de nucléoside acyclique, et il ne nécessite pas de phosphorylation par l'enzyme virale. Il n'est donc que biphosphorylé [79].

Figure 28 : Molécule du Cidofovir (*D'après [19]*)



Cette molécule, ayant un large spectre antiviral et notamment contre les herpèsvirus, a d'abord été développée pour traiter les patients atteints par l'herpès simplex virus (HSV), et par le cytomégalovirus (CMV), chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) [19].

Sa cinétique de métabolisation est plutôt lente, ce qui lui permet d'avoir une efficacité et un temps d'action plus longs. En effet, la demi-vie de ses métabolites est d'environ 65h dans les tissus [79]. De plus le cidofovir cible l'ADN polymérase virale et inhibe sa transcription [64 ; 79]. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré son efficacité contre le FHV-1 [45].

L'utilisation de cidofovir 0.5% en solution, a une bonne action antivirale, avec une diminution de l'excrétion virale ainsi que des signes cliniques, en application topique, à l'aide d'une goutte dans chaque œil, deux fois par jour [45 ; 96].

Cet agent est donc très efficace chez le chat en application locale, mais la sécurité à long terme n'est pas encore connue [79]. De plus, il n'est pas recommandé d'en faire un usage systémique du fait du manque d'information à ce sujet [96].

### **3) Conclusion sur les analogues et phosponates nucléosidiques anti-herpétiques**

Une étude, a été mise en place afin de tester l'efficacité de 3 analogues nucléosidiques anti-herpétiques : l'acyclovir, le penciclovir, et le cidofovir sur l'infection par le FHV-1 [59]. Les résultats ont montré que le penciclovir et le cidofovir ont une efficacité similaire, très bonne sur la famille des herpèsvirus, aussi bien humains, que félins, *in vitro* mais aussi *in vivo*. Leur demi-vie intracellulaire est longue, leur donnant une longue durée d'action [59]. Le penciclovir possède une activité antivirale plus spécifique que celle du cidofovir, en lien avec sa phosphorylation initiale. En effet, la thymidine kinase du FHV-1 est cruciale pour l'activité des analogues nucléosidiques anti-herpétiques, tandis qu'elle est inutile pour la famille des phosphonates de nucléosides.

Pour conclure sur les effets *in vitro* de ces différents agents, une étude, datant de 2006, avait évalué l'efficacité *in vitro* de molécules antivirales sur des cellules de reins félins Crandell-Rees (CRFK), infectées par le FHV-1 [116]. Ces données montrent que le ganciclovir et le cidofovir sont de puissants inhibiteurs de la réplication de l'herpèsvirus félin *in vitro*. De plus, aucune toxicité sur les cellules CRFK n'a été constatée aux doses administrées.

L'acyclovir s'est révélé être le moins efficace *in vitro*. Les autres molécules, se classent, par ordre d'efficacité sur le FHV-1 dans l'espèce féline, comme suit : Trifluridine > ganciclovir = idoxuridine = cidofovir = penciclovir = vidarabine > acyclovir >> foscarnet. A cela s'ajoute le Famciclovir, ne faisant pas partie de cette étude, qui, avec une bonne action, et du fait sa fréquence d'administration peu élevée, est une excellente molécule.

La trifluridine, l'idoxuridine et la vidarabine sont disponibles sous forme de préparation topique uniquement. On trouve également de l'Acyclovir pour application locale [6 ; 11]. Le famciclovir existe sous forme orale. Toutefois, il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché en médecine vétérinaire, ces molécules sont donc prescrites dans le cadre de la cascade.

Les traitements antiviraux disponibles ont donc une action virostatique, et nécessitent donc d'être en présence de virus en multiplication être actif. Les virus présents sous forme latente dans les ganglions nerveux ne sont donc pas ciblés ; l'élimination du virus de l'organisme n'est donc pas possible [6]. Il faut donc des applications fréquentes, jusqu'à toutes les 2h en début de traitement, pour certains cas, sur une longue durée, ce qui peut induire un problème d'observance du traitement par les propriétaires, et une utilisation précoce permet de meilleurs résultats. Enfin, le coût des molécules peut être un frein à leur utilisation.

D'autre part, les antiherpétiques peuvent être fortement toxiques du fait de la chaîne de phosphorylation qui nécessite à la fois des enzymes virales et cellulaires. De ce fait, l'utilisation de certaines molécules, pourtant très efficaces et sûrs en médecine humaine est à proscrire en médecine vétérinaire. De plus, les antiherpétiques topiques présentent tous une toxicité, notamment épithéliale, qui nécessite une surveillance, et ne devant pas être utilisés pour des traitements trop longs [11].

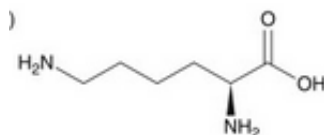
Enfin, pour la majorité des molécules, il y a un manque certains de données concernant leur efficacité et innocuité chez le chat. De nouveaux essais cliniques, et notamment en double aveugle, pour une meilleure objectivité et l'obtention de résultats plus significatifs, seraient nécessaires. Pour certaines molécules, les protocoles sont encore expérimentaux. Leur action doit donc être appréciée avec précaution.

#### **4) L-Lysine**

##### *i- Définition*

L'impossibilité d'agir sur la phase de latence et la réactivation virale ainsi que la toxicité et le coût excessif de certains antiviraux ont poussé à exploiter le potentiel antiviral d'un acide aminé : la L-Lysine, représentée à la figure 29 suivante [6]. En effet, elle réduirait l'incidence, la sévérité de l'excrétion virale [101]. A l'origine, développée pour le traitement de l'Herpès Simplex Virus A chez l'Homme, la lysine possède des propriétés antivirales contre ce virus, prouvées *in vitro* et *in vivo*. Pour l'Homme, une récupération plus rapide et une réduction des signes cliniques ainsi que des récurrences ont été observés [11].

Figure 29 : Molécule de L-Lysine (D'après [10])



## ii- Mode d'action

La lysine limite la réplication virale du FHV-1 *in vitro* [79 ; 81 ; 101]. Bien que le mécanisme ne soit pas complètement connu, la lysine exercerait un effet antiviral par antagonisme de l'arginine [11 ; 79 ; 81]. En effet, en parallèle de la complémentation en lysine, on observe une diminution du taux d'arginine [79 ; 81], qui est nécessaire à la réplication virale du FHV-1 [11 ; 79 ; 81]. Il a été montré que la réplication virale est réduite de 25 à 50 %, lorsque l'arginine est présente en faible quantité [79]. Toutefois, les chats sont extrêmement sensibles à une carence en arginine [81]. En effet, c'est un acide aminé indispensable à la production de l'urée par l'intermédiaire du cycle de l'urée. Par conséquent, la carence en arginine peut se traduire par le développement rapide et dangereux d'hyperammoniémie. Il faut donc veiller à ce que la supplémentation en lysine n'entraîne pas de carence en arginine.

Différentes études ont été réalisées pour tester l'efficacité et l'innocuité de l'administration de L-Lysine chez les chats infectés expérimentalement et naturellement par le FHV-1 [79 ; 101]. Les résultats obtenus divergent : certaines études montrent une diminution des signes cliniques, de l'excrétion virale, de façon plus ou moins significative, tandis que d'autres montrent une inversion avec des symptômes plus marqués chez les chats supplémentés en Lysine. Ce résultat a été mis sur le compte du stress induit par la manipulation nécessaire à l'administration de la molécule [11 ; 79 ; 101]. La présence d'un second agent pathogène respiratoire, comme le FCV par exemple, peut également avoir faussé les résultats. En effet, sa présence n'a pas forcément été recherchée dans certaines études [81]. Cependant, dans l'ensemble, il semblerait que la supplémentation aurait un impact positif et réduise en toute sécurité l'excrétion virale chez les chats infectés et sur les signes cliniques lors d'infection aiguë [79 ; 81]. A ce jour, aucune étude n'a été menée sur les chats de propriétaires, tous les tests ayant été effectués sur des chats vivants en communauté [79].

Par ailleurs, à ce jour, aucun signe de toxicité n'a été rapporté, et les concentrations plasmatiques étaient suffisantes pour une bonne efficacité [79]. Néanmoins, malgré une innocuité

rapportée par les différentes études, dans l'une d'entre elles ; une diminution de la concentration plasmatique en arginine a été observée [81]. Une des hypothèses serait que la lysine apportée dans le régime expérimental de cette étude a peut être augmenté l'activité métabolique de l'ammoniaque nécessitant, via le cycle de l'urée, une consommation augmentée de l'arginine [81]. Les auteurs n'ont donc pas voulu tirer de conclusions quant à l'innocuité de ce régime et ont indiqué la nécessité de recherches supplémentaires pour mieux comprendre l'impact à long terme de la réduction des concentrations plasmatiques d'arginine chez les chats consommant ce régime expérimental.

### *iii- Indications*

Les recommandations actuelles pour le traitement par la lysine sont de 400 à 500 mg par voie orale une ou deux fois par jour en plus de la thérapie habituelle du FHV, pour les chats adultes, et 250 mg 1 fois par jour pour les chatons [11 ; 14].

L'administration est recommandée lors de forme aiguë ou latente d'infection à l'herpèsvirus. La difficulté réside en l'administration du bolus au chat, qui peut être fastidieuse, voire stressante pour l'animal [11 ; 79 ; 81].

Il n'y a pas de contre-indications rapportées à ce jour [96].

Plusieurs formes sont actuellement commercialisées en France : gélules (Herpelysine®, de MD Labo), pates (Enisyl-F®, de Vetoquinol), et un laboratoire a élaboré le produit sous forme de « croquettes » appétantes, pour réduire la probabilité de stress lié à l'administration (Lysine TVM®, de TVM) (Figure 30, figure 31, et figure 32 suivantes)

Figure 30 : Herpelysine® - MP labo (*D'après [55]*)



Figure 31 : Enisyl-F® - Vetoquinol (D'après [27])



Figure 32 : Lysine TVM® - TVM (D'après [78])



#### *iv- Conclusion sur la L-Lysine*

Pour conclure, l'efficacité de la L-Lysine en supplémentation orale est sujette à discussion. Elle a montré entraîner une réduction des signes cliniques chez certains chats, mais pourrait parfois augmenter l'expression clinique et l'excrétion virale selon des études [45 ; 81 ; 116]. Toutefois, ce médicament est peu cher, il n'engendre pas de toxicité, un chat sous L-Lysine ne nécessite donc pas une surveillance particulière, mais doit être associé à un traitement antiviral classique. Enfin, contrairement au protocole pour traiter l'Homme infectés par le HSV-1, il ne faut pas limiter l'apport en arginine du chat pour les raisons cités précédemment [79].

### **III- IMMUNOMODULATEURS**

Dans le cadre de la thérapie mise en place, contre les rétrovirus notamment, les médicaments immunomodulateurs ont une place importante. En effet, ils agissent sur le système immunitaire pour le rendre plus apte à contrôler la charge virale, alors que les molécules antivirales agissent directement sur le virus. Les corticoïdes peuvent même diminuer la réponse immunitaire qui parfois participe elle-même aux symptômes observés. Il existe plusieurs types d'immunomodulateurs, certains n'ont pas d'AMM vétérinaire et sont prescrits dans le cadre de la cascade [37]. De plus, encore peu d'études sur l'espèce féline ont été publiées pour la majorité d'entre eux.

Parmi les immunomodulateurs, certains, d'origine naturelle et extraits de plantes, auraient également des effets sur l'immunité. Cependant, les preuves scientifiques restent rares à l'heure actuelle [111].

### **1) Glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes sont utilisés pour traiter une grande variété de maladies inflammatoires, y compris les allergies, et les maladies auto-immunes ; et parfois pour les maladies virales.

Ils exercent leurs principaux effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs sur les leucocytes. Ils diminuent le taux de monocytes, de macrophages et lymphocytes T, la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, et des prostaglandines. Ils induisent une diminution du nombre d'éosinophiles et de basophiles, mais une augmentation du nombre de neutrophiles. D'autre part, les glucocorticoïdes réduisent l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales, ainsi que la prolifération des fibroblastes, ce qui conduit à une diminution de la perméabilité des vaisseaux. Ils induisent la suppression de certains facteurs humoraux (des interférons, des cytokines telles que l'IL-2, le TNF, etc.) impliqués dans les processus inflammatoires [110].

En revanche, il est possible de recourir à ces molécules dans des cas particuliers, comme lors de gingivites et/ou stomatites chroniques. En effet, dans le cadre du traitement du coryza, et notamment du calicivirus, les corticoïdes sont également recommandés, à dose anti-inflammatoire [28].

Les corticoïdes à haute dose, et autres médicaments immunosuppresseurs sont à éviter autant que possible chez les chats infectés par un rétrovirus [84]. Au contraire, les corticoïdes sont recommandés chez les chats atteints de PIF. En effet, les symptômes de la PIF sont en partie dus à une réponse immunitaire exacerbée : le but du traitement de soutien vise donc à supprimer ou à minima contrôler cette réponse immunitaire [32]. Les traitements les plus efficaces sont donc des doses relativement élevées d'immunosuppresseurs et anti-inflammatoires [48]. On utilise donc des médicaments immunosuppresseurs et plus particulièrement des corticoïdes aux doses de 2 à 4 mg/kg/jour. Cela permet de diminuer les vascularites. Lors de PIF avec épanchement, on peut également administrer de la dexaméthasone en intra-thoracique ou en intra-péritonéal, à la dose de

1mg/kg [32 ; 60]. Le bénéfice de ces molécules n'est toutefois pas prouvé car aucune étude contrôle n'a été effectuée [50 ; 72 ; 103].

Lors d'herpès viroses, ces molécules sont également utilisées par voie topique et systémique lors d'uvéïtes sans lésions oculaires de la cornée associées. On peut utiliser de la prednisolone par voie systémique à la posologie de 1 à 2 mg/kg/jour en deux fois jusqu'à résolution de l'uvéïte. La voie topique est également possible avec l'emploi d'acétate de prednisolone 1%, ou de la dexaméthasone 0.1% ; toutes les heures à toutes les 12h selon la sévérité des lésions ; pour les cas sévères.

Toutefois, les corticoïdes engendrent un risque de résurgence de l'herpès virus par immunosuppression, surtout s'ils sont employés par voie systémique [45 ; 103].

## **2) Extraits bactériens et probiotiques**

### *i- Propionibacterium acnes*

*Propionibacterium acnes* est issue de bactéries tuées. Cet agent serait un immunostimulant non spécifique, notamment en activant les macrophages, les cellules NK et en augmentant la production d'interférons, d'interleukine-1 et de TNF- $\alpha$  [11 ; 37 ; 96]. Cet immunomodulateur est notamment utilisé dans le cadre d'un protocole de soins, chez les chats atteints de leucose, ou éventuellement de rhinotrachéite féline. Cependant, il est à utiliser avec précaution en cas de problèmes cardiaques préexistants [96]. Les études contrôlées documentant l'efficacité n'ont pas été retrouvées pour ces indications potentielles.

Un produit vétérinaire est disponible aux États-Unis, mais pas en France : l'Immunoregulin® (Immunovet). Deux protocoles différents sont associés à ce médicament. Le premier consiste en une administration de 0.5ml par chat, par voie intraveineuse deux fois par semaine, pendant deux semaines, puis les injections sont espacées à une fois par semaine pendant trois semaines, et enfin 0.5 ml une fois par mois pendant 2 mois. Le second protocole consiste en une injection intraveineuse de 0.5ml par chat une à deux fois par semaine, au besoin [35].

Les corticoïdes, du fait de leur action immunosuppressive, ne doivent pas être utilisés de façon concomitante à *Propionibacterium acnes*. Il faut arrêter le traitement aux corticoïdes au moins 7 jours avant de commencer un traitement antiviral spécifique [96].

## ii- Protéine A staphylococcique

La protéine staphylococcique A (SPA), est un polypeptide structural de la paroi d'une bactérie, *Staphylococcus aureus* Cowan I [33]. Elle posséderait des propriétés immunomodulatrices, avec une action lymphoproliférative en activant les lymphocytes B et T, et activant la production des interférons. Il a été rapporté qu'elle pourrait également avoir un effet antiviral direct [11 ; 37]. Elle a été utilisée sur les chats atteints de leucose féline, à la dose de 10 µg/kg, deux fois par semaine, pendant 10 semaines [84].

Lors d'une étude effectuée sur des chats appartenant à des particuliers, ceux-ci ont rapporté un état général amélioré de leur animal de compagnie, mais aucun critère objectif n'a permis de le prouver : aucune différence significative du poids corporel, de la température, de l'hématocrite, de la numération formule sanguine, du temps de survie, de l'activité, ou de l'appétit scores ont été observés [83].

## iii- Supplémentation orale avec *Enterococcus faecium* SF68

En 2009, une étude pilote a été menée afin d'évaluer l'effet de la supplémentation orale par *Enterococcus faecium* SF68 sur des chats présentant des signes cliniques dus à une infection chronique au FHV-1 [68].

*Enterococcus faecium* SF68 est un probiotique sensé stimuler le système immunitaire, lorsqu'il est utilisé comme complément alimentaire. L'innocuité de la supplémentation avec ce probiotique est prouvée dans l'espèce féline. Un lot de chats traités a été comparé à un lot auquel était administré un placebo. L'étude montre des signes cliniques atténués chez certains chats du lot traité. Ces données sont à utiliser avec précaution.

Il existe une spécialité vétérinaire avec une AMM pour les chats : le fortiflora®, de Purina, qui se présente sous forme de complément alimentaire.

## 3) Protéines virales immunostimulantes

PIND-*orf* et PIND-*avi* sont des immunostimulants extraits respectivement du *Parapoxvirus ovis* et du *Parapoxvirus avi*. Ils engendrent la stimulation des cellules NK, une augmentation du taux d'Interférons et du taux de G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) [37]. PIND-*orf* est connu sous le nom de spécialité Baypamun®. Son efficacité controversée, et sa toxicité à long

terme en font une molécule peu intéressante [37]. Pind-orf est commercialisé en Allemagne sous le nom de Baypamum® (Bayer), et aux États-Unis, sous le nom de Zylexis® (Pfizer), avec une AMM pour l'herpèsvirus équin seulement [22 ; 124].

#### **4) Autres extraits biologiques**

##### *i- Lactoferrine Bovine*

La lactoferrine est une glycoprotéine de fixation du fer [80], appartenant à la famille des transferrine [2]. Elle a plusieurs fonctions : antibactérienne, antifongique, antiparasitaire, mais aussi antivirale. La saturation en fer n'interfère pas avec son activité antivirale, contrairement à son activité antibactérienne. Son activité antivirale a été bien étudiée sur différents virus humains [62]. Elle a déjà été utilisée dans le cadre du traitement du FIV et du FHV-1 [11 ; 62]. C'est une molécule naturellement produite par les cellules épithéliales des muqueuses dans différentes espèces animales. Cette glycoprotéine se retrouve dans les sécrétions comme les larmes, la salive, etc. ; ainsi qu'à des taux très bas dans le plasma et dans les granulocytes neutrophiles [2 ; 62]. De plus, il a été démontré, chez le chat, une présence de lactoferrine dans les sécrétions lacrymales, mais avec un taux diminuant lors de pathologies telles qu'une kératite, ou une conjonctivite, indépendamment de la présence ou non de l'Herpèsvirus. Son activité antivirale a été constatée, *in vitro*, sur la réplication du FHV-1. En effet, la lactoferrine empêcherait le virus de s'attacher et/ou pénétrer dans les cellules [80]. Son activité intervient précocement lors de l'infection virale [62]. Cette molécule a donc un potentiel pour le traitement de la forme oculaire de l'Herpèsvirus félin [80].

D'autre part, des études ont été effectuées sur des chats présentant des gingivites ou des stomatites réfractaires aux traitements habituels. Certains d'entre eux avaient une sérologie positive au FIV. L'administration de lactoferrine bovine en application topique a engendré une amélioration des signes cliniques, chez tous les chats séropositifs [11].

##### *ii- Supplémentation orale avec l'enzyme superoxyde dismutase*

L'enzyme superoxyde dismutase (SOD) catalyse le métabolisme de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, et éventuellement, par l'intermédiaire d'une réaction catalysée par l'enzyme catalase, de l'eau [118]. En 2008, une étude a été effectuée afin de déterminer l'effet de la supplémentation orale en antioxydants sur les chats séropositifs au FIV, mais asymptomatiques [118]. Durant 30 jours, des chats ont reçu 100mg de superoxyde dismutase (SOD) en supplément

alimentaire, une fois par jour, pendant 30 jours. Les paramètres de stress oxydatif, la charge virale, ainsi que le ratio CD4/CD8 ont été mesurés.

Les résultats ont montré que la concentration de l'enzyme, ainsi que le ratio CD4/CD8, étaient significativement plus élevés, chez les chats complémentés. Par contre, le glutathion réduit, et la charge provirale, n'ont pas évolué de manière significative. Aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Cette supplémentation en antioxydants pourrait être bénéfique pour lutter contre les infections virales. Des études complémentaires seraient à envisager afin d'étayer les données obtenues.

### *iii-le Polyprényl*

Le Polyprényl, un immunostimulant, a récemment été testé sur les chats atteints de la forme non exsudative de la péritonite infectieuse féline. Cette molécule régule la biosynthèse de l'ARN messager des cytokines Th-1. C'est un produit vétérinaire présentant une faible toxicité et une bonne absorption orale.

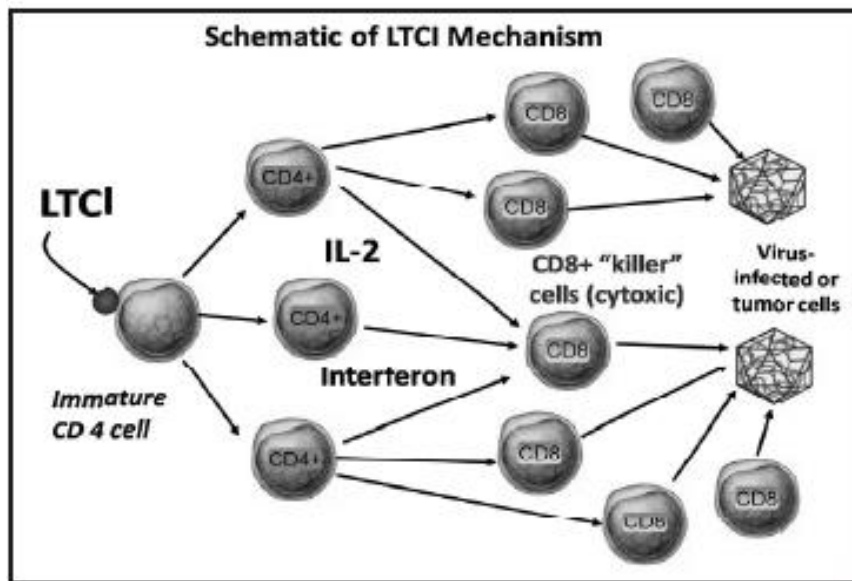
Une étude, effectuée en 2008, avait pour visée de connaître l'effet de polyprényl sur la survie de trois chats présentant la forme non exsudative de la PIF [71]. Les chats ont été intégrés dans cette étude s'il y avait des signes histologiques/histopathologiques des lésions compatibles avec la PIF, et avaient subis des tests permettant d'orienter le diagnostic en faveur de la PIF et d'exclure d'autres maladies. Les résultats ont montré que la molécule, administrée au chat à la concentration de 2 à 4 mg/mL, permet un contrôle de la maladie. En effet, deux chats étaient encore vivants et en bonne santé deux ans après le diagnostic de la maladie, et un chat, traité moins longtemps, à survécu 14 mois. Toutefois, la molécule n'est toujours pas commercialisée en France, et d'autres études sont requises. Le traitement n'a pas pu être mis en place sur les formes humides de la PIF, du fait du caractère foudroyant de la maladie, qui ne laisse pas le temps à la mise en place de la réponse immunitaire. Compte tenu de la difficulté du diagnostic de la PIF, on peut mettre en doute la fiabilité du diagnostic.

#### *iv- Les Lymphocytes T immunomodulateurs : les LTCI*

Les Lymphocytes-T immunomodulateurs (LTCI), ont été mis sur le marché vétérinaire aux États-Unis en décembre 2006, pour le traitement des chats infectés par les rétrovirus FIV et FeLV [44]. Ce traitement n'est pour l'instant pas disponible en France. Les LTCI sont des protéines produites par une lignée de cellules stromales thymiques épithéliales. Leur action principale est dirigée vers les lymphocytes T auxiliaires CD4, qui, après maturation, vont pouvoir produire des cytokines, dont l'interleukine-2 (IL-2) et les interférons  $\gamma$ . Ces cytokines vont, à leur tour, stimuler les lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Ceux-ci vont alors provoquer l'apoptose des cellules infectées par les virus, (Figure 33 ci-dessous). Les LTCI potentialisent à la fois l'immunité à médiation cellulaire, mais aussi à médiation humorale, et contrent aussi les effets de l'infection virale qui généralement empêche la maturation des LT CD4, et donc la production d'IL-2 et d'IFN, et la stimulation des LT CD8 [44].

Les LTCI induisent une production et donc un apport endogène de cytokines, et minimisent donc l'immunosuppression. Ils représentent donc une nouvelle stratégie thérapeutique. C'est une approche immunopharmacologique, différente de l'approche pharmaceutique habituelle, qui dans le cas présent, aurait été une administration d'interférons ou d'interleukines exogènes. L'efficacité de cette thérapie a été démontrée chez des chats infectés par le FIV et sur des chats infectés par le FeLV.

Figure 33 : Mécanisme d'action des LTCI (D'après [44])



Sur les chats infectés expérimentalement par le FIV, l'administration de LTCI selon un protocole qui comporte trois injections sous-cutanées dont la dose n'a pas été précisée de LTCI à J0, J14 et J28 a induit une augmentation du taux de lymphocytes et d'hématies, ainsi qu'une amélioration de la cellularité de la moelle osseuse (les auteurs n'ont pas rapporté le mode de prélèvement, ni le détail de cette amélioration), mais aussi une diminution de la virémie. Sur les études effectuées sur le terrain sur des chats séropositifs au FIV et/ou au FeLV, les signes cliniques, ainsi que les paramètres hématologiques, se sont améliorés, avec une hausse significative du taux de lymphocytes. De plus, aucun effet secondaire n'a été relevé [44].

Des études supplémentaires sont requises afin de confirmer son rôle au sein d'un protocole thérapeutique [44].

#### v- l'IL-2

Une étude, effectuée en 2006, visait à évaluer une immunothérapie à base d'un complexe de liposomes cationiques – ADN plasmidique (CLDC), contenant de l'IL-2, pour le traitement de la rhinite chronique induite par l'herpèsvirus félin chez les chats adultes et chez les jeunes [117]. Les auteurs ont estimé que l'amélioration des réponses immunitaires innées pouvait être bénéfiques. Le CLDC est un activateur de l'activité innée, c'est-à-dire qu'il permet une forte induction de

cytokines Th1. Celle-ci engendre ensuite la libération d'autres cytokines, possédant des activités antivirales, telles que l'IL-12, l'IFN- $\alpha$ , et l'IFN- $\gamma$ .

Dans les lots de chats présentant des rhinites, les auteurs n'ont pu statuer sur le caractère viral versus bactérien de la maladie. Ils ont toutefois traité les chats atteints avec le complexe liposome IL-2 et ADN. Les effets de cette administration au niveau de la clinique et de la fonction immunitaire ont été évalués. Chez les adultes, cela a réduit significativement le nombre d'éternuements, mais pas des autres signes cliniques. Il n'y a pas d'effet clinique constaté chez les jeunes chats. Les effets du CLDC sont donc individu-dépendants et varient selon l'âge du chat.

Les résultats obtenus sont divergents selon les groupes de chats, D'autre part, il n'influence pas la charge virale du FHV-1 : celle-ci est similaire avant et après administration CLDC.

Toutefois, dans l'étude, chez certains patients, le composé a provoqué de la fièvre, et induit une augmentation du nombre de neutrophiles, une monocytose, une augmentation du pourcentage de lymphocytes CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup>, sûrement dues, d'après les auteurs, à la réaction rapide de l'immunité innée. Ces effets sont transitoires, et aucun effet néfaste n'a été rapporté ni sur le foie, ni sur les reins.

Enfin, les résultats doivent être considérés avec précaution, car la durée de l'étude était courte et on ne connaît pas les effets du traitement à plus long terme.

En conclusion, les complexes Liposomes-ADN, contenant de l'interleukine-2, pourraient être utilisés comme immunothérapie lors de rhinite chronique féline, et donc de coryza, car ils engendrent une diminution des éternuements, probablement due à l'activation de l'immunité innée, avec une augmentation des CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>. Jouer sur ces réponses immunitaires innées peut donc être une solution lors d'échecs des traitements sur des rhinites chroniques. Toutefois, il y a peu d'effets et on ne sait pas si cela joue réellement sur le FHV-1 ou sur les bactéries. D'autres études seraient nécessaires avant de pouvoir introduire ce complexe moléculaire dans les protocoles de traitement des maladies virales.

## **5) Phytothérapie**

Il a été rapporté que la phytothérapie, et plus précisément l'Acémannane pouvait se révéler utile, lorsqu'elle était ajoutée aux traitements classiques.

L'Acémannane est un glucide complexe hydrosoluble extrait d'une plante : l'Aloé Vera (Figure 34). Cette molécule est connue pour stimuler la réponse immunitaire *in vitro* et *in vivo*, engendrant des activités antivirales et anti-tumorales [11 ; 70]. C'est un immunostimulant non spécifique, qui a été employé dans le traitement de chats atteints par le FIV, le FeLV ou de la PIF. Néanmoins, son utilisation est controversée, du fait du peu d'études existants à ce sujet, sur son efficacité [96].

Figure 34 : Plante Aloé Vera (D'après [67])



L'activité immunostimulante de l'Acémannane serait due au fait que cette molécule induit une augmentation des TNF- $\alpha$  (Tumoral Necrosis Factor Alpha) et de l'IL-1 (Interleukine 1), mais aussi du PGE2 (Prostaglandine E2) [11]. L'injection intrapéritonéale peut provoquer des infiltrations des monocytes sur le péritoine, le foie et la rate [96].

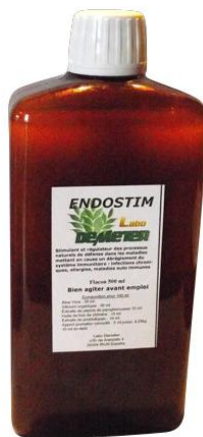
Une étude, effectuée *in vitro*, datant de 2001, a montré que l'Acémannane aurait un rôle sur la maturation fonctionnelle des cellules dendritiques immatures. Cette maturation est dose-dépendante. Celles-ci ont une importance dans l'initiation des réponses immunitaires primaires, par leur capacité à activer les Lymphocytes T naïfs. L'Acémannane aurait donc un rôle immunomodulateur sur ces cellules. De plus, cette molécule doit également son activité immunomodulatrice grâce à sa fixation aux récepteurs mannose des macrophages. Ceux-ci sont alors activés et produisent des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ , et améliore la phagocytose [70 ; 123]. Deuxièmement, l'Acémannane possède une activité antivirale en modifiant la glycosylation des cellules infectées par des virus et des manteaux de glycoprotéines virales, inhibant ainsi la réplication virale [123].

Dans des essais cliniques non contrôlés, l'Acémannane a été administré par voie sous-cutanée, ou intraveineuse, à la dose de 2mg/kg, une fois par semaine, pendant 12 semaines, pour 100mg une fois par jour, à des chats séropositifs au FIV [123]. Chez les chats avec ou sans lymphopénie, une augmentation significative du nombre de lymphocytes a été observée. Le taux de neutrophiles a diminué de façon significative, de même que l'incidence du sepsis. Ces animaux étaient apparemment mieux à même de contrôler et éliminer les infections après un traitement à l'Acémannane. L'activation des macrophages par l'Acémannane peut avoir eu un rôle de soutien [123].

Un taux de survie de 75% a été constatée pour les trois groupes. Trente-six des 49 animaux sont vivants 5-19 mois après l'entrée. De plus, l'Acémannane n'a pas montré de signe de toxicité [123].

Un produit vétérinaire existe en France : Endostim®, produit par le laboratoire vétérinaire Demeter (Figure 35). Son administration se fait per os à la dose de 1 à 3ml une fois par jour pour une cure de 3 mois. Ces doses peuvent être doublée si nécessaire [19]. Pour information, aux États-Unis, des spécialités existent sous le nom de Carravet®.

Figure 35 : Flacon d'Endostim®, préparation contenant de l'Acémannane (*D'après [26]*)



Pour conclure, cette phytothérapie peut être éventuellement incluse dans le cadre d'une thérapie antivirale, en supplément, mais son prix est assez prohibitif.

## 6) Résumé

En ce qui concerne les molécules de phytothérapie, et celles dont l'efficacité n'est pas clairement prouvée, il faut se poser la question de l'utilité : en effet, l'administration des traitements peut se révéler stressant pour les chats, qui sont déjà immunodéprimés. Il peut être judicieux de ne pas multiplier le nombre de médicaments à administrer.

## IV- LES INTERFÉRONS

### 1) Définition

Les interférons (IFN) sont des protéines appartenant à la grande famille des cytokines. Celles-ci sont des médiateurs intercellulaires capables de moduler différentes fonctions cellulaires [37]. Ces protéines sont naturellement sécrétées lors d'inflammation, ou en réponse à une infection virale, par diverses cellules, telles que les macrophages, les monocytes, les lymphocytes T, même les cellules gliales et les neurones [37 ; 38]. Ces interférons agissent indirectement comme les agents viraux. Ces interférons agissent sur différents composants de l'immunité innée et adaptative. L'immunité innée se met en place grâce à des facteurs antiviraux intracellulaires, et extracellulaires, dont font partie les interférons [23]. Ils modulent aussi la réponse immunitaire adaptative, aussi bien par des effets directs sur les cellules dendritiques, les cellules NK et les lymphocytes, que par des effets indirects, par l'intermédiaire d'autres cytokines, et molécules de signalisation [23 ; 76]. Pour résumer, l'IFN est un médiateur intercellulaire agissant à courte et à longue distance et capable d'induire rapidement, dans les cellules, une action antivirale [37]. Leur synthèse est naturellement augmentée lors d'infection virale et bactérienne. La liaison de ces IFN sur leurs récepteurs, à la surface des cellules, entraîne différents effets possibles :

- **Antiviral**, par inhibition de la réplication virale, destruction de l'ARN messager, inactivation des protéines de traductions [37 ; 90] ;
- **Anti-inflammatoire**, par la diminution des marqueurs sanguins de l'inflammation ( $\alpha$ -globulines,  $\alpha$ 1-glycoprotéine acide) [23 ; 90] ;
- **Antiproliférative** : on note une inhibition de la multiplication cellulaire des cellules tumorales [23 ; 37 ; 90] ;

- **Immunomodulatrice** : L'interféron possède un rôle de stimulant de la réponse immunitaire en augmentant la cytotoxicité des cellules Natural Killer (Cellules NK), en augmentant également la production des CMHI (Complexes Majeurs d'Histocompatibilité de Classe I) et plus particulièrement la présentation des antigènes aux Lymphocytes T, et enfin, en augmentant l'activité enzymatique des neutrophiles (et plus particulièrement des oxydases) [90 ; 94 ; 106].

Ils sont donc capables d'inhiber la synthèse protéique, l'assemblage, et la libération de certains virus à ADN ou à ARN [101]. Lorsque les virus sont non intégratifs, comme dans le cas des parvovirus et des coronavirus, l'effet est virucide. Lorsque l'organisme est infecté par des rétrovirus, qui sont des virus intégratifs, l'effet est simplement virostatique [106].

Les interférons sont divisés en deux types, selon leurs propriétés biologiques : ceux de type I, qui comprennent les IFN- $\alpha$ , les IFN- $\beta$ , et les IFN- $\omega$  [90]. Les IFN- $\alpha$ , codés par de multiples gènes, ont des propriétés immunomodulatrices et antivirales [37 ; 65], l'interféron  $\omega$ , quant à lui, n'est codé que par un seul gène [37].

Les IFN de type II comprennent les interférons gamma (IFN- $\gamma$ ). Ils ont un rôle majoritairement immunomodulateur permettant l'activation de plusieurs types de cellules telles que les macrophages, les Lymphocytes T, les cellules NK, voire les lymphocytes B ; et sont produits par les lymphocytes T et les cellules NK. Leurs effets antiviraux sont, quant à eux, faibles [43 ; 90].

Enfin, il existe également un troisième type d'interféron, moins connu, comprenant les IFN- $\lambda$  [37 ; 76].

Les IFN de type I et II ont des propriétés communes mais ils restent discernables les uns des autres [37]. Les IFN I interviennent plutôt dans les mécanismes de défenses innées ; et sont plus particulièrement de puissants agents antiviraux [23 ; 38].

De part leurs propriétés, les interférons de type I ont été plus spécifiquement étudiés pour la mise au point de traitements antiviraux [23]. Ils sont utilisés en médecine humaine depuis 20 à 30 ans ; et le 1<sup>er</sup> interféron vétérinaire a été commercialisé au milieu des années 1990 au Japon, puis en Europe en 2001. Il s'agit de l'interféron oméga recombinant félin (rFeIFN- $\omega$ ) (Omega Virbagen®, Virbac) [37]. Actuellement, deux sortes d'interférons sont donc disponibles sur le marché : les interférons alpha recombinants humains (rHuIFN- $\alpha$ ), utilisés hors AMM, dans le cadre de la cascade ; et le rFeIFN- $\omega$ .

Ils ont les mêmes caractéristiques que les interférons naturels, à savoir une action antivirale, immunomodulatrice, et antiproliférative [101].

L'administration de ces interférons exogènes, pendant la phase précoce de l'infection, permet d'empêcher l'aggravation de certaines maladies. Elle peut même avoir un effet prophylactique dans les populations où la prévalence de maladies virales est forte [90].

## **2) Interféron alpha recombinant humain (rHuIFN- $\alpha$ )**

L'interféron recombinant alpha humain a été le premier disponible sur le marché (rHuIFN- $\alpha$ , Roféron®, Roche) [23]. Il est produit par un gène cloné, et exprimé dans *Escherichia coli* [48]. L'utilisation se fait sans autorisation de mise sur le marché, dans le cadre de la cascade, pour les infections virales suivantes : le FeLV, le FIV, le calicivirus et l'Herpèsvirus félin [11].

Son effet n'est pas virucide, il bloque la synthèse protéique virale, en se liant aux récepteurs spécifiques qui activent les enzymes de synthèse, empêchant ainsi la fabrication de nouvelles particules virales [48].

Il a été utilisé lors d'infections par le FeLV, le FIV, le FHV-1. Cependant, nous n'avons que peu d'information concernant l'innocuité de ce médicament [96]. De plus, peu d'essais cliniques ont été publiés [11].

### *i- Indications*

Les données sur l'efficacité de l'IFN- $\alpha$  recombinant humain sont contradictoires, notamment concernant l'efficacité envers le FHV [15 ; 42 ; 96]. Cependant, une étude publiée en 2013, rapporte une inefficacité de l'interféron sur la réduction de la durée de la maladie, et également sur l'excrétion virale lors de kératoconjunctivites dues au FHV-1 [108]. L'efficacité n'est pas non plus prouvée pour la PIF, malgré une efficacité *in vitro* [48].

### *ii- Pharmacocinétique*

L'absorption, après administration per os serait faible, à cause de la dégradation enzymatique que subit la protéine dans l'intestin. Son taux dans la circulation systémique n'est donc pas mesurable. Une absorption par la muqueuse gastro-intestinale serait possible. Il diffuserait dans

tout l'organisme hormis le système nerveux central. Le métabolisme est principalement rénal. La demi-vie plasmatique serait de 2.9h chez le chat [96]. Il n'y a pas d'étude concernant les effets sur la gestation.

### *iii- Effets indésirables et inconvénients*

Quelques effets indésirables ont été rapportés, mais pas d'effets graves [23 ; 90]. Ils restent rares chez le chat avec un traitement per os. Les risques de les provoquer sont accentués lors d'administration parentérale. Peuvent toutefois apparaître des malaises, de la fièvre, des réactions allergiques, des myalgies, voire une myélotoxicité [96].

### *iv- Interaction avec d'autres antiviraux*

Des études *in vitro* ont montré un effet synergique de l'interféron et de l'Acyclovir pour le traitement de l'herpèsvirus félin. En effet, l'ajout d'interféron au traitement antiviral à l'acyclovir permettrait de réduire les doses administrées de cette dernière molécule [11]. Il en est de même avec la Zidovudine, où l'association améliore l'état général de l'animal [63 ; 96]. Cependant, les mécanismes de ces effets synergiques restent mal compris [96].

La combinaison de l'IFN- $\alpha$  avec la ribavirine *in vitro* a également engendré des effets antiviraux nettement supérieurs à la somme des effets observés de la ribavirine ou de l'IFN- $\alpha$  seul, montrant une action synergique, lors d'infection par le FCoV [48].

### *v- Doses médicamenteuses recommandées*

Pour le traitement des chats FeLV positifs, deux types de traitements sont possibles :

- **à faible dose** : 1 à 50 UI/kg Per Os, par chat, par jour, 7 jours de traitement alternés avec 7 jours sans traitement [96] ;
- **A haute dose** :  $10^4$  à  $10^6$  UI par Kg, par voie sous-cutanée, une fois par jour [96].

Pour le traitement des chats atteints de la **forme oculaire du FHV-1** [96] :

- 25 unités par chat, per os, par jour, peuvent être administrées [41]. Une administration topique ophtalmique peut également être utilisée, à la posologie d'une goutte de  $10^3$  à  $10^6$  UI/mL de sérum physiologique deux à trois fois par jour [41] ;

- Pour les infections au FHV-1 aiguës, et potentiellement mortelles chez les chatons : 10 000 UI/kg sous-cutanée, quotidiennement, pendant 3 semaines [96] ;

- Dans les cas les plus graves, en thérapie combinée avec un médicament antiviral, le rHuIFN- $\alpha$  peut être instillé dans les yeux à la concentration de  $10^3$  à  $10^6$  UI/ml, 2 à 3 fois par jour [41]. En effet, l'IFN- $\alpha$  recombinant humain, en complément d'un traitement anti-herpétique, à base d'acyclovir, permettrait de réduire la dose utile de celle-ci. Il y a un effet synergique de ces deux molécules.

L'IFN- $\alpha$  recombinant humain a été utilisé par les praticiens pour soigner les caliciviroses, mais aucune preuve n'existe quant au bénéfice sur le calicivirus félin [11].

Pour les chats atteints de PIF, il est recommandé :

- **Pour la forme humide** : 20 000 Unités par chat, en voie intra musculaire (IM), une fois par jour pendant 2 à 3 semaines [96] ;

- **Pour la forme sèche** : 30UI par chat, par voie orale, une fois par jour pendant 7 jours, une semaine sur deux [96].

Néanmoins, il n'y a aucune preuve de l'efficacité de ces protocoles thérapeutiques [11]. De plus, une étude de 2005 rapporte un effet adverse engendrant une progression de la maladie [48].

#### *vi- Inconvénients*

Les interférons sont spécifiques des espèces, et l'administration de l'IFN humain induit donc une production d'anticorps neutralisants, dirigés contre l'IFN, dans les 3 à 7 semaines après le début du traitement, pouvant inhiber l'effet souhaité [23 ; 48 ; 90]. L'activité biologique étant spécifique d'espèce, un interféron humain est donc moins efficace chez les félins que chez l'Homme [23 ; 37].

Par ailleurs, l'IFN- $\alpha$  administré Per Os serait inactivé par l'acidité gastrique et, comme d'autres protéines, détruit par la trypsine et d'autres enzymes protéolytiques dans le duodénum. Il est donc faiblement absorbé, et non détecté dans le sang ce qui pourrait laisser à penser que l'administration des interférons par voie parentérale à forte dose serait plus intéressante [48].

D'autre part, l'activité *in vivo* est moindre comparée à celle obtenue *in vitro* [23]. En effet, si on prend l'exemple du coronavirus, et plus précisément la souche FCoV, sa réplication est inhibée *in vitro* [48]. Cependant, son action *in vivo* n'est pas prouvée, ni même constatée.

Enfin, des études cliniques *in vitro* (mise en évidence de l'effet dose-dépendant de l'IFN sur l'altération du réseau dendritique), et *in vivo* (sur des souris), montrent une neurotoxicité de l'interféron alpha. Elle se résout néanmoins à l'arrêt du traitement [38]. La neurotoxicité est avérée dans des souris transgéniques surexprimant l'IFN- $\alpha$  avec des répercussions cognitives. De même, l'injection intrapéritonéale d'IFN- $\alpha$  à des souris a également entraîné des problèmes locomoteurs. De plus, des signes histopathologiques de neurodégénérescence ont été mis en évidence (détérioration des neurones et axones, calcification...). Cependant, le mécanisme engendrant cette neurotoxicité est encore inconnu [38]. Néanmoins, aucun cas de neurotoxicité n'a été rapporté chez le chat.

### **3) Interféron recombinant félin oméga (rFeIFN- $\omega$ )**

Seule molécule antivirale ayant une AMM pour le traitement des infections rétrovirales félines (Omega Virbagen® ; Virbac), le rFeIFN- $\omega$  possède l'avantage, par rapport à l'interféron recombinant humain, de ne pas être reconnu comme un antigène exogène par le système immunitaire. Il n'y a donc pas d'effet d'induction d'anticorps neutralisants envers la molécule d'interféron [11 ; 43].

Le rFeIFN- $\omega$  est un interféron de type I, tout comme l'interféron alpha. Il est produit par génie génétique [90 ; 94]. Le rFeIFN- $\omega$  présente 65% d'homologie avec les IFN humains. Ses propriétés antivirales, pharmacocinétiques, et pharmacologiques sont similaires à l'IFN- $\omega$  naturellement produit par les cellules [90]. Lorsqu'il est administré, par voie sous-cutanée, il se lie rapidement aux récepteurs spécifiques d'un grand nombre de cellules [94].

Pour mémoire, ce traitement n'est pas disponible aux États-Unis [96].

#### *i- Indications*

Une AMM a été déposée pour les traitements des rétroviroses félines : le FeLV, et le FIV [96]. Il a été rapporté qu'il pouvait également être efficace sur les infections aiguës dues au Calicivirus, au coronavirus, à l'herpèsvirus (lorsque l'infection est oculaire, avec un traitement

topique), mais les études sont peu nombreuses pour ces indications [96]. Il présente également un intérêt face au parvovirus [90]. Un traitement à l'IFN peut également être tenté sur les chats atteints de PIF [48].

De même que pour l'interféron recombinant humain alpha, les études sur l'interféron sont également contradictoires. Deux études de 2011 et de 2012 rapportent une amélioration de l'état général, et des paramètres hématologiques des chats séropositifs au FeLV, et au FIV [23 ; 43]. Une amélioration des signes cliniques lors d'infection au calicivirus et à l'herpèsvirus ont également été rapportés dans une étude de 2012 [43]. Cette étude a été menée afin de déterminer quel rôle joue le rFeIFN- $\omega$  sur les chats vivant en refuge, et si l'interféron joue également un rôle bénéfique sur les infections virales concomitantes telles que le FCV, le FHV-1, le FCoV, et le FPV. Tous les animaux sélectionnés, infectés par le FIV et/ou le FeLV, ont reçu du Virbagen® selon le protocole recommandé. Selon l'état général des chats, si cela était jugé nécessaire, un traitement de soutien avec des molécules ne présentant pas d'effets immunomodulateurs, était également instauré (fluidothérapie, protecteurs hépatiques, ou amoxicilline potentialisée). Aucun lot témoin, ou placebo n'a été constitué pour des raisons éthiques. Il ressort de cette étude qu'une amélioration des signes cliniques est évidente pour la majorité des cas, les chats FIV positifs présentant de meilleurs résultats que les chats FeLV positifs [43]. L'amélioration des signes cliniques, et plus précisément des ulcères buccaux, des gingivites et des gingivostomatites, a aussi été constatée. C'est la première fois que le rFeIFN- $\omega$  prouve son efficacité envers ces symptômes chez des chats immunodéprimés suite à une rétrovirose [43]. Les lésions buccales dues à une co-infection d'une rétrovirose et du calicivirus, ou de l'herpèsvirus félin, ont régressé, et il en est de même pour l'excrétion virale du FCV, sûrement à cause des effets immunomodulateurs et antiviraux du traitement [43]. De même, on constate une réduction de l'excrétion virale de l'herpèsvirus, voire même une amélioration des signes cliniques chez les chats infectés par ce virus. Concernant les chats co-infectés par un rétrovirus et le FCoV, les auteurs ont remarqué qu'ils se portaient mieux sous interféron recombinant oméga, avec une réduction de l'excrétion virale [43].

En conclusion, cette étude mime la situation des refuges ou chatteries, où la prévalence de ces maladies est élevée. Les résultats ont montré que le rFeIFN- $\omega$  a un rôle bénéfique sur les symptômes et l'excrétion virale des chats naturellement infectés par une rétrovirose dans ce contexte [43]. L'efficacité de l'interféron peut être due à son action sur les rétrovirus, mais il peut également avoir des effets associés sur les autres viroses surement par effet collatéral. En effet, si le

chat retrouve un système immunitaire fonctionnel, il pourra mieux lutter contre les viroses concomitantes. De plus, il n'y a pas de lot contrôle, l'interprétation définitive doit être prudente.

Concernant la péritonite infectieuse féline, des recherches sur l'efficacité de l'interféron recombinant félin ont été effectuées. Dans un essai clinique datant de 2004, un lot de 12 chats atteints de PIF avaient été traités avec de l'interféron recombinant félin oméga à la dose de 1 000 000 U/ kg, tous les deux jours [60]. Ce traitement a été diminué à une fois par semaine si une amélioration clinique était observée. En parallèle, un traitement à base de glucocorticoïde était également administré. Un tiers des chats ont eu une rémission complète et un autre tiers ont répondu partiellement au traitement et ont survécu quelques mois. Cependant, dans cette étude, la présence du coronavirus n'a pas été confirmée chez les chats ayant réagi au traitement antiviral. De plus, une étude plus récente n'a montré aucun effet du rFeIFN- $\omega$  sur le temps de survie ou la qualité de la vie des chats atteints de PIF [99]. Même s'il inhibe le FCoV *in vitro*, l'interféron recombinant félin oméga ne semble pas avoir d'effet sur les chats atteints de PIF [48].

L'interféron oméga est efficace sur le virus de la parvovirose canine et la parvovirose féline *in vivo*, selon une étude datant de 2009 : un cas de panleucopénie infectieuse féline a été traité avec succès par l'interféron- $\omega$  sur un chat de 6 mois, non vacciné [106]. Un traitement symptomatique a tout d'abord été mis en place avec une fluidothérapie, une antibiothérapie large spectre, et des agents anti-émétiques. Devant son inefficacité, les auteurs ont mis en place un traitement antiviral avec l'interféron recombinant félin oméga (Virbagen Omega®), selon le protocole conseillé pour les rétroviroses, à savoir 1 000 000 unités/kg par jour, en injection sous-cutanée, pendant 5 jours. Une PCR effectuée le lendemain de l'utilisation de l'interféron a montré une réduction de l'excrétion virale. La reprise de la leucopoïèse a également été rapide. Malgré tout, les auteurs reconnaissent la difficulté de savoir si l'amélioration de l'état général du chat était due à l'interféron ou non, sachant qu'un traitement symptomatique avait préalablement été mis en place. Il serait donc intéressant de mettre en place une étude avec ce protocole, pour en démontrer son éventuelle efficacité [106].

Il pourrait y avoir, d'après l'étude de 2007, un intérêt prophylactique à l'utilisation de l'interféron recombinant félin oméga (rFeIFN- $\omega$ ) en milieu contaminé par le parvovirus [90]. L'injection d'interféron, à la dose de 1 000 000 U/kg une fois par jour, pendant 3 jours, à des chatons, n'avait pas d'effet sur l'apparition des symptômes, mais a permis le développement d'une réponse inflammatoire et immunitaire lors d'une infection aigüe supérieure à un lot de chatons

témoins. Néanmoins, l'étude présentait des biais, les résultats sont donc à interpréter avec précaution.

Les auteurs suggèrent que cet effet immunomodulateur pourrait être intéressant lors de la mise en place de plans prophylactiques préventifs. Ils recommandent donc un traitement de la femelle gestante pour augmenter le transfert passif via le colostrum d'IgG aux chatons, et le traitement de chatons en prévention [90].

Le traitement de l'infection par le calicivirus félin est également possible. Le Virbagen® a été utilisé par les praticiens, mais aucune preuve n'existe quant au bénéfice sur le calicivirus félin [11]. Néanmoins, une étude, publiée en 2011 a été menée dans le but de comparer l'efficacité de l'interféron félin oméga recombinant sur des chats atteints de stomatites caudales dues au calicivirus, et réfractaires au traitement d'extraction dentaire, avec le traitement à base de glucocorticoïdes [54]. La dose d'interféron- $\omega$  administrée a été de 0.1 MU (Million d'Unité) en administration topique sur la muqueuse buccale. Dans cette étude, le score de douleur a diminué dans les deux groupes. Entre les deux protocoles, (IFN- $\omega$  et glucocorticoïdes), les bénéfices des deux molécules ne sont pas les mêmes : les glucocorticoïdes diminuent plus fortement la douleur, et l'IFN- $\omega$ , les lésions. L'hypersalivation a nettement diminué avec le traitement à l'interféron, moins avec les glucocorticoïdes. Cette diminution significative de l'importance des lésions dans le lot traité à l'interféron recombinant oméga en application locale montrait son intérêt et son efficacité [54].

Cependant, la dernière étude parue en 2013 a montré une inefficacité de l'IFN-oméga à la fois sur les signes cliniques, mais aussi sur l'excrétion virale des chats atteints du FCV et du FHV [108]. En effet, l'instillation de rFeIFN- $\omega$  à la posologie de  $10^6$  UI/ml n'a pas amélioré les signes cliniques, et l'excrétion virale, chez les chats présentant une kératoconjonctivite d'origine herpétique [108].

#### *ii- Pharmacologie/ action*

Cet interféron a des propriétés similaires à l'IFN- $\alpha$ . Il a donc une action antivirale indirecte en agissant sur les cellules infectées. Il agit également de manière non spécifique en renforçant les défenses immunitaires [96].

### *iii- Pharmacocinétique*

La pharmacocinétique de cet interféron serait semblable à l'IFN- $\alpha$  recombinant humain. Il est également filtré et catabolisé par les reins. La concentration la plus importante est retrouvée au niveau du foie et des reins [96].

### *iv- Mise en garde et inconvénients*

Les vaccinations sont contre-indiquées pendant et après le traitement [96]. Des effets indésirables sont également possibles, selon les maladies, mais les données sont peu disponibles. Enfin, ce traitement reste couteux.

### *v- Effets indésirables*

Une légère diminution des érythrocytes, des thrombocytes et des globules blancs, et une augmentation des ALT (Alanine Amino Transférase), peuvent apparaître, mais un retour dans les normes se fait au plus tard une semaine après la dernière injection [43 ; 96].

Des effets indésirables peuvent survenir : une hyperthermie dans les heures suivant l'injection, des vomissements, voire une diarrhée modérée et une fatigue transitoire ; ces symptômes disparaissent seuls [94; 96]. Actuellement, aucune information n'est disponible sur les effets secondaires à long terme. D'autre part, aucun test n'a été réalisé sur les chattes en gestation ou en lactation [94].

Enfin, lorsque le chat a une maladie chronique associée telle qu'une insuffisance rénale, hépatique, ou cardiaque, les paramètres relatifs à ces maladies doivent être contrôlés avant la mise en place du traitement à l'interféron [94].

### *vi- Interaction avec d'autres médicaments*

Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée à ce jour, cependant, il convient de l'utiliser avec prudence lorsque des traitements à base de médicaments hépatotoxiques ou myélosuppresseurs sont instaurés [96].

## *vii-Doses médicamenteuses recommandées*

Le Virbagen® inhibe le FIV *in vitro* et possède une AMM envers les rétrovirus. Cet IFN a été l'objet d'essais cliniques contrôlés sur des chats symptomatiques atteints de FeLV ou du FIV [11]. Le traitement recommandé pour le FIV et le FeLV est le suivant : 1 000 000 U/kg SC, une fois par jour durant 5 jours, à effectuer trois fois : de J0 à J4 ; de J14 à J18 ; et de J60 à J64 [96]. Les chats âgés de 9 semaines ou plus, atteints d'une infection rétrovirale dans un stade non terminal, peuvent recevoir le traitement [94 ; 96].

Sur des chats à priori atteints de péritonite infectieuse féline, de l'interféron recombinant félin oméga à la dose de 1 MU/ kg, tous les deux jours, puis une fois par semaine lors d'amélioration des lésions, avait été utilisé dans un essai clinique [60]. Dans une autre étude, les auteurs ont utilisé le protocole suivant :  $10^6$  U/kg (soit 0,1 mL/kg) d'interféron recombinant oméga félin, par voie sous-cutanée, toutes les 24 heures pendant 8 jours. Après 8 jours, les chats ont reçu  $10^6$  U/kg d'interféron, une fois par semaine jusqu'au décès [99].

L'interféron oméga a également été administré à des chats présentant une parvovirose, avec le protocole conseillé pour les rétroviroses : 1 000 000 unités/kg par jour, en injection sous-cutanée, pendant 5 jours [106]. Pour un intérêt prophylactique sur des chats vivants dans un lieu contaminé par le parvovirus, des injections d'interféron- $\omega$ , à la dose de 1 000 000 U/kg une fois par jour, pendant 3 jours, à des chatons, ont déjà été tentées [90].

L'AMM est déposée pour le FIV et le FeLV, mais le rFeIFN- $\omega$  peut être utilisé contre d'autres infections, comme la forme oculaire du FHV-1, une infection par le calicivirus, le parvovirus félin, ou encore le coronavirus [18]. En effet, hors AMM, un traitement a été proposé pour les cas atteints par l'herpèsvirus félin, en administration topique, 5 fois par jour avec 2 gouttes de solutions d'IFN- $\omega$  à 500 000 U/mL dilué dans du sérum physiologique [11 ; 41]. L'association de l'interféron à des traitements symptomatiques améliore le pronostic [94].

Le traitement de l'infection par le calicivirus félin est également possible. Le Virbagen® a également été utilisé par les vétérinaires lors d'infection par le calicivirus félin. La dose utilisée dans l'étude publiée en 2011 était de 0.1 MU (Million d'Unité), en administration topique sur la muqueuse buccale [54].

#### **4) Conclusion**

En conclusion, la mise en place d'un traitement antiviral comprenant de l'interféron permet, dans certains cas, une amélioration des signes cliniques et un allongement de l'espérance de vie, pour certaines maladies virales, et notamment le FeLV, le FIV, et en collyre sur l'herpèsvirus [23]. Plus de 50 ans après la découverte de l'existence des interférons, leur mécanisme de fonctionnement, et leurs interactions avec les agents viraux au sein de la réponse immunitaire sont encore mal connus, ce qui freine l'amélioration des traitements [76].

### **V- TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ET DE SOUTIEN**

Un traitement de soutien et un traitement symptomatique sont toujours mis en place, en parallèle des traitements antiviraux spécifiques. Lors de la prise en charge de la maladie, il faut tenir compte de sa sévérité et de l'état général du chat [45].

#### **1) Traitement de soutien**

Une fluidothérapie, permet de corriger la déshydratation et les déséquilibres électrolytiques (par exemple, un déficit en potassium, ou en bicarbonate) et acido-basiques. Elle s'administre idéalement par voie intraveineuse, ou par voie sous-cutanée, le cas échéant.

Le traitement de soutien comprend les soins de confort, dont l'alimentation de l'animal. En effet, un animal affaibli, ou qui a perdu son odorat, peut refuser de manger. Il ne faut donc pas hésiter à stimuler son appétit avec de la nourriture appétante, voire en la chauffant. Lorsque malgré cela, l'animal reste anorexique, des stimulants d'appétit sont envisageables :

- du diazépam (Valium®) : 0.2mg/kg IV, 1 ou 2 fois [4] ;
- de l'oxazepam (Seresta®, médicament à usage humain) : 2.5mg par chat, par voie orale, 1 ou 2 fois par jour, pendant 2 jours [4] ;
- du midazolam (plusieurs spécialités disponibles, en médecine humaine) : 0.02-0.05mg/kg, IV, au besoin [4] ;
- de la cyproheptadine (Periactine®, médicament à usage humain) : 2mg par chat, par voie orale, toutes les 12h, au besoin [4] ;

- de la mirtazapine : (médicament à usage humain, plusieurs spécialités disponibles), à la dose de 1/8 à ¼ de comprimé de 15mg, par voie orale, tous les jours, ou jusqu'à tous les 3 jours selon le cas [15].

Ces molécules sont appropriées pour une stimulation de l'appétit à court terme. Pour une stimulation à long terme, il est plutôt conseillé d'utiliser des stéroïdes anaboliques, ou l'acétate de mégestrol, hors AMM. L'acétate de mégestrol est à utiliser avec précaution car il peut causer un diabète sucré à long terme [4].

Si les efforts pour stimuler l'appétit sont vains, une sonde naso-œsophagienne peut être mise en place [28].

Les autres soins consistent en un nettoyage des éventuels écoulements oculaires et nasaux.

Des nébulisations, ou des mucolytiques peuvent être également utiles dans les cas d'atteinte respiratoire, comme la Bromhexine par exemple (Flubron®, Quetan®) [28].

L'utilisation d'AINS est utile en cas d'hyperthermie [28]. Une analgésie peut également être mise en place si besoin.

## **2) Antibiotiques**

Des antibiotiques à large spectre, pour éviter ou lutter contre les surinfections bactériennes peuvent aussi être nécessaires. Ces antibiotiques doivent être adaptés à l'infection visée, et avoir une bonne pénétration des voies respiratoires lors de bactéries à tropisme respiratoire, par exemple. Lorsqu'on est en présence d'entérite, en cas d'infection par le parvovirus, une administration parentérale d'antibiotiques à large spectre contre les bactéries Gram négatif, et les bactéries anaérobies est judicieuse afin de prévenir une septicémie. [34].

## **3) Traitements symptomatiques spécifiques**

### *i- Traitements des uvéites félines*

Le FHV, le FIV, le FeLV, le virus de la PIF peuvent engendrer des uvéites. Le traitement est symptomatique et le même quel que soit le virus [107].

Le but du traitement symptomatique des uvéites est de diminuer l'inflammation, de traiter la douleur, de minimiser les séquelles oculaires potentielles, et de préserver la vision [107].

Les différentes molécules utilisables sont récapitulées dans le tableau 3 suivant. Le choix des médicaments et la fréquence de leur administration se fait au cas par cas, selon la sévérité de la maladie et des lésions [107].

Tableau 3 : Molécules topiques et systémiques disponibles dans le traitement des uvéites félines  
(D'après [4 ; 89 ; 107])

<i>Molécules</i>	<i>Doses et fréquences</i>	<i>Effets</i>	<i>Effets secondaires ; Contre-indications</i>
<b>Atropine</b> Topique à 0.5%	Administration topique toutes les 6 à 12h au début, puis toutes les 12 à 72h pour maintenir la dilatation de la pupille.	- Mydriatique, cycloplégique, prévention synéchies postérieures. -Effet maximum atteint en 1h -Durée d'action > 60h si applications répétées [107]	Salivation
<b>Tropicamide</b> Topique à 1%	Administration fréquente (q6-8h) : durée d'action moins longue qu'atropine (15 minutes) toutes les 6 à 12h pour maintenir la dilatation de la pupille.	Mydriatique, très peu cycloplégique,	
<b>Corticoïdes</b> <b>Voie topique</b> Acétate de prednisolone 1% topique, ou Dexaméthasone topique 0.1%	Toutes les heures à toutes les 12h selon la sévérité des lésions	Anti-inflammatoire Réservé aux cas sévères : uvéites antérieures sévères	Contre-indiqué lors d'ulcération cornéenne, et/ou présence d'une lésion.

<b>Corticoïdes</b> <b>Voie systémique</b>	Prednisolone : 1-2mg/kg/jour en deux fois jusqu'à résolution de l'uvéite.	Anti-inflammatoire	Immunosuppresseurs à hautes doses Contre-indiqué lors d'ulcération cornéenne, et/ou présence d'une lésion.
<b>AINS</b> <b>Voie systémique</b>	Meloxicam : 0.1mg/kg PO une fois, puis 0.05mg/kg PO SID	Anti-inflammatoire, intéressant quand corticoïdes contre-indiqués Recommandée surtout lors d'uvéites postérieures associées	A éviter en cas d'insuffisance rénale
<b>AINS</b> <b>Voie topique</b>	Administration toutes les 6 à 12h selon la sévérité du cas.	Anti-inflammatoire	Contre-indiqué lors d'ulcération cornéenne, et/ou présence d'une lésion.

#### *ii- Traitement des ulcères d'origine virale*

Certains virus, et notamment l'herpèsvirus félin de type 1, provoquent des ulcères, qui se soignent avec un traitement classique associé à un traitement antiherpétique, comme le famciclovir.

Le traitement des ulcères comporte l'administration d'atropine à 0.5%, à instiller dans les yeux 1 à 2 fois par jour pendant 3 à 4 jours. Des antibiotiques à large spectre par voie locale sont également nécessaires. En première intention, de la néomycine-polymyxine B ou du chloramphénicol sont recommandés, 4 fois par jour [13].

#### *iii- Traitement des anémies*

En cas d'anémie non régénérative due à une déficience en Erythropoïétine (EPO) endogène, suite, en particulier, aux infections rétrovirales, de l'EPO humaine recombinante est disponible sur le marché : la rHuEPO. Elle peut être utilisée de façon sûre chez les chats, à la dose de 100 UI/kg, en injection sous-cutanée, tous les deux jours. Cela permet une augmentation des taux de globules blancs et de globules rouges, sans que la charge virale augmente [31].

Des transfusions de plasma ou de sang total peuvent aussi être nécessaires et sont réalisables pour les cas les plus sévères.

#### *iv- Gestion des causes favorisantes et entraînant des réinfections*

Le stress est un facteur de risque pouvant déclencher la maladie (cas de la PIF), ou la résurgence d'un virus en latence (cas de l'herpèsvirus). Son identification, sa gestion et sa réduction a une place importante dans la stratégie thérapeutique [45].

Lors de la mise en place du traitement, on tient compte du lieu et du mode de vie du chat et du propriétaire : un chat vivant seul ne sera pas pris en charge de la même manière qu'un chat vivant en élevage. De plus, la disponibilité du propriétaire est un facteur important pour l'observance du traitement. Enfin, la désinfection de l'environnement de l'animal, pour éviter qu'il ne se recontamine, est essentiel.

Enfin, un suivi régulier par le vétérinaire est essentiel.

## **VI- CONCLUSION SUR LES TRAITEMENTS DISPONIBLES, ET À L'ÉTUDE**

Des études concernant l'efficacité et la sécurité des diverses molécules antivirales et immunomodulatrices dans l'espèce féline sont encore à réaliser. Leur utilisation est possible, au cas par cas, mais avec précaution et en connaissance de cause, et après en avoir informé les propriétaires. Certains médicaments sont coûteux ; leur efficacité et leur innocuité sont encore discutables. Le traitement symptomatique et de soutien reste prépondérant et inévitable.

De plus, il faut garder à l'esprit dans l'espèce féline, l'administration de traitements per os peut se révéler difficile à administrer.

La recherche de nouveaux antiviraux en médecine humaine laisse supposer que ces molécules pourraient par la suite être utiles en médecine vétérinaire.

# TROISIÈME PARTIE : Conduite thérapeutique pour les différentes maladies virales félines

## INTRODUCTION

Les traitements des viroses félines doivent être adaptés au cas par cas : il faut prendre en compte la symptomatologie, le stade d'évolution de la maladie, les éventuelles surinfections. Il faut également tenir compte de la motivation du propriétaire, de la faisabilité du traitement (disponibilité du propriétaire pour administrer le traitement à la bonne fréquence), et de l'aspect financier.

Les traitements, symptomatiques et de soutien sont systématiques quelle que soit la virose, auxquels s'ajoutent éventuellement des traitements spécifiques ayant une action antivirale. Leur efficacité, plus ou moins prouvée, est à prendre en considération lors de la mise en place du protocole thérapeutique.

## I- TRAITEMENTS DES CHATS INFECTÉS PAR LE FIV

Le traitement des rétroviroses félines repose sur un traitement de soutien, un traitement symptomatique des infections secondaires induites par l'immunodéficience, et un traitement spécifique antirétroviral. Un suivi clinique régulier de l'animal est important, surtout lors d'administrations de molécules pouvant induire des effets secondaires.

### 1) Gestion des chats asymptomatiques séropositifs

Les chats infectés par le FIV, mais sans symptômes, doivent être protégés contre les infections opportunistes. En effet, celles-ci provoquent des signes cliniques plus graves, et plus difficiles à soigner que chez un chat indemne. De plus, elles facilitent la progression de l'infection du FIV en lui-même [31].

Il faut maintenir les chats à l'intérieur, afin d'éviter au maximum un contact avec d'autres agents pathogènes, et afin qu'ils ne contaminent pas d'autres chats. Il est également conseillé de les stériliser [31 ; 75].

D'autre part, un suivi régulier par le vétérinaire est recommandé, idéalement tous les 6 à 12 mois, afin de contrôler l'état général et le poids de l'animal. Au cours de l'examen clinique, il faut porter une attention particulière envers les nœuds lymphatiques, les yeux, et la cavité buccale [61]. Une prise de sang, afin d'évaluer les paramètres biochimiques, et notamment les paramètres rénaux (le rétrovirus pouvant engendrer une atteinte rénale) et hématologiques, est également nécessaire, ainsi qu'une analyse d'urine. Cela permet de détecter et de traiter précocement les éventuelles maladies opportunistes [31 ; 75 ; 77]. Une prise en charge précoce des maladies opportunistes permet d'optimiser les chances de succès du traitement. En règle générale, les chats séropositifs sans symptômes répondent bien au traitement instauré, mais il faut utiliser des doses plus importantes et sur une durée plus longue que pour un chat sain [75].

Si le chat nécessite une chirurgie ou un détartrage, l'instauration d'une antibiothérapie à large spectre, en péri-opératoire fait également partie des précautions à prendre [31 ; 77].

La vaccination de ces chats est conseillée, et permet de les protéger contre les autres viroses, ces chats y étant plus sensibles [77]. Il est néanmoins recommandé d'utiliser des vaccins inactivés. De même des antiparasitaires internes et externes doivent être administrés régulièrement [75].

## **2) Traitements symptomatique et de soutien des chats immunodéprimés**

A l'inversion du ratio CD4+/CD8+, c'est-à-dire lorsque le ratio normal de 2 : 1 passe à <1 : 1 le chat est au stade d'immunodépression, les maladies opportunistes apparaissent très vite [4 ; 77].

Quand une maladie se déclare, un traitement précoce, plus long, et à doses plus élevées qu'en temps normal est requis [31 ; 77]. L'hospitalisation n'est pas nécessaire sauf lors de complications (chat anorexique, fluidothérapie nécessaire) [4].

### *i- Traitement symptomatique*

Avant l'instauration du traitement, un examen approfondi, suivi d'examens complémentaires doit être effectués. Il est indispensable, autant que possible d'identifier les causes de la maladie afin de cibler au mieux le traitement [31 ; 77].

Une antibiothérapie à large spectre, est mise en place pour gérer les surinfections bactériennes, favorisées par l'immunodépression. Des antiparasitaires et/ou des antifongiques peuvent également être prescrits selon les cas [23].

Si l'animal souffre de stomatites chroniques, l'utilisation de corticoïdes, normalement à éviter chez un chat immunodéprimé, peut éventuellement être envisagé, avec précaution. La prescription se fait au cas par cas [31 ; 77]. Des détartrages fréquents peuvent être nécessaires. Enfin lorsque ces stomatites et ces gingivites sont réfractaires aux traitements, une extraction dentaire, partielle ou complète, est à envisager. Une biopsie gingivale peut même être conseillée, afin d'exclure, ou de mettre en évidence un phénomène tumoral [4].

En cas d'uvéïte, le traitement classique est mis en place, avec la gestion de l'inflammation par des corticoïdes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens, par voie systémique, et/ou par voie topique ; ainsi que de l'atropine pour éviter les séquelles et gérer la douleur par son effet cycloplégique, et associe un traitement spécifique au virus (interféron, zidovudine, AMD3100, etc.) (Cf. partie traitements spécifiques) [24 ; 107].

En cas d'anémie non régénérative due à une déficience en Érythropoïétine endogène, de l'EPO humaine recombinante peut être administrée à la dose de 100UI/kg, en injection sous-cutanée, tous les deux jours [31].

Enfin, lors de la prescription des médicaments, il faut tenir compte du statut immunodéprimé, voire immunosupprimé du chat. A titre d'exemple, la griséofulvine, un antibiotique fongistatique agissant sur les dermatophytes, ne doit jamais être utilisé sur un chat infecté par le FIV car cette molécule induit une myélosuppression, et par conséquent, aggrave l'état de santé du chat [4 ; 31 ; 77]. De même, les glucocorticoïdes et autres molécules immunosuppressives sont à éviter, l'infection entraînant déjà une immunodépression, sauf pour des cas bien particuliers, comme lors d'uvéïtes, de gingivites et/ou stomatites chroniques. Ces molécules sont également à éviter sur les chats vivants avec un animal infecté. L'immunodépression qu'elles induisent pourrait réactiver des infections latentes : ces chats deviendraient des sources d'infections pour celui atteint par le FIV [84].

Enfin, on ne vaccine pas des animaux immunodéprimés avec des vaccins vivants [31].

#### *ii- Traitement de soutien*

Le traitement de soutien s'adapte en regard de l'état général du chat. La mise en place d'une fluidothérapie permet de gérer la réhydratation et la restauration de l'équilibre électrolytique et acido-basique.

Des stimulants d'appétit sont envisageables lorsque le chat est devenu anorexique : diazépam, oxazepam, midazolam, cyproheptadine, mirtazapine.

### 3) Les traitements spécifiques

Les traitements spécifiques sont multiples. Ils incluent les agents antiviraux, et les immunomodulateurs.

#### *i- Les antiviraux*

Le traitement spécifique du FIV reprend les anti-rétroviraux utilisés en médecine humaine pour le traitement du HIV [77]. L'administration d'agents antirétroviraux n'est pas encore courante en médecine féline, et certains sont toxiques et peu efficaces chez le chat [31]. Les doses et protocoles sont mal établis, et aucune de ces molécules n'est curative [23 ; 75]. Ces molécules peuvent être utilisées seules ou en association [37].

Parmi les antiviraux, le premier est la **Zidovudine**, ou AZT, qui atténue les signes cliniques et notamment les stomatites [63]. La posologie est de 5 à 10 mg/kg deux fois par jour, Per Os ou par voie sous-cutanée (dans ce cas, la molécule est diluée avec du NaCl 0.9% pour limiter les risques d'irritation), jusqu'à ce que l'on constate une réponse au traitement [18 ; 31 ; 37]. Cette molécule est bien tolérée chez le chat. Néanmoins, elle est potentiellement myélotoxique, et il peut arriver qu'une anémie se déclare suite à la mise en place du traitement. Il est donc nécessaire de vérifier les paramètres hématologiques, et si l'hématocrite descend en dessous de 20%, l'arrêt du traitement permettra un retour aux valeurs normales en quelques jours [31].

D'autre part, l'amélioration est dépendante de l'individu et variable dans sa durée et dans ses effets [63]. De plus, malheureusement, comme dans le cadre du traitement au HIV, des souches virales mutantes résistantes à la zidovudine, peuvent émerger après six mois de traitement [31]. Il est donc conseillé d'utiliser cette molécule pour le traitement des gingivites, des stomatites chroniques sévères [77], ou maladies neurologiques liées au FIV [4 ; 77].

En résumé, son utilisation sur les chats infectés par le FIV est possible, mais ce traitement n'est, au mieux, que palliatif [51]. C'est actuellement un des médicaments antirétroviraux les plus utilisés dans le traitement du FIV, malgré l'absence d'AMM vétérinaire, mais il convient de réserver cette molécule aux chats ne réagissant pas aux autres thérapies [11].

Une molécule, l'**adéfovir**, serait très efficace pour réduire les signes cliniques induits par le FIV : stomatites, ainsi qu'une amélioration du ratio CD4+/CD8+ [63]. Une étude préconise un traitement à l'adéfovir, à la dose de 5mg/kg par jour sur des chats infectés par le FIV ou le FeLV [51].

Une autre molécule est également disponible : la **lamivudine**, qui présente un intérêt d'autant plus marqué lorsqu'elle est utilisée en association avec d'autres anti-rétroviraux, et notamment la Zidovudine, avec laquelle elle a un effet synergique. Il ne faut pas dépasser 20mg/kg/jour [3].

#### *ii- Les immunomodulateurs*

L'utilisation d'immunomodulateurs apporte un effet antiviral supplémentaire, et atténue les signes cliniques [4 ; 23].

Parmi les immunomodulateurs, on retrouve les **interférons**, qui apportent en plus un effet antiviral. Ils n'ont pas d'effets secondaires notables et peuvent être administrés à long terme [18]. En ce qui concerne les interférons recombinants alpha humain (rHuIFN- $\alpha$ ), ils améliorent les signes cliniques et augmentent quelque peu le taux de survie [4]. De plus, ils possèdent un effet synergique lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante à l'AZT [63]. Deux types de thérapie à l'IFN- $\alpha$  sont possibles. La première est une administration à faible dose d'interférons : 1 à 50 UI/kg toutes les 24h, per os ; ou à forte dose, par voie sous-cutanée :  $10^4$ - $10^6$  UI/kg quotidiennement. Cependant, son utilisation devient inefficace au bout de trois à sept semaines, suite à la production d'anticorps neutralisants anti rHuIFN- $\alpha$  [31]. Le choix du protocole se fait probablement à la discrétion du vétérinaire.

L'interféron recombinant rFeIFN- $\omega$ , qui possède une AMM vétérinaire pour le FIV et le FeLV, est utilisé à la dose de 1million U/Kg/jour SC pendant 5 jours en 3 fois : une première fois de J0 à J4, puis de J14 à J18, et enfin de J60 à J64 [77]. Sur des chats présentant des signes cliniques (stomatites, gingivites, ulcères buccaux), et donc au stade 3 de la maladie, il a été constaté une amélioration des lésions [43]. Il améliore l'état général, ainsi que les paramètres hématologiques des chats séropositifs au FIV dans un stade clinique non terminal [23 ; 96].

L'**AMD3100**, utilisé seul, a montré une amélioration significative des signes cliniques et une réduction de la charge virale, et cela sans effets secondaires [31 ; 37 ; 77]. Il peut être utilisé à la dose de 0.5mg/kg 2 fois par jour [18].

La **lactoferrine bovine** a également un rôle bénéfique sur les signes cliniques, notamment sur les chats présentant des gingivites ou des stomatites réfractaires aux traitements habituels. L'administration de 40mg/kg de Lactoferrine Bovine, pendant 2 semaines, en application topique a engendré une amélioration des signes cliniques [11]. Des études *in vivo* sont encore en cours [77].

Une administration de ***Propionibacterium acnes*** par voie intraveineuse est également envisageable. Ce produit est disponible aux États-Unis mais pas en France [4 ; 37]. On trouve ce médicament sous le nom de spécialité Immunoregulin®. Différents protocoles existent, selon les études : 0,5 mL par voie intra-veineuse, deux fois par semaine pendant 2 semaines, puis une injection par semaine pendant 20 semaines. Le second protocole consiste en une injection intra-veineuse de 0.25 à 0,5 mL, deux fois par semaine, puis toutes les deux semaines pendant 16 semaines [96].

#### **4) Pronostic**

Les chats infectés par le FIV peuvent vivre plusieurs années sans signes cliniques, et certains peuvent ne jamais déclarer la maladie, s'ils ont été infectés tardivement. La médiane de survie après diagnostic est d'environ 4.9 ans [75]. Aucune décision concernant l'euthanasie ne doit donc se baser sur la seule présence du FIV dans l'organisme [31 ; 75]. Néanmoins, plus les chats sont infectés précocement, plus ils risquent de développer les symptômes liés à l'immunodéficience. De plus, les animaux présentent plus de risques de développer des signes cliniques graves lors d'infections virales ou bactériennes banales, de maladies auto-immunes ou de syndromes néoplasiques [31].

## **II- TRAITEMENT DES CHATS ATTEINTS PAR LE FELV**

### **1) Gestion des chats asymptomatiques**

La gestion des chats asymptomatiques est identique à celle des chats atteints par le FIV, à savoir, l'utilisation prophylactique de vaccins, d'antiparasitaires, stérilisation de l'animal, surveiller l'hygiène buccale, effectuer un contrôle régulier de l'état général, des paramètres biochimiques, et

hématologiques. En effet, pour ces chats, il est recommandé une numération formule sanguine deux fois par an [75].

Il est à noter que l'utilisation du vaccin contre la leucose féline devient inutile dès le moment où le chat est infecté.

## **2) Traitements symptomatique et de soutien**

### *i- Traitement symptomatique*

Quand les chats présentent des signes cliniques, la démarche est la même que pour les chats infectés par le FIV. Les glucocorticoïdes et autres immunosuppresseurs sont à éviter, sauf cas particuliers, comme lors de thérapie sur des tumeurs malignes associées au FeLV ou des gingivites [33].

Des antibiotiques à large spectre sont à administrer pour les traitements des infections bactériennes concomitantes. La réponse des chats infectés par le FeLV au traitement instauré est également plus lente, et le traitement doit se faire avec des doses plus importantes et sur une durée plus longue que pour un chat indemne.

Le traitement des uvéites est classique, associé à un traitement spécifique au virus tel que l'administration de rFeIFN- $\omega$ , de rHuIFN- $\alpha$ , ou de l'AZT [107].

### *a- Traitement de l'anémie*

Le FeLV provoque souvent une anémie, généralement arégénérative. Il faut combattre l'hypoxie, et la première et majeure partie du traitement consiste en une transfusion de sang félin, idéalement [77 ; 84]. Si cela n'est pas possible, certains praticiens utilisent du sang canin.

Dans un second temps, il est nécessaire de stimuler l'érythropoïèse. On peut alors administrer soit directement de l'érythropoïétine (EPO), soit des androgènes qui vont stimuler la synthèse d'EPO, permettant une meilleure oxygénation [84]. Les androgènes de synthèse utilisables sont notés dans le tableau 4 suivant.

Tableau 4 : Androgènes de synthèse utilisables dans le cadre d'anémies arégénératives

(D'après [84 ; 94])

Molécule	Dose	Durée	Voie d'administration	Effets secondaires
Nandrolone (Laurabolin® P.A ; MSD Santé animale)	1 à 5mg/kg/semaine 1mg/kg	renouveler si nécessaire 3 semaines plus tard, ne pas renouveler avant 15 jours.	Intra-musculaire	Peu d'effets secondaires. -Quelques fois : hépatomégalie -Quelques fois : masculinisation
Stanozolol	0,25 à 3mg/kg/jour	6 semaines à 3 mois	Per Os	
	2 à 10mg/kg/semaine	6 semaines à 3 mois	Intra-musculaire	
Danazol	5mg/kg, 2 fois par jour	6 semaines à 3 mois	Per OS	

Quant à l'EPO, elle permet une augmentation plaquettaire, érythrocytaire et mégacaryocytaire. Elle augmenterait également le taux de leucocytes. De l'EPO recombinante humaine (rHuEPO) peut être utilisée. Les protocoles de traitement divergent selon les auteurs :

- Débuter avec des injections sous-cutanées de 35 à 100 UI/kg, une fois par jour, puis ralentir la fréquence d'administration en passant à une fois par semaine lorsque l'anémie est contrôlée et corrigée, afin d'entretenir la population de globules rouges [73].

Ou :

- Débuter en administrant 150 UI/kg, une fois par jour, en injection sous-cutanée, pendant 7 jours, puis, passer à 3 injections de 50 a 150 UI/kg, en sous-cutané, par semaine, durant 3 semaines [12].

Ou encore :

- Injecter 100 UI/kg, tous les 2 jours, par voie sous-cutanée, toutes les 48 heures jusqu'à un retour à un taux acceptable d'hématocrite (en général, 30%), puis les injections sont renouvelées au besoin. La réponse au traitement intervient dans les 3 à 4 semaines [49].

Si le chat ne répond pas au traitement, et qu'il n'a pas eu de transfusion sanguine, il est possible de le supplémenter en fer. Toutefois il se peut que l'EPO n'ait aucun effet, et seules les transfusions sanguines restent envisageables [84].

#### b- Lymphomes et leucémie

La mise en place d'une chimiothérapie en cas de lymphome ou d'autres tumeurs, est possible, selon la motivation du propriétaire.

Les lymphomes répondent bien à la chimiothérapie, certains chats ne montrant pas de récurrence dans les deux ans [33]. Cependant, la localisation et l'importance de l'extension tumorale influent sur le pronostic, mais le fait que les lymphomes soient dus au FeLV n'a pas d'influence [84].

Différents protocoles existent et leur choix en première intention, entre les différentes associations de molécules, est essentiellement déterminé par les habitudes du vétérinaire, tant qu'aucun protocole n'a montré une efficacité supérieure. Il se fait également en discussion avec les propriétaires pour des raisons d'organisation, des effets secondaires, etc. [109].

Avant les administrations de molécules, il est indispensable de faire une numération et une formule sanguine, afin de s'assurer que l'animal puisse supporter la chimiothérapie.

Le protocole COP, couramment utilisé, nécessite une induction durant 3 semaines, avec les molécules suivantes :

- Vincristine (Oncovin®) : 0.5 à 0.7mg/m<sup>2</sup> aux semaines 1 , 2 et 3 ;
- Cyclophosphamide (Endoxan®) : 250 à 300mg/m<sup>2</sup> la première semaine ;
- Prednisone ou prednisolone : 0.5 à 1 mg/kg tous les 2 jours.

A partir de la 4<sup>ème</sup> semaine, on passe au protocole d'entretien, avec une administration toutes les 3 semaines (S4, S7, S10, S13...) avec les mêmes molécules, à la même dose [109].

Le taux et la durée de rémission sont variables pour ce protocole selon les études. On peut toutefois obtenir jusqu'à 75% de rémission complète pour une durée de rémission médiane de 150 jours post-traitement ; et à 1 an post-traitement, le taux de rémission peut atteindre 20% [49].

Le protocole COPA est le même protocole que le COP, mais dans lequel on remplace l'association vincristine-cyclophosphamide par la doxorubicine à partir de la semaine S7 et toutes les 9 semaines ( S16 ; S25...) [109]. Il entraînerait une meilleure médiane de survie que le protocole COP.

Le Protocole ACOPA, un autre protocole largement utilisé en France, est une association entre le protocole COPA, et une autre molécule : la L-asparaginase (Kidrolase®, 2 injections intramusculaires de 5000 UI à 24h d'intervalle), 48h minimum avant la vincristine [109].

La lomustine est également envisageable chez le chat à la posologie de 50 à 60 mg/m<sup>2</sup> toutes les 4 à 6 semaines. Elle présente l'intérêt de passer la barrière hémato-méningée. D'autres protocoles sont également envisageables, comme une induction associant L-asparaginase, vincristine, cyclophosphamide sur 4 semaines, suivie par 6 séances d'adriamycine, permettant une médiane de survie de 9 mois ; ou encore une association vincristine, L-asparaginase, cyclophosphamide, adriamycine et méthotrexate pour une médiane de survie de 5 mois [109].

Le pronostic est établi selon la réponse clinique à l'induction. Il est variable, avec des médianes de survie allant de 2 à 7 mois sous chimiothérapie, voire jusqu'à deux ans pour certains animaux, selon les études. Il ne faut pas hésiter à changer de molécule si les protocoles ne fonctionnent plus, mais le pronostic est alors plus défavorable [109].

#### *ii- Traitement de soutien*

Le traitement de soutien est identique à celui du FIV, à savoir, une hospitalisation, avec une fluidothérapie si besoin, un support nutritionnel, des soins de confort, jusqu'à stabilisation de l'état général.

La transfusion sanguine, avec le sang d'un donneur vacciné contre le FeLV, peut également être utile, dans le sens où le transfert d'anticorps passif réduit le taux de virémie chez certains chats [5].

### 3) Les traitements spécifiques

#### *i- Les antiviraux*

Comme pour le FIV, l'efficacité des médicaments antiviraux est limitée, et provoquent de nombreux effets secondaires graves. Ce sont les mêmes molécules qui sont utilisées, à savoir la zidovudine, l'adéfovir, l'abacavir et la lamivudine, avec les mêmes protocoles. Leur utilisation se fait sur des chats dans un stade non terminal de la maladie.

#### *ii- Les immunomodulateurs*

De la même manière que lors de la thérapie antivirale du FIV, l'administration d'interféron, aussi bien le Virbagen® (interféron recombinant félin oméga), que l'interféron recombinant humain alpha (rHuIFN- $\alpha$ ), est possible. Les posologies sont les mêmes.

Pour le traitement des chats positif au FeLV avec le rHuIFN- $\alpha$ , deux traitements sont possibles :

- à faible dose : 30 UI Per Os, par chat, par jour, 7 jours de traitement une semaine sur deux ;
- A haute dose : 10 000- 1 000 000 UI par Kg, par voie sous-cutanée, une fois par jour [96].

Pour le Virbagen®, la posologie est de 1million UI/Kg/ jour SC pendant 5 jours en 3 fois : une première fois de J0 à J4, puis de J14 à J18, et enfin de J60 à J64 [77]. Il améliorerait l'état général des chats, et il prolongerait la durée de vie [33].

Tout comme les chats infectés FIV, le Virbagen® améliore l'état général, ainsi que les paramètres hématologiques, chez les chats présentant un stade clinique non terminal [96]. En effet, une étude de 2004 a démontré que rFeIFN-  $\omega$  peut offrir des avantages thérapeutiques importants aux chats symptomatiques infectés par le FeLV et ceux co-infectés par le FeLV et FIV. Le traitement habituellement recommandé avec 3 séries de 5 injections avait été effectué. Les chats inclus dans l'étude étaient séropositifs à un ou deux rétrovirus ; présentaient au moins un signe clinique pouvant être liée à l'infection par le FeLV ou le FeLV / FIV (la fièvre, perte d'appétit, troubles du comportement, déshydratation, muqueuses pâles, stomatite). Par contre, les chats

présentant, en plus, une tumeur maligne (lymphosarcome, leucémie lymphoïde), ou en stade terminal, étaient exclus de l'étude [21]. 15 jours après le début du traitement, la réduction des signes cliniques était nettement supérieure chez les chats sous interféron (39% contre 17% pour le lot témoin). De plus, ils ont été suivis jusqu'à 1 an, et les chats traités par interféron ont montré un taux plus élevé de survie que chez les témoins. 9 mois après le début du traitement, les chats non traités avaient un risque 1,7 fois plus élevé de mortalité que les chats sous interféron. A 12 mois, le taux de mortalité était 1.4 fois plus élevé dans le lot témoin [21].

Il a été rapporté que la **protéine staphylococcique A (SPA)** pourrait également avoir un effet antiviral direct [11 ; 37]. Elle a été utilisée sur les chats atteints de leucose féline, à la dose de 10 µg/kg, deux fois par semaine, pendant 10 semaines [11 ; 84].

D'autres immunomodulateurs pourraient également avoir des effets bénéfiques, comme *Propriobacterium acnes*, et l'**acémannane**, mais leur efficacité est controversée [5 ; 11 ; 37].

Pour résumer, il existe peu de preuves provenant d'études contrôlées pour confirmer l'efficacité de modulateurs immunitaires sur la santé ou la longévité des chats infectés par le FeLV [33]. Néanmoins, il est possible que certains de ces agents puissent améliorer l'état immunitaire des animaux, leur permettant de contrôler leur charge virale et d'améliorer leur santé.

#### **4) Pronostic**

Les chats infectés par le FeLV de manière persistante ont une médiane de survie d'environ 2.4 ans après le diagnostic. Ainsi, une décision concernant l'euthanasie ne doit donc jamais se baser sur la présence seule du rétrovirus dans l'organisme [75].

### **III- TRAITEMENT DE LA PÉRITONITE INFECTIEUSE FÉLINE**

Aucune thérapie efficace n'existe à l'heure actuelle. Le traitement vise uniquement à améliorer le confort de l'animal.

#### **1) Traitements symptomatique et de soutien**

En règle générale, le chat est hospitalisé, mais isolé des autres animaux afin d'éviter une éventuelle contagion. Le traitement de soutien, uniquement palliatif, est mis en place. Il consiste en fluidothérapie, pour corriger la déshydratation ; ainsi qu'un bon support nutritionnel du chat. Un traitement symptomatique est également mis en place pour corriger les déficiences induites par le virus, comme l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique. En cas de diarrhée, on peut renforcer la flore intestinale par du lactulose ou tout simplement du yaourt. Il faut également éviter le stress, qui est un facteur favorisant de la multiplication virale [48].

Dans la forme humide de la PIF, la ponction régulière du liquide d'épanchement, qu'il soit thoracique ou abdominal, permet de soulager la gêne respiratoire engendrée par la compression diaphragmatique [72 ; 103].

L'utilisation d'antibiotiques est inutile car, en général, la maladie n'est pas associée à des surinfections bactériennes [103].

Enfin, d'autres molécules, sans étude prouvant leur action, ont déjà été employées, comme la Pentoxifylline, sensée agir sur la vascularite ; un inhibiteur de thromboxane de synthèse : l'ozagrel hydrochloride ; et l'acide salicylique, agissant à la fois sur les vascularites et la réponse inflammatoire [32].

#### **2) Traitements spécifiques**

##### *i- Antiviraux*

De nombreuses études, sur les effets de différentes molécules antivirales, ont été menées. Pour certaines d'entre elles, une efficacité *in vitro* a pu être constatée, mais aucune n'a montré d'efficacité *in vivo*. Pour exemple, la ribavirine avait été testée mais est toxique à dose thérapeutique, et n'est par conséquent pas autorisée [11 ; 48].

## ii- Immunomodulateurs

Une corticothérapie doit être mise en place. En effet, les symptômes de la PIF sont dus pour partie à une réponse immunitaire inflammatoire et inappropriée au FCoV : le but du traitement par les corticoïdes vise donc à supprimer ou à minima contrôler cette réponse immunitaire aberrante [32]. Les traitements les plus efficaces sont des doses relativement élevées d'immunosuppresseurs et anti-inflammatoires [48]. On utilise donc des médicaments immunosuppresseurs et plus particulièrement des corticoïdes à dose immunosuppressive, de 2 à 4 mg/kg/jour. Cela permet de diminuer les effets de vascularites. En cas d'effusion, on peut également administrer de la dexaméthasone en intra-thoracique ou en intrapéritonéal [32]. Ainsi, un chat atteint d'une PIF non exsudative soigné uniquement à la prednisolone, avec une dose comprise 2 à 4mg/kg/jour, a survécu 10 mois [1].

Une étude avait montré l'efficacité d'un traitement à base de corticoïdes et d'interféron recombinant félin oméga sur la durée de survie des animaux : l'efficacité globale de cette étude était de 33,3% de rémission entre 2 à 5 mois ; et de 33,3% de rémission supérieure à 2 ans mais dont le diagnostic de la PIF n'a pas pu être confirmé [60].

Un immunosuppresseur, le Chlorambucil, peut être utilisé en combinaison avec les glucocorticoïdes mais aucune étude n'a été publiée à ce sujet [32].

L'emploi de cyclophosphamide, à la dose de 2.5mg/kg administrée par voie orale pendant 4 jours chaque semaine, en association avec des corticoïdes, a été proposé [32 ; 48]. Le bénéfice de l'association de ces deux molécules n'est pas prouvé actuellement et aucune étude contrôlée n'a été effectuée [32 ; 50 ; 72 ; 103].

Les études sur les interférons ont montré une certaine efficacité *in vitro*, mais *in vivo*, celle-ci est controversée ; et il n'y a pas d'AMM de ces molécules pour la PIF [48]. Certains praticiens utilisent le rHuIFN- $\alpha$ , à des doses, variant de 30 U, par voie orale dans les cas de PIF non exsudative, à 20 000 U par chat par voie intramusculaire, pour les cas de PIF exsudative. L'efficacité de ce protocole n'est pas prouvée, il ralentirait la progression de la maladie, mais n'est pas curatif, et aucune donnée objective n'est disponible [11 ; 48 ; 50]. Certains auteurs mettent en garde contre l'utilisation de cette molécule à faible dose par voie orale, du fait de son effet

immunomodulateur qui pourrait, au contraire, favoriser le développement de la maladie par cette voie d'administration [32 ; 48].

L'étude de 2007, sur l'effet de l'interféron recombinant félin oméga sur le temps de survie et la qualité de vie des chats, ne montre pas d'efficacité de l'interféron. Le protocole mis en place dans l'étude consistait en des injections sous-cutanées de  $10^6$  U/kg (0,1 mL/kg) toutes les 24 heures pendant 8 jours. Après 8 jours, les chats ont reçu  $10^6$  U/kg rFeIFN- $\omega$  une fois par semaine jusqu'à l'euthanasie [99].

Enfin, certains praticiens prescrivent des immunomodulateurs, habituellement utilisés dans le cadre des thérapies antivirales, comme, par exemple, *Propionibacterium acnes*, ou l'acémannane, mais sans preuve de l'efficacité [48].

### **3) Pronostic**

La péritonite infectieuse féline est considérée comme fatale dans tous les cas, le délai de survie se compte généralement en jours (la médiane est de 9 jours), parfois l'animal peut survivre quelques semaines ou quelques mois en cas de formes très progressives, mais il est difficile de savoir si cela était dû au traitement [32 ; 48 ; 92]. Le taux de survie est encore plus faible lorsque les analyses sanguines montrent un taux de lymphocytes diminué, et de bilirubine augmenté, et une effusion importante [32].

### **4) Conclusion**

Il ne faut pas oublier qu'il reste difficile de certifier qu'un chat est effectivement atteint de la PIF, sur la base des seuls signes cliniques. La confirmation se fait sur des analyses histologiques et des analyses post-mortem. De ce fait, si on constate une guérison, après mise en place d'un traitement, il reste un doute concernant le fait que l'animal souffrait effectivement d'une PIF [11].

Enfin, de manière générale, si 3 jours après la mise en place du traitement, on ne constate aucune amélioration, il peut être raisonnable d'envisager l'euthanasie [32].

#### **IV- TRAITEMENT DE LA PANLEUCOPÉNIE FÉLINE**

Lorsqu'on est en présence d'un cas avéré, ou d'une forte suspicion, de chat atteint de la panleucopénie infectieuse féline, il est essentiel de l'hospitaliser et de l'isoler des autres animaux du fait de la haute contagiosité de la maladie [18 ; 34]. Il faut alors mettre en place un traitement de soutien et les soins adéquats afin de réduire le risque de mortalité. Comme pour de nombreuses viroses, le traitement est essentiellement symptomatique avec une fluidothérapie, l'administration d'antibiotiques, des antiémétiques. L'alimentation joue également un rôle très important.

Ce traitement permet d'aider le chat, le temps que les défenses immunitaires se mettent en place, soit entre 5 à 7 jours post-infection. Les médicaments doivent être administrés par voie parentérale au début de la symptomatologie, à cause des diarrhées et/ou vomissements entraînant une diminution de l'absorption des molécules [114].

##### **1) Traitements symptomatique et de soutien**

###### *i- Fluidothérapie*

La fluidothérapie est la partie la plus importante du traitement. En effet, elle permet de corriger la déshydratation, restaurer la balance électrolytique et acido-basique, et peut permettre un apport en nutriments, très utiles pour les chats anorexiques, ou présentant des diarrhées et/ou vomissements persistants [34 ; 77 ; 114]. Si l'administration intraveineuse n'est pas possible, la perfusion peut être sous-cutanée.

###### *ii- Antibiothérapie et autres antimicrobiens*

Ce traitement est également très important pour prévenir les infections bactériennes secondaires du tractus gastro-intestinal [18 ; 66 ; 104]. En effet, la barrière intestinale est détruite par l'infection virale, permettant alors aux bactéries de diffuser dans la circulation sanguine. Une bactériémie, voire une septicémie, facilitée par la neutropénie d'origine virale selon l'état immunitaire du chat, peut alors survenir [34 ; 114].

On choisira une antibiothérapie à large spectre, visant les bactéries Gram négatives et les anaérobies [34; 77], avec, par exemple, une association d'ampicilline/gentamicine [104 ; 114]. L'utilisation d'amoxicilline et acide clavulanique est également possible [34 ; 114]. On peut

également utiliser des céphalosporines, ou des sulfamides potentialisés [114]. De l'amoxycilline/acide clavulanique avec un aminoglycoside, une fluoroquinolone, ou une céphalosporine sont d'autres associations également possibles [77].

L'administration de ces antibiotiques se fera tout d'abord par voie intra-veineuse, surtout durant la phase aiguë de la maladie [34 ; 114].

Toutefois, lors d'injection de gentamicine, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, et cet antibiotique est à proscrire sur des animaux déshydratés [104].

Enfin, il ne faut pas oublier que d'autres infections secondaires sont possibles, comme le développement d'une nouvelle infection par des protozoaires, des champignons ou des levures [34 ; 104].

### *iii- Support nutritionnel*

Il est essentiel de mettre le chat à jeun, entre 24 à 48h, jusqu'au contrôle des vomissements. Cela permet aussi une réduction de l'activité mitotique des cellules intestinales nécessaire à la réplication virale [77]. Lorsque les vomissements cessent, un retour à une nutrition entérale progressive, avec une alimentation de préférence hyperdigestible, est possible. Il est ensuite nécessaire de soutenir l'alimentation avec, si besoin, l'utilisation de stimulants d'appétit [18 ; 34 ; 66].

### *iv- Régulation de la motricité*

En cas de vomissements persistants, il est recommandé d'administrer des anti-émétiques comme le métoclopramide (0.25mg/kg BID IV), de la cimétidine (5mg/kg BID IV) [34 ; 106 ; 114].

Par ailleurs, l'utilisation de modificateurs de la motilité intestinale peut être envisagée, mais est controversée (anticholinergiques et opiacés) car ils réduisent le transit, et, par conséquent peuvent augmenter le risque d'absorption de toxines bactériennes et favoriser la diffusion d'autres bactéries et/ou des virus [114].

La supplémentation en vitamine, notamment en vitamine B, est préconisée dans le cadre de la thérapeutique du FPV pour prévenir une éventuelle carence en thiamine [34]. Son administration

compense la perte induite par la diurèse et l'anorexie. La voie parentérale est recommandée jusqu'à ce que l'animal mange de nouveau [77 ; 114].

D'autre part, un apport en vitamine A est bénéfique à la régénération et la guérison de la muqueuse intestinale. La dose à administrer est comprise entre 1.1 et 2.2mg/kg par jour, per os [114].

#### v- *Transfusion*

Une transfusion de colloïdes, de plasma, ou même de sang total doit être envisagée dès lors que le chat présente une hypoprotéïnémie inférieure à 4g/dL [77 ; 114], afin de rétablir la pression oncotique [34]. Néanmoins, la transfusion de sang total est rarement requise car les chats sont rarement anémiés dans cette infection [104].

En cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une transfusion de plasma associée à de l'héparine est recommandée [34 ; 77].

#### vi- *Troubles neurologiques*

Il n'existe pas de traitement pour les chatons nouveau-nés présentant des troubles neurologiques induits par l'infection au FPV [18].

## 2) **Traitements spécifiques**

#### i- *Les interférons*

L'interféron oméga recombinant félin (rFeIFN- $\omega$  ; Virbagen®) a montré son efficacité *in vitro*, et peut être bénéfique cliniquement. En 2009, un cas de panleucopénie infectieuse féline a été guéri suite à un traitement symptomatique associé à l'administration d'interféron oméga recombinant félin, à la dose de 1 million d'UI/kg par jour pendant 5 jours, par voie sous-cutanée [106].

Dans les élevages et les chatteries, l'administration de l'interféron oméga recombinant félin, à but prophylactique, aux chattes gestantes, ou directement aux chatons avant leur exposition à un lieu potentiellement contaminé, à la dose d'un million d'UI/kg, une fois par jour, pendant 3 jours, tend à améliorer la réponse immunitaire lors d'infection aiguë [90].

## *ii- L'antisérum*

L'antisérum est le seul traitement spécifique pour lutter contre la panleucopénie féline. Il permet de prévenir l'infection chez les animaux exposés ayant été privés de colostrum, les immunodéprimés, ou ceux dont la vaccination est incertaine ou inexistante. La dose minimum à administrer est de 8.88ml/kg (4ml/lb), par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale, pendant 2 à 4 semaines [114]. Si un sérum commercial d'origine équine est administré, il ne faut pas réitérer ce traitement afin d'éviter un choc anaphylactique [34].

Dans les 3 semaines post-traitement, la vaccination n'est pas recommandée, car rendue inefficace par les anticorps injectés. Ce traitement n'est, pour l'instant, pas disponible en France [34].

### **3) Pronostic**

La maladie est aiguë pendant les 5 à 7 premiers jours suivant l'apparition des symptômes. Le pronostic est réservé durant ce temps, surtout si le taux de globules blancs est inférieur à 2000 cellules/dL [104]. L'euthanasie peut être envisagée dans les cas très sévères [114]. Si la mort ne survient pas durant cette phase, la guérison est généralement rapide et sans complication. Il faut toutefois plusieurs semaines pour que le chat retrouve son poids normal et sa condition physique [104]. La prise en charge précoce permet une évolution plus favorable de la maladie.

L'excrétion du virus persiste jusqu'à 6 semaines après la disparition des signes cliniques. Il est donc nécessaire de maintenir les animaux isolés durant cette période afin d'éviter toute contagion [66].

## **V- TRAITEMENT DU CORYZA**

Face à un chat présentant un coryza, le plus important est la mise en place de soins de soutien, incluant la nutrition, ainsi que des traitements symptomatiques adaptés. Une fois ceux-ci instaurés, on peut envisager la mise en place d'un traitement antiviral, sans oublier que, lors de la prise en charge de la maladie, il faut tenir compte de l'avancée et de la gravité de celle-ci [15]. Il est également important d'isoler l'animal pour prévenir toute contagion [102].

## 1) Traitements symptomatique et de soutien

### *i- Antibiothérapie*

L'administration d'antibiotiques est importante et est faite en première intention. En effet, le coryza est une maladie polymicrobienne, due à des agents viraux : L'Herpèsvirus félin 1, le Calicivirus, mais aussi avec des agents bactériens comme *Chlamydophila felis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma spp.*. Des surinfections bactériennes avec d'autres agents peuvent également survenir. L'infection secondaire par des *Pseudomonas* est d'ailleurs fréquente [14]. A cause des risques d'antibiorésistances, certains auteurs recommandent de ne prescrire des antibiotiques que lorsqu'on est sûr d'être en présence d'une infection bactérienne, comme, par exemple, lorsque des écoulements mucopurulents sont présents [101].

L'antibiothérapie à large spectre, contre les anaérobies, administrée par voie systémique, pour plus d'efficacité, est recommandée [15 ; 102]. Une excellente réponse est constatée avec une tétracycline : la doxycycline à la dose de 10mg/kg/jour. Les avantages de cet antibiotique sont son faible coût, la possibilité d'une administration quotidienne unique, le traitement est prescrit en général sur une durée de 10 jours, jusqu'à rémission, même si un traitement se poursuivant jusqu'à deux semaines après la disparition des signes cliniques serait idéal [101]. Des associations d'antibiotiques sont également possibles et possèdent une bonne action : des  $\beta$ -lactamines comme l'amoxycilline combinée à l'enrofloxacin; ou l'amoxycilline et l'acide clavulanique (15mg/kg PO q12h) [101]. Un macrolide, l'azithromycine, ou une fluoroquinolone (comme la marbofloxacin par exemple), à utiliser après antibiogramme, sont de bonnes alternatives à la doxycycline, mais sont moins efficaces contre *C.felis*. La durée du traitement est, également, généralement de 7 à 10 jours [15].

Les atteintes oculaires liées au FHV-1 doivent être soignées quotidiennement par des antibiotiques topiques, toujours dans le cadre de la prévention des surinfections bactériennes. Ces antibiotiques ophtalmiques permettent en plus la lubrification de l'œil. Les collyres et les pommades oculaires peuvent être à base de Chloramphénicol (Lacrybiotic®, ou Ophtalon®, sous forme de pommade), de gentamicine (Soligental®, sous forme de collyre), d'une association de néomycine et polymyxine B (Tevemyxine®, sous forme de collyre et de pommade). Lors d'une infection secondaire par des *Pseudomonas*, l'emploi d'un collyre à base de tobramycine (Tobrex®

collyre, médicament à usage humain) est possible [14]. Lors de kératites herpétiques, l'administration concomitante d'antiviraux est recommandée [82 ; 101].

Les antibiotiques sont également importants dans le cadre du traitement des stomatites et/ou gingivites. Il est essentiel d'utiliser des antibiotiques présentant une bonne pénétration du tractus respiratoire, comme, par exemple, la doxycycline, l'amoxycilline, l'enrofloxacin, et de la muqueuse buccale, comme, par exemple, l'association spiramycine-métronidazole [28 ; 30 ; 94].

#### *ii- Support nutritionnel*

La nutrition est également extrêmement importante. Beaucoup de chats arrêtent de manger à cause, soit de la douleur induite par les ulcères de la cavité buccale, soit de l'hyperthermie, soit quelques fois, à cause d'une perte d'odorat due à une congestion nasale [15 ; 28].

Afin de palier à ces problèmes, il faut diminuer l'hyperthermie, si nécessaire ; présenter de la nourriture appétante ; voire la mixer, et/ou la faire chauffer pour la rendre plus attrayante [28 ; 89].

Éventuellement, l'administration d'un stimulant appétit est envisageable (diazépam, oxazepam, midazolam, cyproheptadine, mirtazapine). Si malgré les stimulations, le chat ne mange toujours pas, il est conseillé de poser une sonde naso-œsophagienne [15]. Il est donc essentiel de surveiller l'appétit, et de poser une sonde naso-œsophagienne et mettre en place une fluidothérapie si une anorexie se développe [89].

#### *iii- Nursing*

Les soins de confort ne sont pas à négliger. Sur des chats présentant des troubles oculaires, il est nécessaire de nettoyer les écoulements aussi fréquemment que possible avec du sérum physiologique [15].

Pour les chats présentant des troubles respiratoires, un des soins consiste en un nettoyage régulier des écoulements nasaux avec du sérum physiologique [28 ; 30 ; 102]. Des inhalations par nébulisation de vapeurs de solution saline, pendant 10 à 15 minutes, peuvent également permettre de dégager les voies respiratoires supérieures [15 ; 30]. Un exemple de dispositif est représenté à la Figure 36 ci-dessous. Si les écoulements nasaux sont muqueux, des molécules avec des effets mucolytiques telle que la bromhexine (Flubron®, ou Quetan®) peuvent être employées. En effet, la

bromhexine est un mucorégulateur qui engendre la sécrétion des glandes séromuqueuses, entraînant un jetage abondant et un retour à des sécrétions bronchiques de consistance normale [94]. Enfin, une oxygénothérapie peut également être instaurée si l'animal est dyspnéique dans un état critique, notamment pour les chats développant une pneumonie [15 ; 77].

Figure 36 : Dispositif possible pour faire des inhalations avec une cage à induction (*D'après A.Klein*)



Lors de stomatites chroniques, le traitement passe par un détartrage régulier associé à un polissage, et des antibiotiques. Des corticostéroïdes et ou autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (la ciclosporine par exemple), peuvent également être employés. Si cela ne suffit pas, et que la stomatite résiste au traitement, une extraction partielle ou totale des dents doit alors être envisagée [28].

L'utilisation d'AINS est recommandée en cas d'hyperthermie [28]. De plus, une infection au calicivirus peut entraîner le développement d'arthrites. Un traitement antidouleur à base d'anti-inflammatoire stéroïdien est le seul utile dans ces cas-là [52 ; 103]. Une analgésie est également à mettre en place pour tout autre type de douleur (liée aux ulcères, à une dermatite, etc.) [15].

Enfin, la gestion, et la réduction du stress environnemental fait partie de la stratégie thérapeutique pour réduire le risque de résurgence pour le FHV-1 [45].

#### *iv- Fluidothérapie*

Enfin, la mise en place d'une fluidothérapie est nécessaire pour les cas graves, plutôt calicivirulents. En effet elle permet de résoudre la déshydratation, ainsi que de restaurer les équilibres électrolytiques (comme par exemple, compenser les pertes en potassium (K<sup>+</sup>), ou en

bicarbonates, dues à la salivation et à la dysorexie) et acido-basiques [30]. La voie intraveineuse est recommandée, mais il est possible d'utiliser la voie sous-cutanée si nécessaire [28].

## **2) Traitements spécifiques**

Ce sont surtout des antiviraux, visant l'herpèsvirus félin. Concernant le calicivirus, il n'existe, pour l'instant, pas de traitements spécifiques.

### *i- Analogues nucléosidiques*

Ces antiviraux sont recommandés lors de lésions oculaires contre l'herpèsvirus félin, mais ils sont inactifs contre le calicivirus [30]. Plusieurs molécules antivirales sont disponibles, sans AMM vétérinaire, utilisés dans le cadre de la cascade [77]. Ils sont employés lors de signes cliniques persistants, récurrents, et lorsque l'on est en présence de lésions cornéennes [80].

Ces molécules antivirales agissent sur le cycle de réplication virale de façon virostatique. Ils ne sont pas actifs contre les virus en état de latence, ou les virus libres. Ils n'éradiquent pas le virus, mais permettent une diminution de la réplication virale ainsi qu'une réduction des symptômes. De plus, la réponse aux traitements antiviraux est individu-dépendant [14].

Leur application est locale et nécessite une administration fréquente, toutes les 4 à 6 heures, et ce, jusqu'à une semaine après résolution des lésions oculaires, soit durant 3 semaines environ [30 ; 77 ; 80]. Ses fréquences sont basées sur les recommandations en médecine humaine [80].

On peut classer ces analogues et phosphonates de nucléosides selon leur efficacité comme suit : Trifluridine >> idoxuridine ~Ganciclovir >> cidofovir ~penciclovir > vidarabine >> acyclovir ~foscarnet [80]. Ils sont répertoriés dans le tableau 5 suivant.

Tableau 5 : Les différents anti-herpétiques (*D'après [14 ; 30 ; 80 ; 89 ; 101]*)

Molécules	Posologie	Voie d'administration	Efficacité	Innocuité	Commentaires
<b>Trifluridine</b> Virophta 1%®, ou génériques	Une goutte toutes les une à deux heures jusqu'à épithélialisation, puis une goutte toutes les 4 heures [80].	Administration topique, en solution à 1%	Molécule la plus active contre le FHV-1	Pas d'effets secondaires	Excellente pénétration cornéenne, irritante pour la conjonctive et la cornée [80].
<b>Idoxuridine</b> (Non disponible en France)	Administré 4 fois par jour au minimum [101], idéalement 1 goutte toutes les 1 à 2 h en tout début de traitement [80].	Administration oculaire solution à 0.1%, ou pommade à 0.5%.	Efficace sur les conjonctivites chroniques, contrôle réplication virale et signes cliniques	Tolérance excellente	Médicament moins coûteux et moins irritant que d'autres antiviraux, et notamment la trifluridine [80]
<b>Ganciclovir</b> Virgan®	Application fréquente : 4 à 6 fois par jour	Présentation sous forme de gel, à la dose de 1.5mg par gramme de gel, pour application locale	Bonne efficacité <i>in vitro</i> [79]	Non connue	Antiviral plus récent traitement de choix pour l'herpès-virose féline [14]
<b>Vidarabine</b> (Non disponible en France)	5 à 6 fois par jour ; idéalement toutes les 2 à 3 heures [80 ; 89].	Administration topique pommade ophtalmique à 3%	Moins efficace que d'autres molécules	Bien tolérée	Pas disponible en France.
<b>Cidofovir</b> (Non disponible en France)	Administration oculaire toutes les 12 heures	Administration topique solution à 0.5% [14 ; 77].	Bonne efficacité sur l'excrétion virale.	Bien tolérée	Plus cher que l'idoxuridine, mais application moins [101].

<b>Famciclovir</b> Famvir®, Oravir®	8 mg/kg, une fois par jour pendant 2 à 4 semaines [113].	Administration par voie systémique ou per os.	très efficace lors de lésions oculaires, rhinosinusites et dermatites induites par l'herpèsvirus [77].	Fiable	Existe sous forme de comprimés de 125 ou 500mg
---	--	---	--	--------	--

Le famciclovir réduit l'inflammation conjonctivale, l'inconfort oculaire, le larmoiement excessif. Il a une action superficielle au niveau de la cornée, mais aussi dans la chambre antérieure de l'œil [82].

Le famciclovir peut être associé avec d'autres analogues nucléosidiques (la trifluridine, l'idoxuridine, l'acyclovir, ou avec l'interféron- $\omega$  recombinant félin, ou la L-Lysine) [82].

Enfin, l'**acyclovir** n'est pas recommandé car toxique par voie systémique, et les concentrations nécessaires à son action ne sont pas atteintes par voie topique [14 ; 80]. De même, la **ribavirine** et le **valacyclovir** sont à proscrire à cause de leur forte toxicité dans l'espèce féline. Le **foscarnet** est inefficace et également toxique chez le chat, il ne doit donc pas être inclus en protocole de traitement [14 ; 30].

Pour conclure, l'emploi de ces molécules, malgré leur utilisation encore peu répandue, n'est pas à négliger compte-tenu des bienfaits constatés. Se pose néanmoins le problème de l'observance du traitement du fait de la nécessité d'une application fréquente, pour la majorité de ces molécules [80]. L'utilisation du famciclovir peut palier à ce problème.

## *ii- L-Lysine*

La L-Lysine est un complément alimentaire supposé aider à la réduction de la charge virale des chats infectés FHV-1 [14]. L'innocuité du traitement est prouvée, et le prix est abordable. Il existe sous plusieurs formes : gélules (Herpelysine®, de MD Labo), en pate (Enisyl-F®, de Vetoquinol), ou friandises (Lysine TVM®, de TVM).

Les recommandations actuelles pour le traitement de la lysine sont une administration à la dose de 250 mg, une fois par jour pour le chaton, et de 400 à 500 mg, par voie orale, une ou deux

fois par jour, pour le chat adulte [11 ; 14]. Cependant, pour obtenir un bénéfice, il faut que l'administration se fasse avec le moins de stress possible, celui-ci pouvant provoquer l'effet contraire et réactiver la réplication virale de l'herpès. Sa prescription se fait donc au cas par cas, toujours en complément du traitement habituel.

### *iii- Les Interférons*

L'interféron oméga recombinant félin (Virbagen®) a montré qu'il pouvait inhiber *in vitro* la réplication du calicivirus et de l'herpèsvirus, mais son efficacité est controversée *in vivo*. [15 ; 77]. Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de ces virus, néanmoins, quelques études font état de son utilisation chez l'animal. Une étude de 2012, menée sur des chats vivant en refuge, a montré un bénéfice du rFeIFN- $\omega$  sur les chats co-infectés par un rétrovirus et le FHV-1 et le calicivirus, en réduisant l'excrétion virale [43]. Par voie oculaire, on instille 50 000 UI dans chaque œil, 5 fois par jour pendant 10 jours, lors d'une infection au FHV-1 [30]. Pour traiter les herpèsviroses par voie systémique, les doses de Virbagen® à administrer sont les suivantes : 1 Million UI/kg en injection sous-cutanée, comme dans le protocole recommandé, ou 50 000 à 100 000 UI /jours PO [30].

D'autre part, lors de stomatites chroniques sur le calicivirus, l'administration intra-lésionnelle de 0.1MU de rFeIFN- $\omega$  sur la muqueuse buccale apporterait une amélioration des signes cliniques et de la douleur [54].

Enfin, dans les foyers d'infection au calicivirus systémique virulent, il a été rapporté, de manière anecdotique, une amélioration clinique sur des chats traité avec des interférons par voie orale, sans précision sur la dose administrée [58]. Cependant, les études cliniques contrôlées n'ont pas été publiées [28].

L'interféron humain recombinant  $\alpha$  (Roféron®) pourrait également améliorer l'état des chats infectés par le calicivirus, et/ou l'herpèsvirus félin. Il permettrait de prévenir une exposition précoce au FHV-1 chez le chaton, mais contrôlerait aussi les signes cliniques lors de rhinite chronique [89]. Il s'utilise à faible dose, de 5 à 25 U par jour et par chat, Per os [80].

L'interféron s'administre dans le cadre d'une thérapie curative ; un traitement préventif topique et par voie orale combinée avant une infection expérimentale par le FHV ne présente pas de bénéfice [96].

#### *iv- Autres immunomodulateurs*

Les anti-inflammatoires stéroïdiens engendrent un risque de résurgence du virus par immunosuppression, surtout si ce sont des corticoïdes, employés par voie systémique [45 ; 89]. Les corticoïdes ophtalmiques, quant à eux, prédisposent aux kératites ulcéraives, et sont à proscrire en cas d'ulcères [89]. Ceux administrés par voie systémique sont néanmoins utiles dans le cadre du traitement de la calicivirose systémique virulente [28 ; 77].

L'utilisation de cyclosporine, en association avec une thérapie antivirale a été préconisée en cas d'herpèsvirose. Cependant cet immunosuppresseur engendre un risque accru de résurgence virale, tout comme les corticoïdes [45].

La supplémentation orale avec *Enterococcus faecium SF68* sur des chats présentant des signes cliniques dus à une infection chronique au FHV-1 permettrait de réduire les signes cliniques [68 ; 77]. En effet, *Enterococcus faecium SF68* est un probiotique, sensé stimuler le système immunitaire, lorsqu'il est utilisé comme complément alimentaire. L'innocuité de la supplémentation avec ce probiotique est prouvée dans l'espèce féline. Peu de données existent à ce jour pour évaluer réellement son efficacité. Il existe une spécialité vétérinaire avec une AMM pour les chats : le fortiflora®, Purina, qui se présente sous forme de complément alimentaire [68].

### **3) Pronostic**

Le pronostic est généralement favorable. S'il n'y a pas de surinfection bactérienne, une rémission peut survenir en 7 à 10 jours. Il est nécessaire de bien suivre le patient, qui est susceptible de développer une pneumonie interstitielle ou des surinfections bactériennes. En effet, le pronostic est bien plus sombre dans ces cas-là [102].

Les chats infectés par le calicivirus resteront infectés persistants pour de longues périodes. Même s'ils n'ont plus de symptômes, ils continueront d'excréter le virus dans les sécrétions buccales [102]. De même, l'herpèsvirus rentre en latence dans les ganglions nerveux et des risques de résurgence sont possibles tout au long de la vie du chat.

## **VI- TRAITEMENT DU POXVIRUS**

Le traitement est uniquement symptomatique et consiste en l'application d'un antiseptique sur les lésions dermatologiques. A cela, une antibiothérapie peut être ajoutée afin de prévenir ou traiter une surinfection bactérienne secondaire. Une collerette peut être également mise, selon l'emplacement des lésions et l'intensité du prurit. Dans des cas extrêmes, une chirurgie des lésions est nécessaire.

Les immunosuppresseurs, comme les corticostéroïdes, sont, quant à eux, formellement contre-indiqués car ils induisent une immunodépression pouvant être fatale [121].

Néanmoins, le pronostic est favorable en règle générale, avec une rémission dans les trois semaines. La guérison peut également être spontanée en un à deux mois. Par contre, lors d'infections concomitantes au Poxvirus, le pronostic s'assombrit (co-infection FIV ou FeLV par exemple), avec une évolution parfois vers des problèmes respiratoires graves pouvant être mortels [53 ; 121].

# CONCLUSION

Les principales infections virales félines : l'immunodéficience féline, la leucose féline, la panleucopénie infectieuse féline, la péritonite infectieuse féline, le coryza, et l'infection par poxvirus, sont fréquentes, notamment chez les jeunes animaux. L'atteinte peut être sévère, voire létale, dans certains cas (FIV, FeLV, PIF, typhus). Certains virus engendrent des maladies aiguës comme le coronavirus à l'origine de la PIF, ou le parvovirus avec la panleucopénie infectieuse féline. D'autres induisent des maladies chroniques ; des latences et des résurgences sont également possibles tout au long de la vie du chat, comme avec l'herpèsvirus. La persistance dans l'environnement de certains virus est longue, c'est le cas du parvovirus ou du calicivirus, qui peuvent persister jusqu'à plusieurs mois. Ces divergences imposent de mettre en place des protocoles thérapeutiques très ciblés. Le traitement doit être adapté à chaque chat et au propriétaire. Les principaux facteurs à prendre en compte, outre l'agent étiologique viral, sont les signes cliniques, la gravité de la maladie, la motivation du propriétaire et l'aspect financier.

Quel que soit le virus incriminé, le protocole thérapeutique doit combiner un traitement de soutien, des soins de confort, un traitement symptomatique, la mise en place d'antibiotiques, idéalement associés à des antiviraux lorsque ceux-ci sont disponibles. En effet, de nombreuses molécules antivirales existent, mais leur utilisation est restreinte en médecine vétérinaire féline, du fait de leur toxicité, du manque de données sur leur innocuité et leur efficacité, et de leur coût encore élevé. Certaines viroses, comme la PIF, n'ont, par conséquent, toujours pas de traitement spécifique. Certaines répondent bien à un traitement symptomatique seul, comme dans le cas d'une infection par poxvirus ; tandis que pour d'autres, comme les rétroviroses et les herpèsviroses, l'administration de molécules antivirales permet de réduire les signes cliniques et la réplication virale. Dans le cas des rétroviroses, les recherches en médecine humaine profitent à la médecine vétérinaire et vice-versa, le FIV étant un excellent modèle pour le HIV. Des avancées futures sont donc à prévoir. Il faut espérer que l'éventail de traitements disponibles s'élargisse grâce aux nombreuses recherches effectuées dans ce domaine.



# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Addie D. Le traitement de la PIF. *Site web sur la péritonite infectieuse féline et le coronavirus*. [En ligne], (mise à jour le 1<sup>er</sup> février 2006) [<http://www.dr-addie.com/French/treatmentfr.htm>] (consulté le 23 avril 2013)
- [2] Ammendolia M.G, Pietrantoni A, Tinari A, Valenti P, Fabiana Superti F. Bovine lactoferrin inhibits echovirus endocytic pathway by interacting with viral structural polypeptides. *Antivir. Res.*, 2007, **73**, 151-160
- [3] Arai M, Earl D.D, Yamamoto J.K. Is AZT/3TC therapy effective against FIV infection or immunopathogenesis ?. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2002, **85**, 189-204
- [4] Barr M.C. Feline Immunodeficiency Virus. *In*: Barr S.C, Bowman D.D (Editors). *Canine and feline infectious diseases and parasitology*. Ames (USA), Blackwell Publishing, 2006, 213-217
- [5] Barr M.C. Feline Leukemia Virus Infection. *In*: Barr S.C, Bowman D.D (Editors). *Canine and feline infectious diseases and parasitology*. Ames (USA), Blackwell Publishing, 2006, 227-231
- [6] Bertalogni S. Traitements antiviraux, (Virologie féline : actualités.) *Dépêche Tech. Vét.* , 2008, n°111, 27-31
- [7] Bertalogni S. Les traitements antiviraux lors d'affection virale chez le chat. *Point Vét.*, 2010, **41** (N°spécial : Infectiologie féline. Actualités) 126-132
- [8] Biron K.K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antivir. Res.*, 2006, **71**, 154-163
- [9] Bisset L.R, Lutz H, Böni J, Hofmann-Lehmann R, Lüthy R, Schüpbach J. Combined effect of Zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antivir. Res.*, 2002, **53**, 35-45
- [10] Park SJ, Kim EY, Noh W, Park, HM, Oh YH, Lee SH *et al.* Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of 5-aminovalerate and glutarate as C5 platform chemicals. *Metab. Eng.*, 2103, **16**, 42-47

- [11] Caney S. Antiviral therapy in cats: current rationale and recommendations. *Compan. Anim. Pract*, 2005, **27**, 454-457
- [12] Chabanne L, Aragon-Jongh A, Ponce F. Le chat FeLV positif en phase symptomatique. *Point Vét.*, 2003, **34**(236), 8-11
- [13] Chahory S. Les ulcères cornéens chez les carnivores domestiques. (Power point de cours), Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique d'Ophtalmologie, 2012.
- [14] Cohen, S.G.E. Formes oculaires de l'Herpes Virose Feline. Thèse Méd.Vét, Toulouse, 2008, n°64
- [15] Cohn L.A, Feline Respiratory Disease Complex. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2011, **41**, 1273-1289
- [16] D'Cruz O.J, Uckun F.M. Mucosal safety of PHI-433 and stampidine as a combination microbicide to prevent genital transmission of HIV-1. *Fertil. Steril.*, 2007, **88**(4 Suppl.), 1197-1206
- [17] Davis J.L, Papich M.G, Hetm.C. Antifungal and antiviral drugs, *In* : Riviere J.E, Papich M.G. (Editors). *Veterinary Pharmacology & Therapeutics. 9th ed.* Ames (USA), Wiley-Blackwell, 2009, 1034-1049
- [18] Decaro N, Carmichael L.E, Buonavoglia C. Viral Reproductive Pathogens of Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2012, **42**, 583-598
- [19] De Clercq E, Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antivir. Res.*, 2002, **55**, 1-13
- [20] De Clercq E. Milestones in the discovery of antiviral agents : nucleosides and nucleotides. *Acta Pharm. Sin.*, 2012, **2**, 535-548
- [21] De Mari K, Maynard L, Sanquer A, Lebreux B, Eun H-M. Therapeutic Effects of Recombinant Feline Interferon- $\omega$  on Feline Leukemia Virus (FeLV)-Infected and FeLV/Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-Coinfected Symptomatic Cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004, **18**, 477-482
- [22] Desenclos M.C. Utilisation des immunostimulants chez le chien et le chat : synthèse en vue de l'élaboration d'un index thérapeutique, Thèse Méd. Vét., Lyon, 2010, n°40, p211

- [23] Doménech A, Mirò G, Collado V.M, Ballesteros N, Sanjosé L, Ecolar E, *et al.* Use of recombinant interferon omega in feline retrovirosis : From theory to practice. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2011, **143**, 301-306
- [24] Donzel E. Uvéites. (Power point de cours), Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique d'Ophthalmologie, 2012.
- [25] Dunham S.P, Graham E. Retroviral Infections of Small Animals. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2008, **38**, 879-901
- [26] Endostim, immunostimulant immunorégulateur naturel, *Site du laboratoire Demeter*, [en ligne], 2011 [<http://labo-demeter.com/shop/fr/endostim-immunostimulant-immuno-regulateur-chien-et-chat/22-e.html>] (consulté le 13 avril 2013)
- [27] Enysil-F, Vetoquinol, *site internet du laboratoire vétoquinol* [en ligne], [<http://www.vetoquinol.ca/fr/index.asp?page=145>] (consulté le 13 avril 2013)
- [28] Feline calicivirus infection Guideline. *European Advisory Board on Cat Diseases ABCD* [en ligne], (2012 edition) [[http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines\\_pdf/1201-FCV\\_Guideline.pdf](http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines_pdf/1201-FCV_Guideline.pdf)] (consulté le 08 octobre 2012)
- [29] Feline Cowpox Virus infection Guideline, *European Advisory Board on Cat Diseases ABCD* [en ligne]. (2012 edition) [<http://abcd-vets.org/guidelines/Pages/EN-Feline-Cowpox-virus-infection.aspx>] (consulté le 08 octobre 2012)
- [30] Feline Herpesvirus Infection Guideline, *European Advisory Board on Cat Diseases ABCD* [en ligne]. (2012 edition) [[http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines\\_pdf/1201-FhV\\_Guideline.pdf](http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines_pdf/1201-FhV_Guideline.pdf)] (consulté le 08 octobre 2012)
- [31] Feline Immunodeficiency Guideline, *European Advisory Board on Cat Diseases ABCD* [en ligne], (2012 edition) [[http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines\\_pdf/1201-FIV\\_Guideline.pdf](http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines_pdf/1201-FIV_Guideline.pdf)] (consulté le 01 octobre 2012)
- [32] Feline Infectious Peritonitis Guideline, *European Advisory Board on Cat Diseases ABCD* [en ligne], 2012, [[http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines\\_pdf/1201-FIP\\_Guideline.pdf](http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines_pdf/1201-FIP_Guideline.pdf)] (consulté le 20 mars 2013)

- [33] Feline Leukaemia Guideline, *European Advisory Board on Cat Diseases ABCD* [en ligne], 2012, [[http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines\\_pdf/1201-FeLV\\_Guideline.pdf](http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines_pdf/1201-FeLV_Guideline.pdf)] (consulté le 01 octobre 2012)
- [34] Feline Panleukopenia Infection Guideline, *European Advisory Board on Cat Diseases ABCD* [en ligne], (2012 edition) [[http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines\\_pdf/1201-FPV\\_Guideline.pdf](http://abcd-vets.org/guidelines/guidelines_pdf/1201-FPV_Guideline.pdf)] (consulté le 25 septembre 2012)
- [35] Feline Leukemia Support, Information on Treatments that may help FeLV+ Cats, *site d'informations sur la leucose féline* [en-ligne], 1997, [[www.felineleukemia.org](http://www.felineleukemia.org)] (consulté le 04 décembre 2012)
- [36] Field HJ, Biswas S, Mohammad I.I. Herpesvirus latency and therapy : From a veterinary perspective. *Antivir. Res.*, 2006, **71**, 127-133
- [37] Florence, A. Applications thérapeutiques de l'interféron oméga recombinant félin chez le chien et le chat. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2005, n°22
- [38] Fritz-French C, William Tyor W. Interferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) neurotoxicity. *Cytokine Growth Fact. Rev.*, 2012, **23**, 7-14
- [39] Gaskell R.M, Bennet M. Major Feline Infectious Disease, Poxvirus, *In: Feline and Canine Infectious Diseases* [en ligne]. *Blackwell Science*, 1996, [<http://www.provet.co.uk/infectiousdiseases/>] (consulté le 04 septembre 2012)
- [40] Gaskell R.M, Bennet M. Major Feline Infectious Disease, Parapoxvirus, *In: Feline and Canine Infectious Diseases* [en ligne]. *Blackwell Science*, 1996, [<http://www.provet.co.uk/infectiousdiseases/5a7b80f.htm>] (consulté le 04 septembre 2012)
- [41] Gelatt K.N. Clinical Pharmacology and Therapeutic. Volume I, *In: Veterinary Ophthalmology. 4th ed.* Philadelphia; London, Blackwell Scientific Publishing, 2007, 294-296
- [42] Gelatt K.N. Feline Ophthalmology. Volume II, *In: Veterinary Ophthalmology. 4th ed.* Philadelphia, Blackwell Scientific Publishing, 2007, 1102-1113

- [43] Gil S, Leal R.O, Duarte A, McGahie D, Sepulveda N, Siborro I, Cravo J, Cartaxeiro C, Tavares L.M. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. *Res. Vet. Sci.*, 2012, (In press)
- [44] Gingerich D.A. Lymphocyte T-Cell Immunomodulator (LTCl) : Review of the Immunopharmacology of a New Veterinary Biologic. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.*, 2008, **6**, 61-68
- [45] Gould D. Feline Herpesvirus-1 : Ocular manifestations, diagnosis and treatment options. *J. Feline Med. Surg.*, 2011, **13**, 333-346
- [46] Hartmann K. Antiviral and Immunomodulatory chemotherapy. In: Greene CE (Editor). *Infectious diseases of the dog and cat, 4th ed.* Philadelphia, WB Saunders, 2006, 10-24.
- [47] Hartmann K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2011, **143**, 190-201
- [48] Hartmann K. Feline Infectious Peritonitis. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2005, **35**, 39-79
- [49] Hartmann K. Feline leukemia virus infection. In: Greene CE (Editor), *Infectious diseases of the dog and cat, 4th ed.* Philadelphia, WB Saunders Compagny, 2006, 108-135.
- [50] Hartmann K, Ritz S. Treatment of cats with Feline Infectious Peritonitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2008, **123**, 172-175
- [51] Hartmann K, Stengel K.C, Klein D, Egberink H, Balzarini J. Efficacy and Adverse Effects of the Antiviral Compound Plerixafor in Feline Immunodeficiency Virus-Infected Cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2012, **26**, 483-490
- [52] Hébert T, Bulliot C. Polyarthrite Infectieuse, Dictionnaire des pathologies, In : *Guide pratique de médecine internet chien, chat et NAC, 3<sup>ème</sup> éd.*, Paris, Med'Com. 2010, 227
- [53] Hébert T, Bulliot C. Poxvirose Féline, Dictionnaire des pathologies, In : *Guide pratique de médecine internet chien, chat et NAC, 3<sup>ème</sup> éd.*, Paris, Med'Com. 2010, 231-232
- [54] Hennet P.R, AL Camy G, McGahie D.M, Albouy M.V. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis : a

randomised, multicentre, controlled, double-blinding study in 39 cats. *J. Feline Med. Surg.*, 2011, **13**, 577-587

[55] Herpelysine, *Site du laboratoire MP Labo*, [<http://www.mplabo.eu/catalogue/aliments-complementaires/herpelysine>], (17 décembre 2012)

[56] Hofmann-Lehmann R, Tandon R, Boretta FS, Meli ML, Willi B, Cattori V, *et al.* Reassessment of feline leukaemia virus (FeLV) vaccines with novel sensitive molecular assays, *Vaccine*, 2006, **24**, 1087–1094

[57] Huitron-Resendiz S, de Rozières S, Sanchez-Alavez M, *et al.* Resolution and Prevention of Feline Immunodeficiency Virus-Induced Neurological Deficits by Treatment with the Protease Inhibitor TL-3. *J. Virol.*, 2004, **78**(9), 4525–4532

[58] Hurley K, Sykes J: Update on feline calicivirus: new trends, *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2003, **33**, 759- 772

[59] Hussein I.T.M. , Menashy R.V. , Field H.J. . Penciclovir is a potent inhibitor of feline herpesvirus-1 with susceptibility determined at the level of virus-encoded thymidine kinase. *Antivir. Res.*, 2008, **78** , 268-274

[60] Ishida T, Shibani A, Tanaka S, Uchida K, Mochizuki M. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.*, 2004, **6**, 107-109

[61] Jacobson O, Weiss I.D, Szajek L, Farber J.M, Kiesewetter D.O. <sup>64</sup>Cu-AMD3100 – A novel imaging agent for targeting chemokine receptor CXCR4, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2009, **17**, 1486-1493

[62] Jenssen H, Hancock R.E.W. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie*, 2009, **91**, 19-29

[63] Kolenda-Roberts H.M, Kuhnt L.A, Jennings R.N, Mergia A, Gengozian N, Johnson C.M. Immunopathogenesis of feline immunodeficiency virus infection in the fetal and neonatal cat. *Front Biosci.*, 2008, **12**, 3668-3682

- [64] Korvasová Z, *et al.* Antiviral effect of HPMPC (Cidofovir®), entrapped in cationic liposomes : In vitro study on MDBK cell and BHV-1 virus. *J. Control Rel.*, 2012, **160**, 330-338
- [65] Kosel M, Bilkei-Gorzo A, Zawatzky R, Zimmer A, Schlaepfer T.E. Pegylated human interferon alpha 2a does not induce depression-associated changes in mice. *Psychiat. Res.*, 2011, **185**, 243-247
- [66] Lamm C.G, Rezabek G.B. Parvovirus Infection in Domestic Companion Animals. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2008, **38**, 837-850
- [67] La plante Aloé Vera, la plante aux mille et une vertus naturelles. *Site sur la plante Aloé vera* [en ligne], 2011 [<http://aloevera-pulpe.wifeo.com/la-plante.php>] (consulté le 02 février 2013)
- [68] Lappin M.R, Veir J.K, Satyaraj E, Czarnecki-Maulden G. Pilot study to evaluate the effect of oral supplementation of *Enterococcus faecium* SF68 on cats with latent feline herpesvirus 1. *J. Feline Med. Surg.*, 2009, **11**, 650-654
- [69] Lecollinet S, Richardson J. Vaccination against the feline immunodeficiency virus : the road not taken. *Comp. Immunol. Microbiol. Inf. Dis.*, 2008, **31**, 167-190
- [70] Lee J.K, Lee M.K, Yun Y.P, Kim J.S, Kim K, Han S.S, Lee C.K. Acemannan purified from Aloe Vera induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells. *Int. Immunopharmacol.*, 2001, **1**, 1275-1284
- [71] Legendre A.M, Bartges J.W. Effect of polyprenyl Immunostimulant on the survival times of tree cats with the dry form of feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.*, 2009, **11**, 624-626
- [72] Le Poder S. Peritonite Infectieuse Feline. *EMC-Vét.*, 2005, **2**, 169-178
- [73] Levy J.K. FeLV and non-neoplastic FeLV related disease. *In* : Ettinger SJ, Feldmann EC, (Editors), *Textbook of veterinary internal medicine*, 6th ed., Philadelphia, WB Saunders, 2000, 424-432
- [74] Levy J.K, Other Diseases, Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus. *In* : Miller L, Hurley K (Editors). *Infectious Disease management in animal shelters*. Ames (USA), Wiley-Blackwell, 2009, 307-317

- [75] Levy J, Crawford C, Hartmann K, Hoffmann-Lehmann R, Little S, Sundahl E, Thayer V, 2008 Feline Retrovirus Management Guidelines. *Feline Focus. Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 2009, **31**, 264-273
- [76] Levy D.E, Marie I.J, Durbin J.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection. *Curr. Opin. Virol.*, 2011, **1**, 476-486
- [77] Little S.E, Kennedy M. Infectious Disease, Viral Disease, *In*: Little SE (Editor). *The Cat. Clinical medicine and management*. Saint Louis, Elsevier Saunders. 2012, 1029-1070
- [78] Lysine TVM, la bonne réplique. Laboratoire TVM, *site internet du laboratoire TVM* [en ligne], Mise à jour le [http://www.tvn.fr/asv/lysine/lysine\_tvm.pdf] (consulté le 13 avril 2013)
- [79] Maggs D.J. Antiviral Therapy for Feline Herpesvirus Infections. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2010, **40**, 1055-1062
- [80] Maggs D.J. Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Feline Herpesvirus Type 1. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 2005, **20**, 94-101
- [81] Maggs D.J, et al. Effects of dietary lysine supplementation in cats with enzootic upper respiratory disease. *J. Feline Med. Surg.*, 2007, **9**, 97-108
- [82] Malik R, Lessels N.S, Webb S, Meek M, Graham P.G, Vital C, Norris J.M, Power H. Treatment of feline herpesvirus-1 associated disease in cats with famciclovir and related drugs. *J. Feline Med. Surg*, 2009, **11**, 40-48
- [83] McCaw DL, Boon GD, Jergens AE, Kern MR, Bowles MH, Johnson JC. Immunomodulation therapy for feline leukemia virus infection, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2001, **37**, 356-363
- [84] Meyer D. Méthode de dépistage et de diagnostic de la leucose féline. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2008, n°40
- [85] Mohammadi H, Bienzle D. Pharmacological Inhibition of Feline Immunodeficiency Virus (FIV). *Viruses*, 2012, **4**, 708-724
- [86] Mullin C.H, Other Diseases, Feline infectious Peritonitis. *In* : Miller L, Hurley K (Editors). *Infectious Disease management in animal shelters*. Ames (USA), Wiley-Blackwell, 2009, 319-330

- [87] Nasisse MP, Dorman DC, Jamison KC, et al. Effects of valacyclovir in cats infected with herpesvirus 1, *Am. J. Vet. Res.*, 1997, **58**, 1141-1144
- [88] Shen W, Kim JS, Kish PE, Zhang J, Mitchell S, Gentry BG, Breitenbach JM *et al.* Design and synthesis of vidarabine prodrugs as antiviral agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 792–796
- [89] Norsworthy G.D. Feline Rhinotracheitis Virus Infection. In: Barr S.C, Bowman D.D (Editors). *Canine and feline infectious diseases and parasitology*. Ames (USA), Blackwell Publishing, 2006, 243-251
- [90] Paltrinieri S, Crippa A, Comerio T, Angioletti A, Roccabianca P. Evaluation of inflammation and immunity in cats with spontaneous parvovirus infection : Consequences of recombinant feline interferon- $\omega$  administration. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2007, **118**, 68-74
- [91] Pastel J.R, Heldens J.G.M, Bakonyi T, Rusvaic M. Review Important mammalian veterinary viral immunodiseases and their control. *Vaccine*, 2012, **30**, 1767-1781
- [92] Pedersen N.C. A review of feline infectious peritonitis virus infection : 1963-2008. *J. Feline Med. Surg.*, 2009, **11**, 225-258.
- [93] Pesteanu-Somogyi L.D, Radzai C, Pressler B.M. Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *J. Feline Med. Surg.*, 2006, **8**, 1-5
- [94] Petit S, Richard N, Médard F.H, *et al.* *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale (DMV)*, 17ème éd., Rueil-Malmaison, Éditions Le Point Vétérinaire, 2012, 2304p
- [95] Piotrowska D.G, Jan Balzarini J, *et al.* Design, synthesis, antiviral and cytostatic evaluation of novel isoxazolidine nucleotide analogues with a 1,2,3-triazole linker. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **47**, 501-509
- [96] Plumb D.C. *Plumb's Veterinary drug handbook*. 6th ed. Ames (USA), Blackwell Publishing, 2008, 1120p

- [97] Polas PJ, Swenson CL, Sams R, Cheney CM, Hayes KA, Tarr MJ, *et al.* In vitro and In vivo Evidence that the Antiviral Activity of 2',3'-Dideoxycytidine Is Target Cell Dependant in a Feline Retrovirus Animal Model, *Antimicrob. Agents Ch.*, 1990, **34**, 1414-1421
- [98] Rando R.F, Nguyen-Ba N. Development of novel nucleoside analogues for use against drug resistant strains of HIV-1. *Reviews, therapeutic focus*, 2000, **5**, 465-476
- [99] 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. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007, **21**, 1193-1197
- [100] Robert-Tissot C, *et al.* Induction of a systemic antiviral state in vivo in the domestic cat with a class A CpG oligonucleotide. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2012, **150**, 1-9
- [101] Scarlett J.M, Respiratory Diseases, Feline Upper Respiratory Disease. *In* : Miller L, Hurley K (Editors). *Infectious Disease management in animal shelters*. Ames (USA), Wiley-Blackwell, 2009, 125-146
- [102] Scott F.W. Feline Calicivirus Infection. *In*: Barr S.C, Bowman D.D (Editors). *Canine and feline infectious diseases and parasitology*. Ames (USA), Blackwell Publishing, 2006, 207-212
- [103] Scott F.W. Feline Infectious Peritonitis. *In*: Barr S.C, Bowman D.D (Editors). *Canine and feline infectious diseases and parasitology*. Ames (USA), Blackwell Publishing, 2006, 219-225
- [104] Scott F.W. Feline Panleukopenia. *In*: Barr S.C, Bowman D.D (Editors). *Canine and feline infectious diseases and parasitology*. Ames (USA), Blackwell Publishing, 2006, 237-241
- [105] Schenkel F, Rudaz S, Daali Y, Kondo Oestreicher M, Veuthey J.L, Dayer P. Development and validation of a new reversed-phase ion pairing liquid chromatographic method with fluorescence detection for penciclovir analysis in plasma and aqueous humor. *J. Chromatogr.*, 2005, **826**, 1-7
- [106] Siméon L.A, Mercier P, Mazière P, Bongrain G. Panleucopénie féline aiguë : à propos d'un cas traité avec succès par l'interféron- $\omega$ . *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 2009, **44**, 125-131
- [107] Shukla A.K, Pinard C.L. Feline Uveitis. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 2012, **34**(9), E1-E9

- [108] Slack J.M, Stiles J, Leutenegger C.M, Moore G.E, Pogradichniy R.M. Effects of topical ocular administration high doses of human recombinant interferon alpha-2b and feline recombinant interferon omega on naturally occurring viral keratoconjunctivitis in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 2013, **74**, 281-289
- [109] Soyer C, Doliger S. *Vademecum de cancérologie vétérinaire*. Paris, Editions Med'Com, 2011, 319p
- [110] Strehl C, Buttgereit F. Optimized glucocorticoid therapy : teaching old drugs new tricks. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2013, (In press)
- [111] Thacker E.L. Immunomodulators, Immunostimulants and Immunotherapies. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2010, **40**, 473-483
- [112] Thiry E. Maladies Virales du Chat. In: *Virologie clinique du chien et du chat. (Collection Virologie clinique)*. Maisons-Alfort, Éditions Le Point vétérinaire, 2002, 89-180
- [113] Thomasy A.M, Covert J.C, Stanley S.D, Maggs D.J. Pharmacokinetics of famciclovir and penciclovir in tears following oral administration of famciclovir to cats : a pilot study. *Vet. Ophthalmol.*, 2012, **15**, 299-306
- [114] Tuzio H, Gastro intestinal Diseases, Feline Panleukopenia. In : Miller L, Hurley K (Editors). *Infectious Disease management in animal shelters*. Ames (USA), Wiley-Blackwell, 2009, 183-196
- [115] Uckun F.M, Chen C.L, Samuel P, Pendergrass S, Venkatachalam T.K, Waurzyniak B, Qazi S. In Vivo Antiretroviral Activity of Stampidine in Chronically Feline Immunodeficiency Virus-Infected Cats. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, **47**, 1233–1240
- [116] Van Der Meulen K, Carré B, Croubels S, Nauwynck H. In vitro comparaison of antiviral drugs against feline herpesvirus I. *BMC Vet. Res.*, 2006, **2**, 13
- [117] Veir J.K, Lappin M.R, Dow S.W. Evaluation of a novel immunotherapy for treatment of chronic rhinitis in cats. *J. Feline Med. Surg.*, 2006, **8**, 400-411

- [118] Webb C.B, Lehman T.L, McCord K.W. Effects of an oral superoxide dismutase enzyme supplementation on indices of oxidative stress, proviral load, and CD4 :CD8 ratios in asymptomatic FIV-infected cats. *J. Feline Med. Surg.*, 2008, **10**, 423-430
- [119] Willet B.J, Hosie M.J. Feline leukaemia virus : Half a century since its discovery. *Vet. J.*, 2012 (In press)
- [120] Williams D.L, Robinson J.C, Lay E, Field H. Efficacy of topical aciclovir for the treatment of feline herpetic keratitis : results of a prospective clinical trial and data from *in vitro* investigations. *Vet. Rec.*, 2005, **157**, 254-257
- [121] Woods J.P. Pox Virus Infection. *In*: Barr S.C, Bowman D.D (Editors). *Canine and feline infectious diseases and parasitology*. Ames (USA), Blackwell Publishing, 2006, 401-403
- [122] Yamamoto J.K, Sanou M.P, Abbott J.R, Coleman J.K. Feline Immunodeficiency virus Model for Designing HIV/AIDS Vaccines. *Curr. HIV Res.*, 2001, **8**, 14-25
- [123] Yates KM, Rosenberg LJ, Harris CK, Bronstad DC, King GK, Biehle GA, et al. Pilot study of the effect of acemannan in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Vet. Immun. Immunopathol.*, 1992, **35**, 177-189.
- [124] Zylexis. *Site du laboratoire Zoetis* [en-ligne], 2013, [<https://online.zoetis.com/US/EN/Products/Pages/Zylexis.aspx>] (consulté le 30 avril 2013)

# **APPROCHES THÉRAPEUTIQUES DES PRINCIPALES VIROSES FÉLINES**

**NOM et Prénom :** KLEIN Alexia

## **Résumé**

De nombreux virus peuvent affecter les chats. Les rétroviroses, comprenant l'immunodéficience féline et la leucose féline, la panleucopénie infectieuse féline, la péritonite infectieuse féline, le coryza, sont fréquentes. Plus rarement, une infection par poxvirus est possible. Les lieux à forte densité de chats (refuge, élevage) prédisposent aux infections virales. L'atteinte peut être sévère, voire létale. Il est important pour le clinicien de savoir prévenir, diagnostiquer et traiter ces maladies. Cette thèse est une revue bibliographique faisant le point sur les connaissances actuelles sur les thérapeutiques des viroses félines, leur efficacité, leur innocuité, et leur spécificité. Des mesures médicales symptomatiques et de soutien doivent être systématiquement mises en place ; il est essentiel de combattre les surinfections. Des traitements antiviraux spécifiques utilisés en médecine humaine, pour traiter l'infection au VIH, et aux herpèsvirus humains, peuvent également être utilisés, avec plus ou moins d'efficacité. Leur coût est toutefois élevé, et, chez le chat, l'observance peut être difficile. Néanmoins, si le propriétaire parvient à suivre toutes les recommandations du vétérinaire et que la prise en charge est précoce, certaines viroses répondent bien au traitement spécifique instauré. Le vétérinaire dispose donc d'un arsenal thérapeutique offrant des perspectives intéressantes et encourageantes. Toutefois, il n'existe encore aucun traitement capable d'enrayer durablement l'infection par les rétrovirus, ni par les herpèsvirus. De plus, certaines maladies virales félines n'ont pas de traitements antiviraux spécifiques. Des études cliniques supplémentaires s'avèrent nécessaires afin d'optimiser les moyens de traitement aujourd'hui disponibles.

## **Mots clés**

**VIROSE / THÉRAPIE ANTIVIRALE / INTERFÉRON / FIV / FeLV / CORYZA /  
HERPÈSVIRUS / CALICIVIRUS/ PIF / TYPHUS / POXVIRUS / CARNIVORE / CHAT**

## **Jury :**

Président : Pr.

Directeur : Dr. Sophie Le Poder

Assesseur: Dr. Sabine Chahory



# **THERAPEUTIC APPROACHES OF THE MAIN FELINE VIRUS DISEASES**

**SURNAME: KLEIN**

**Given name: Alexia**

## **Summary**

Many viruses can affect cats. Retrovirus infection, including feline immunodeficiency and feline leukaemia, feline panleukopenia, feline infectious peritonitis, coryza, are frequent. More rarely, a poxvirus infection is possible. Places with a high density of cats (shelter, breeding) predispose to viral infections. The damage can be severe, even lethal. It is important for the clinician to know how to prevent, diagnose and treat these diseases. This is a review of actual bibliographic data about all the treatments that can be applied to cats whose are infected by feline viruses, their efficacy, their safety and their specificity. Supportative and symptomatic measures have to be systematically established; it is essential to fight secondary infections. Antiviral therapies used in human medicine, for the HIV infection, and human herpesvirus, can also be used, with more or less efficacy. The cost is high, and, in cats, the observance of treatment can be difficult. However, if the owner is able to follow all the advices of the veterinary and the management is early, some of viral diseases can well-responded to specific treatment initiated. The veterinarian has therapeutic offering interesting encouraging outlooks for this specie. However, no prophylactic or curative treatment able to stem the infection by retroviruses or herpesviruses permanently has been discovered yet. Moreover, some viral diseases don't have any specific antiviral drugs. Additional clinical studies are needed to optimize the means of treatments currently available.

## **Keywords**

**INFECTIOUS DISEASES / ANTIVIRAL THERAPY / INTERFERON / FIV / FeLV /  
CORYZA / HERPESVIRUS/ CALICIVIRUS/ FIP / FELINE PANLEUCOPENIA /  
POXVIRUS / CARNIVORE / CAT**

## **Jury :**

President : Pr.

Director : Dr. Sophie Le Poder

Assessor : Dr. Sabine Chahory



