



HAL
open science

Enquête sur les pratiques de traitement de la leishmaniose canine dans le sud de la France et risques d'apparition de résistances aux leishmanicides

Léa Desmarecaux

► **To cite this version:**

Léa Desmarecaux. Enquête sur les pratiques de traitement de la leishmaniose canine dans le sud de la France et risques d'apparition de résistances aux leishmanicides. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03835194

HAL Id: dumas-03835194

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03835194v1>

Submitted on 12 Jan 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 061

**ENQUÊTE SUR LES PRATIQUES DE
TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE CANINE
DANS LE SUD DE LA FRANCE ET RISQUES
D'APPARITION DE RÉSISTANCES AUX
LEISHMANICIDES
THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 14 octobre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DESMARECAUX Léa

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 061

**ENQUÊTE SUR LES PRATIQUES DE
TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE CANINE
DANS LE SUD DE LA FRANCE ET RISQUES
D'APPARITION DE RÉSISTANCES AUX
LEISHMANICIDES**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 14 octobre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DESMARECAUX Léa

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (26-01-2022)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences Stagiaire
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences Stagiaire
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Mme	DELIQUETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	AERC
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences Stagiaire
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences Stagiaire
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur

M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Martine Wallon,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon Sud,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Toute ma gratitude et mes hommages les plus respectueux.

À Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré,

De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer et de corriger ce travail,
Pour sa gentillesse, sa disponibilité, ses conseils avisés et ses corrections,
Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect et de mes plus sincères remerciements.

À Madame le Docteur Magalie Rene-Martellet,

De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le second assesseur de mon jury de thèse et de
juger ce manuscrit,
Mes sincères remerciements.



Table des matières

TABLE DES ANNEXES	11
TABLE DES FIGURES	13
TABLE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION.....	19
PARTIE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	21
1. <i>La leishmaniose canine</i>	21
1.1 Définition et importance	21
1.2 Épidémiologie	21
1.2.1 Répartition géographique	21
1.2.2 Voies de transmission.....	22
1.2.3 Influence du signalement	24
1.3 Le cycle de vie des leishmanies : une circulation inter-espèces.....	25
1.4 Pathogénie.....	26
1.5 Conséquences cliniques et histopathologiques	26
1.6 Diagnostic	31
1.6.1 Etape 1 : Suspicion d'une leishmaniose canine.....	31
1.6.2 Etape 2 : Confirmation d'une leishmaniose canine.....	33
2. <i>Pratiques de lutte de la leishmaniose canine</i>	37
2.1 Prophylaxie	37
2.1.1 Contrôle des vecteurs.....	37
2.1.2 Vaccination	38
2.1.3 Traitement des chiens infectés	39
2.1.4 L'abattage des chiens : une mesure préventive ?	40
2.2 Traitement de la leishmaniose canine	40
2.2.1 Traitements les plus couramment utilisés	40
2.2.2 Traitements de second choix	43
2.2.3 Immunothérapie.....	47
2.3 Suivi	54
3. <i>Données actuelles sur les résistances aux leishmanicides</i>	58
3.1 Résistance à l'antimoniote de méglumine	59
3.2 Résistance à l'allopurinol.....	60
3.3 Résistance à la miltéfosine et résistance croisée à l'amphotéricine B.....	61
PARTIE II : ENQUÊTE SUR LES PRATIQUES DE TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE CANINE DANS LE SUD DE LA FRANCE ET SUR LA PRISE EN CHARGE DES CAS DE RÉSISTANCES AUX LEISHMANICIDES	63
1. <i>Objectifs</i>	63
2. <i>Matériel et méthodes</i>	63
2.1 Composition de l'enquête	63
2.2 Diffusion du questionnaire	64
2.3 Analyse des données	64
3. <i>Résultats</i>	65
3.1 Réponses générales.....	65
3.1.1 Par structure	65
3.1.2 Par département	66
3.2 Profil des répondants	66
3.2.1 Tranche d'âge (question 2).....	66

3.2.2	Expérience clinique.....	67
3.2.3	Taille de la structure.....	67
3.3	Incidence de la leishmaniose.....	68
3.4	Couverture vaccinale.....	70
3.4.1	Proportion de chiens vaccinés et types de consommateurs.....	71
3.4.2	Type de vaccins utilisés.....	72
3.4.3	Protection vaccinale.....	72
3.5	Prise en charge des cas de leishmaniose canine.....	73
3.5.1	Fréquence de la mise en place d'un traitement (figure 25).....	73
3.5.2	Description du traitement.....	74
3.5.3	Description du suivi des chiens leishmaniens traités.....	77
3.6	Incidence de résistances/échecs thérapeutiques dans la leishmaniose canine.....	79
3.6.1	Nombre de cas annuels de résistance.....	79
3.6.2	Proportion de chiens résistants présentant des lésions cutanées.....	80
3.6.3	Protocole de traitement responsable de la résistance (figure 33).....	81
3.6.4	Suivi et mise en évidence de la résistance.....	81
3.7	Prise en charge des cas de résistance.....	82
3.7.1	Changement de traitement.....	82
3.7.2	Changement de suivi.....	83
3.8	Incidence de récurrences/rechutes dans la leishmaniose canine.....	85
3.8.1	Nombre de cas annuels de récurrences.....	85
3.8.2	Proportion de chiens récidivants présentant des lésions cutanées.....	86
3.8.3	Proportion des races « à risques de récurrences ».....	87
3.8.4	Protocole de traitement responsable de la récurrence.....	88
3.8.5	Suivi et mise en évidence de la récurrence.....	88
3.9	Prise en charge des cas de récurrences.....	89
3.9.1	Changement de traitement.....	89
3.9.2	Changement de suivi.....	91
4.	<i>Discussion</i>	92
4.1	Une enquête représentative ?.....	92
4.1.1	Territoire ciblé.....	92
4.1.2	Méthode d'échantillonnage.....	92
4.1.3	Représentativité des données.....	93
4.2	Biais de l'enquête.....	94
4.3	Limites de construction du questionnaire.....	94
4.4	Mise en perspective des résultats et pistes de réflexion pour les vétérinaires.....	96
4.4.1	Cas de Leishmaniose canine.....	96
4.4.2	Pratiques de traitement.....	97
4.4.3	Résistance et prise en charge.....	97
	CONCLUSION.....	99
	BIBLIOGRAPHIE.....	101
	ANNEXE.....	117

Table des annexes

ANNEXE 1 : ENQUETE.....	117
-------------------------	-----

Table des figures

FIGURE 1: CARTE DE REPARTITION DES CAS AUTOCHTONES DE LA LEISHMANIOSE CANINE EN FRANCE METROPOLITAINE	22
FIGURE 2: DISTRIBUTION DES AGES DANS UNE POPULATION DE CHIENS LEISHMANIENS AU CENTRE HOSPITALIER VETERINAIRE DE BARCELONE SUR LA PERIODE DE 1998 A 2002.....	24
FIGURE 3 : ONYCHOGRYPHOSE.....	27
FIGURE 4 : DERMATITES EXFOLIATIVES NON PRURIGINEUSES AVEC OU SANS ALOPECIE	28
FIGURE 5 : DERMATOSE ULCERATIVE	28
FIGURE 6 : DERMATITE PAPULEUSE DANS LA REGION INGUINALE	28
FIGURE 7 : LESIONS CRATEIFORMES NODULAIRES BORDANT LE MUSEAU	28
FIGURE 8 : MANIFESTATIONS OCULAIRES DE LA LEISHMANIOSE CANINE	29
FIGURE 9 : CACHEXIE MARQUEE ET ALOPECIE EXFOLIATIVE GENERALISEE	29
FIGURE 10: DIAGRAMME DE L'APPROCHE DIAGNOSTIQUE SUR DES CHIENS PRESENTANT DES SIGNES CLINIQUES ET/OU DES ANOMALIES CLINICO-BIOLOGIQUES COMPATIBLES AVEC LA LEISHMANIOSE CANINE	34
FIGURE 11 : COMPOSES D'IMMUNOTHERAPIE DISPONIBLES DANS LE CAS D'UNE INFECTION A L. INFANTUM	48
FIGURE 12 : DIAGRAMME EN SECTEURS DU TYPE DE STRUCTURES DANS LESQUELLES TRAVAILLENT LES 127 REpondANTS (QUESTION 4).....	66
FIGURE 13 : REPARTITION DES 131 REpondANTS PAR DEPARTEMENTS (QUESTION 1).....	66
FIGURE 14 : DIAGRAMME EN SECTEURS DE LA FOURCHETTE D'EXPERIENCE CLINIQUE EN ACTIVITE CANINE EN ZONE D'ENDEMICHE CHEZ 128 REpondANTS (QUESTION 3).....	67
FIGURE 15 : DIAGRAMME EN SECTEURS DE LA TAILLE DE STRUCTURES DANS LESQUELLES LES 131 REpondANTS TRAVAILLENT (QUESTION 5)	67
FIGURE 16 : DIAGRAMME DU POURCENTAGE DE REpondANTS (N=131) PAR TAILLE DE CLIENTELE CANINE (QUESTION 6).....	68
FIGURE 17 : DIAGRAMME DU POURCENTAGE DE REpondANTS (N=131) POUR CHAQUE TRANCHE DE MOYENNES DE CAS DE LEISHMANIOSE CANINE DIAGNOSTIQUES PAR AN ET PAR REpondANT (QUESTION 9)	68
FIGURE 18 : DIAGRAMME DU NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE DIAGNOSTIQUE PAR AN SELON LES DEPARTEMENTS (N=131)	69
FIGURE 19 : DIAGRAMME DE LA REPARTITION DES DONNEES DE CAS DIAGNOSTIQUES PAR REpondANT EN MOYENNE PAR AN EN FONCTION DU DEPARTEMENT.....	70
FIGURE 20 : RAISONS POUR LESQUELLES LES VETERINAIRES INTERROGES NE PROPOSENT PAS SYSTEMATIQUEMENT LA VACCINATION (QUESTION 11)	70
FIGURE 21 : DIAGRAMME DU POURCENTAGE DE CHIENS VACCINES DANS LA CLIENTELE (QUESTION 12).....	71
FIGURE 22 : DIAGRAMME DONNANT LA REPARTITION DES REpondANTS DANS LES GROUPES DE CONSOMMATEURS PAR DEPARTEMENT.....	72
FIGURE 23 : DIAGRAMME EN SECTEURS DE L'UTILISATION PAR LES REpondANTS DES VACCINS CANILEISH® ET LETIFEND® (QUESTION 13).....	72
FIGURE 24 : DIAGRAMME DU POURCENTAGE DE REpondANTS POUR CHAQUE TRANCHE DE POURCENTAGE DE CHIENS VACCINES AYANT CONTRACTE LA LEISHMANIOSE POUR LES VACCINS CANILEISH® ET LETIFEND® (QUESTIONS 14 ET 15).....	73
FIGURE 25 : DIAGRAMME EN SECTEURS DE LA FREQUENCE DE LA MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT DANS LES CAS DE LEISHMANIOSE CANINE (QUESTION 16).....	73
FIGURE 26 : DIAGRAMME DES TRAITEMENTS MIS EN PLACE EN PREMIERE INTENTION PAR LES REpondANTS (EN POURCENTAGE DE REpondANTS) CHEZ LES CHIENS LEISHMANIENS (QUESTION 17).....	74
FIGURE 27 : PROPORTIONS DE REpondANTS SUIVANT OU NON LES RECOMMANDATIONS DU LEISHVET POUR LE TRAITEMENT DES CHIENS LEISHMANIENS SELON LES DEPARTEMENTS	75

FIGURE 28 : PROPORTIONS DE REpondANTS SUIVANT EN PARTIE OU NON LES RECOMMANDATIONS DU LEISHVET POUR LE SUIVI DES CHIENS LEISHMANIENS SELON LES DEPARTEMENTS	77
FIGURE 29 : DIAGRAMME DES CAUSES D'ARRET DU TRAITEMENT LORS DU SUIVI DES CHIENS LEISHMANIENS RECENSEES CHEZ 24 REpondANTS (QUESTION 22)	78
FIGURE 30 : DIAGRAMME DE L'UTILISATION DE L'IMMUNOTHERAPIE PAR LES 130 REpondANTS (QUESTION 23)	79
FIGURE 31 : DIAGRAMME DU POURCENTAGE DE REpondANTS PAR TRANCHE DE NOMBRE DE CAS ANNUELS DE RESISTANCE RENCONTRES (QUESTION 26)	80
FIGURE 32 : DIAGRAMME EN SECTEURS DE LA PROPORTION DE CHIENS RESISTANTS PRESENTANT DES LESIONS CUTANEEES POUR LES 59 REpondANTS (QUESTION 27)	80
FIGURE 33 : DIAGRAMME DU TRAITEMENT EN PLACE MAJORITAIREMENT LORS DE LA MISE EN EVIDENCE DE LA RESISTANCE D'APRES LES 59 REpondANTS (QUESTION 28).....	81
FIGURE 34 : DIAGRAMME DU MOMENT DU SUIVI OU LES 59 REpondANTS METTENT EN EVIDENCE LES RESISTANCES EN MAJORITE (QUESTION 29).....	82
FIGURE 35 : DIAGRAMME DES PARAMETRES SUIVIS AYANT PERMIS DE METTRE EN EVIDENCE LES RESISTANCES D'APRES LES 59 REpondANTS (QUESTION 30)	82
FIGURE 36 : DIAGRAMME DU POURCENTAGE DE REpondANTS PAR TRANCHE DE NOMBRE DE CAS ANNUELS DE RECIDIVE RENCONTRES (QUESTION 38)	85
FIGURE 37 : DIAGRAMME DE LA REPARTITION DES DONNEES DE CAS DE RECIDIVES PAR REpondANT EN MOYENNE PAR AN EN FONCTION DU DEPARTEMENT.....	85
FIGURE 38 : CARTE DONNANT LA REPARTITION DU NOMBRE DE CAS ANNUELS DE RECIDIVES EN MOYENNE SELON LES VETERINAIRES INTERROGES	86
FIGURE 39 : DIAGRAMME EN SECTEURS DE LA PROPORTION DE CHIENS RESISTANTS PRESENTANT DES LESIONS CUTANEEES POUR LES 94 REpondANTS (QUESTION 39)	87
FIGURE 40 : PROPORTION DES RACES A RISQUES RENCONTREES LORS DES CAS DE RECIDIVES (QUESTION 40)	87
FIGURE 41 : DIAGRAMME DU TRAITEMENT EN PLACE MAJORITAIREMENT LORS DE LA MISE EN EVIDENCE DE LA RECIDIVE D'APRES LES 94 REpondANTS (QUESTION 41)	88
FIGURE 42 : DIAGRAMME DU MOMENT DU SUIVI OU LES 94 REpondANTS METTENT EN EVIDENCE LES RECIDIVES EN MAJORITE (QUESTION 42)	89
FIGURE 43 : DIAGRAMME DES PARAMETRES SUIVIS AYANT PERMIS DE METTRE EN EVIDENCE LES RECIDIVES D'APRES LES 94 REpondANTS (QUESTION 43).....	89
FIGURE 44 : CARTE DONNANT LA REPARTITION DU NOMBRE DE CAS ANNUELS DE LEISHMANIOSE EN MOYENNE SELON LES VETERINAIRES INTERROGES	96
FIGURE 45 : CARTE DE REPARTITION DES CAS AUTOCHTONES DE LA LEISHMANIOSE CANINE EN FRANCE METROPOLITAINE	96

Table des tableaux

TABLEAU I : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC COMMUNES POUR LA DETECTION DE L'INFECTION A L. INFANTUM CHEZ LE CHIEN	35
TABLEAU II : TESTS RAPIDES QUALITATIFS DISPONIBLES EN CLINIQUE (DONNEES OBTENUES D'APRES LES FABRICANTS) .	36
TABLEAU III : LES DIFFERENTS VACCINS ANTI-LEISHMANIENS (DONNEES OBTENUES D'APRES LES FABRICANTS).....	38
TABLEAU IV : CLASSIFICATION CLINIQUE DE LA LEISHMANIOSE CANINE (BASEE SUR LE STATUT SEROLOGIQUE, LES SIGNES CLINIQUES, LES RESULTATS DE LABORATOIRE), TYPE DE TRAITEMENT ET PRONOSTIC POUR CHAQUE STADE D'APRES LE GROUPE LEISHVET	41
TABLEAU V : TRAITEMENTS ACTUELS LES PLUS COURAMMENT UTILISES CONTRE LA LEISHMANIOSE CANINE.....	42
TABLEAU VI : TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE POUR LA LEISHMANIOSE CANINE	44
TABLEAU VII : PRISE EN CHARGE RECOMMANDEE POUR LE SUIVI DE LA LEISHMANIOSE CANINE D'APRES LE GROUPE LEISHVET	55
TABLEAU VIII : PRISE EN CHARGE RECOMMANDEE POUR LE SUIVI DE LA LEISHMANIOSE CANINE ET PRONOSTIC ASSOCIE D'APRES LE SYSTEME CLWG (POUR LES STADES C, D ET E, LE PRONOSTIC ET LE SUIVI SONT ETABLIS AVEC UN TRAITEMENT ANTILEISHMANIEN CONVENTIONNEL (ASSOCIATION ANTIMONIATE DE MEGLUMINE ET ALLOPURINOL)	56
TABLEAU IX : PROTOCOLES DE SECONDE INTENTION AUXQUELS LES REpondANTS ONT RECOURS (QUESTIONS 18 ET 19)	76
TABLEAU X : PROPORTION DE REpondANTS ASSOCIEE A CHAQUE PARAMETRE SUIVI ET LEUR FREQUENCE DE SUIVI (QUESTION 20).....	77
TABLEAU XI : NOUVEAUX TRAITEMENTS MIS EN PLACE APRES LA DECOUVERTE DE LA RESISTANCE ET REPONSES OBSERVEES (QUESTIONS 32, 33 ET 34).....	83
TABLEAU XII : NOUVEAU SUIVI MIS EN PLACE POUR 5 REpondANTS APRES DECOUVERTE DES RESISTANCES (QUESTION 36).....	84
TABLEAU XIII : NOUVEAUX TRAITEMENTS MIS EN PLACE APRES LA DECOUVERTE DE LA RECIDIVE ET REPONSES OBSERVEES (QUESTIONS 45, 46 ET 47).....	90
TABLEAU XIV : NOUVEAU SUIVI MIS EN PLACE POUR 12 REpondANTS APRES DECOUVERTE DES RECHUTES (QUESTION 49).....	91
TABLEAU XV : TABLEAU DONNANT LA COMPARAISON DES POURCENTAGES DE VETERINAIRES PAR TRANCHE D'AGE D'APRES L'ENQUETE ET L'ATLAS DEMOGRAPHIQUE	93
TABLEAU XVI : TABLEAU DONNANT LA COMPARAISON DES POURCENTAGES DE VETERINAIRES PAR TYPE DE STRUCTURE D'APRES L'ENQUETE ET L'ATLAS DEMOGRAPHIQUE	94

Liste des abréviations

ADN = Acide désoxyribonucléique

AHCC = Composés corrélés à l'hexose actif

AQP1 = Aquaglycéporine-1

ARN = Acide ribonucléique

ATP = Adénosine triphosphate

CI50 = Concentration moyenne inhibitrice demi-maximale

CIC = Complexes immuns circulants

CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée

CLWG = Canine Leishmaniasis Working Group

HTA = Hypertension artérielle systémique

IFN = Interféron

IgA = Immunoglobulines A

IgG = Immunoglobulines G

IL = Interleukines

IM = Intra-musculaire

IRC = Maladie rénale chronique

IRIS = International Renal Interest Society

IV = Intra-veineux

L. infantum = Leishmania infantum

METK = S-adenosylmethionine synthétase

NFS = Numération formule sanguine

NO2 = Dioxyde d'azote

OMS = Organisation mondiale de la santé

PAM = Peptides antimicrobiens

PCR = Polymérase Chain Réaction

P-MAPA = Agrégat protéique d'anhydride de phospholinoléate-palmitoléate d'ammonium et de magnésium

PO = Per os

RPCU = Rapport protéines/créatinine urinaires

SC = Sous-cutané

SPM = Système des phagocytes mononucléés

TLR = Récepteurs Toll-like

TNF = Facteur de nécrose tumorale

UI = Unité internationale

Introduction

La Leishmaniose est actuellement une maladie en expansion avec le réchauffement climatique, les transits des marchandises ou encore les voyages des animaux et des hommes en zone endémique et ce malgré les efforts des vétérinaires praticiens pour réduire cette expansion (couverture vaccinale et antiparasitaire) et le nombre de cas de Leishmaniose canine et humaine pourrait encore augmenter dans le futur.

Des lignes directrices existent mais le diagnostic n'est pas aisé, aucun traitement n'est encore efficace à 100 % et on ne connaît pas la proportion de parasites résistants. Même si l'existence de résistance aux leishmanicides est connue, les pratiques de traitement des praticiens du sud de la France et leur prise en charge des cas de résistances ne semblent pas répertoriées.

L'objectif de cette thèse est, d'une part, de proposer une synthèse actualisée des recommandations actuelles en matière de prise en charge diagnostique et thérapeutique de la leishmaniose canine. D'autre part, elle permet, via une enquête, de cartographier les cas de leishmaniose en zone d'endémie, de faire un état des lieux de la façon dont les praticiens du sud de la France prennent en charge les chiens leishmaniens et de comparer cette prise en charge aux recommandations actuelles. Enfin, elle vise à comprendre les échecs thérapeutiques rencontrés par les vétérinaires.

Dans une première partie bibliographique, nous détaillerons ce qu'est la leishmaniose canine à *Leishmania infantum* ainsi que l'épidémiologie de cette maladie. Parallèlement, nous synthétiserons les pratiques de lutte contre la leishmaniose canine en précisant leur efficacité et leur effet secondaire. En outre, nous développerons les données actuelles sur les résistances aux leishmanicides. La seconde partie de cette thèse sera consacrée à l'enquête menée par nos soins auprès de centaines de vétérinaires, dans les départements du sud de la France où la leishmaniose canine est enzootique, puis à l'analyse et la discussion des résultats obtenus.

Partie I : Synthèse bibliographique

1. La leishmaniose canine

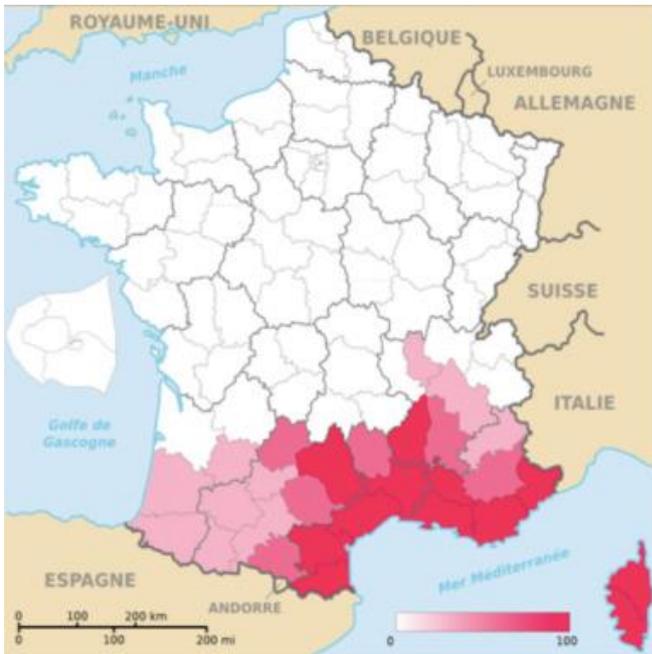
1.1 Définition et importance

La leishmaniose est une maladie infectieuse découverte en Tunisie par Nicolle et Comte en 1908. Elle est causée par la multiplication de parasites protozoaires du genre *Leishmania* dans les cellules du système des phagocytes mononucléés (SPM) d'hôtes mammifères et est transmise essentiellement par la piqûre de phlébotomes femelles. (1) Les chiens infectés par *Leishmania infantum* constituent le principal réservoir. Ils jouent un rôle essentiel dans la transmission à l'Homme qui s'infecte par la piqûre de phlébotomes eux-mêmes infectés à partir du chien majoritairement. (2) Chez le chien, la maladie est protéiforme et la gravité des signes cliniques est individu dépendant. L'infection peut être asymptomatique (jusqu'à 80 % des cas dans certaines zones) ou évoluer jusqu'à la mort en l'absence de traitement avec des manifestations cliniques variées (cutanées, lymphadénopathie, maladie rénale avancée). La stérilisation parasitaire est impossible et les risques de rechutes sont importants. (1) La leishmaniose canine est une maladie endémique du Sud de l'Europe (mais est aussi présente dans de nombreux pays d'Amérique Latine) en expansion (60 % de la population exposée incluant 2,5 millions de chiens séropositifs). Chez l'Homme, la leishmaniose est présente dans près de 100 pays et 1,3 millions de nouveaux cas sont détectés chaque année. Il existe deux formes cliniques majeures de leishmaniose humaine (cutanée et muco-cutanée ou viscérale) et l'expression dépend de l'immunité de l'individu et de l'espèce de *Leishmania* en cause. (3)

1.2 Épidémiologie

1.2.1 Répartition géographique

La leishmaniose est une maladie à répartition mondiale, endémique dans environ 50 pays (Asie du Sud, Iran, Arménie, Afghanistan, Asie Centrale, Chine, Amérique Centrale et Amérique du Sud, Bassin Méditerranéen) (4). En Europe, la zone d'endémie est le bassin méditerranéen mais l'aire de répartition tend à s'étendre avec le réchauffement climatique, les transits des marchandises ou encore les voyages des animaux et des hommes en zone endémique. Par exemple, en France comme représentée sur la figure 1, la leishmaniose canine se retrouve jusqu'aux vallées du Rhône (la Drôme et l'Ardèche sont aujourd'hui largement concernées) et du Sud-Ouest (5–7).



Cette carte représente le nombre de cas autochtones de leishmaniose canine diagnostiqués par an par département.

Figure 1: Carte de répartition des cas autochtones de la leishmaniose canine en France métropolitaine

Source : Bourdoiseau et Chermette (7)

1.2.2 Voies de transmission

Phlébotomes hématophages

En Inde et en Afrique de l'Est, la leishmaniose est une maladie anthroponotique alors que dans le reste du monde c'est une zoonose. (8) La transmission est majoritairement vectorielle et les canidés domestiques (*Canis lupus familiaris*) sont le principal réservoir infectieux pour les phlébotomes vecteurs et donc pour l'infection humaine. (9) D'autres mammifères pourraient jouer un rôle épidémiologique dans la transmission comme les Opossum du genre *Didelphis* ou le Renard des Savanes, mais leur implication exacte reste inconnue et peu probable. (10) En milieu sauvage, d'autres espèces (Loup à Crinière, Chien des buissons) peuvent servir de réservoir du parasite mais ne sont pas responsables de la transmission à l'homme (11,12) à l'exception du lièvre (13). Concernant les chats domestiques (*Felis catus*), la prévalence de l'infection à *Leishmania infantum* (*L. infantum*) est plus faible. Il semblerait que leur réponse immunitaire soit assez efficace pour contrôler l'infection sauf dans les cas d'immunosuppression par un rétrovirus, une maladie auto-immune ou un processus néoplasique. (14) Les chats domestiques pourraient jouer un rôle de réservoir à *L. infantum* mais leur sensibilité à l'infection, les conséquences cliniques et leur implication dans le cycle parasitaire restent mal compris et nécessitent des investigations complémentaires. (1) De plus, la présence de leishmaniose dans des pays où l'existence de phlébotomes n'a pas été prouvée suggère d'autres voies de transmission que la piqûre par phlébotomes.

Arthropodes hématophages

D'autres arthropodes hématophages (comme les tiques du genre *Rhipicephalus sanguineus* ou les puces du genre *Ctenocephalides felis*) seraient impliqués dans la transmission vectorielle de *Leishmania* en l'absence de phlébotomes. Pour explorer la possible implication de ces vecteurs arthropodes dans la transmission, des études chez le hamster ont montré la participation de *Ctenocephalides felis* (15,16) et de *Rhipicephalus sanguineus* (17) dans le cycle de *Leishmania spp.* D'autres études ont montré que chez des chiens séropositifs, la prévalence de l'infestation par *Ctenocephalides felis* et *Rhipicephalus sanguineus* était plus élevée et que la probabilité de séropositivité à *Leishmania spp.* était plus élevée chez les chiens infectés par ces arthropodes. (18) En 1930, BLANC et CAMINOPTEROS ont réalisé une infection expérimentale de *Rhipicephalus sanguineus* capables de maintenir des souches viables de *L. infantum*. D'autre part, des études expérimentales aux USA ont montré que *Rhipicephalus sanguineus* peut être infectée par *L. infantum* après un repas de sang d'un chien séropositif et que les formes promastigotes de *L. infantum* pouvaient rester viables pendant plusieurs semaines. (19) Plus récemment, des tiques prélevées sur des chiens infectés ont montré la présence du kinétoplaste de *L. infantum* dans leur acide désoxyribonucléique (ADN). (20,21) Enfin, le passage transovarien du kinétoplaste de *L. infantum* a été montré in vitro chez *Rhipicephalus sanguineus*. (22) (23) Mais des investigations supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'implication de ces vecteurs dans la transmission de *Leishmania spp.* aux chiens. Même si la transmission vectorielle est reconnue comme étant la principale voie de transmission, l'implication d'autres voies de transmission telle que la voie vénérienne, verticale ou hématogène a été démontrée.

Voie vénérienne

Les premières conjectures concernant une possible transmission sexuelle de la leishmaniose datent de 1960 chez un patient humain au Royaume-Uni (24) et de 1996 chez le chien après isolement de *L. infantum* dans la semence (25). Depuis, plusieurs études ont montré chez le chien le tropisme de *L. infantum* pour le système génital masculin ainsi que l'excrétion parasitaire dans le sperme, ce qui est en faveur de l'hypothèse d'une transmission vénérienne. Chez le chien mâle naturellement infecté, on observe notamment au niveau de l'épididyme, du gland et du prépuce une réaction inflammatoire importante (26) ainsi qu'une charge parasitaire élevée. (27) Chez les chiennes naturellement infectées on observe seulement comme lésion génitale de la dermatite vulvaire et les formes amastigotes de *L. infantum* ne sont pas retrouvées dans le tractus génital suggérant un faible tropisme pour le système génital femelle. (28) Par la suite, la possibilité de transmission vénérienne in vivo de chiens mâles naturellement infectés à des chiennes séronégatives en l'absence de phlébotomes a été montrée. (29) Ainsi, l'ensemble de ces études montrent l'existence d'une transmission vénérienne de *L. infantum* efficace du mâle infecté à la femelle sensible. Cependant la question de comment se produit la transmission reste en suspens entre une transmission par la semence contaminée ou par le transfert d'amastigotes provenant des organes génitaux.

Transmission verticale

La première conjecture chez le chien concernant une possible transmission verticale de la leishmaniose date de 1995 par la mise en évidence de *L. infantum* dans des échantillons de foie, rate et nœuds lymphatiques d'un nouveau-né issu d'une femelle infectée. (30) Cette voie de transmission a été investiguée par la suite et plusieurs études ont détecté *L. infantum* dans différents types de tissus de chiots nouveau-nés (31–35) ainsi que dans les trophoblastes placentaires associé à des lésions placentaires (34–36) suggérant donc une transmission transplacentaire pendant la gestation.

Transmission hématogène sans vecteur

La transmission hématogène sans vecteur de *L. infantum* a été documentée pour la première fois en 2001 chez différentes races de chiens recevant du sang de donneur Foxhound anglais (37) et par la suite plusieurs études ont montré la présence de *L. infantum* dans des échantillons sanguins de chiens infectés (38,39).

De plus, le partage d'aiguilles contaminées et la morsure entre chiens sont deux autres modes de transmission suspectés mais des investigations supplémentaires sont nécessaires (40–42).

1.2.3 Influence du signalement

Différentes études ont étudié l'influence du signalement sur le développement de l'infection. Il a été prouvé que l'âge suit une distribution bimodale comme on peut le voir dans la figure 2 avec un premier pic important autour de trois ans et un deuxième autour de huit ans (2,43,44). De plus, récemment, une étude a montré un lien entre l'âge et les signes cliniques associés : les jeunes chiens ont présenté moins de signes cliniques systémiques et davantage de signes cutanés par rapport aux chiens plus âgés. (44)

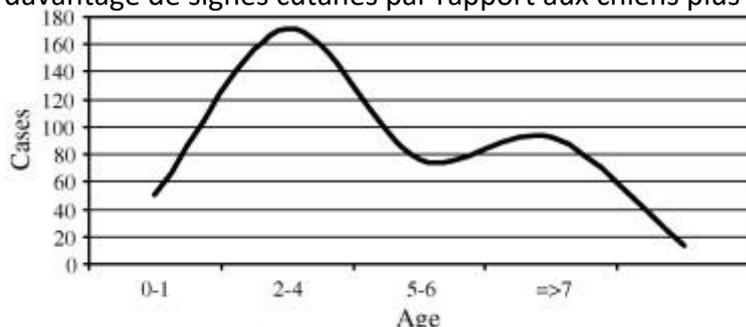


Figure 2: Distribution des âges dans une population de chiens leishmaniens au Centre Hospitalier Vétérinaire de Barcelone sur la période de 1998 à 2002

Source : Miranda et al. (43)

Concernant l'influence du genre, il n'existe pas de consensus. Certaines études ont montré que les chiens mâles étaient plus touchés par la maladie (43–45) alors que d'autres études n'ont pas observé de différence (46). Une autre étude chez le hamster a montré que les mâles présentaient un risque plus important de développer des formes graves de la maladie (47) ce qui suggère une influence du genre sur l'évolution clinique et la réponse immunitaire mais nécessite des investigations supplémentaires.

Même si toutes les races de chiens sont susceptibles d'être infectées, certaines grandes races comme le Boxer, le Doberman et le Berger Allemand et les chiens de pures races semblent être plus sensibles (43,44,48) alors que d'autres comme le Podenco d'Ibiza ont développé un certain niveau de résistance du à une réponse immunitaire cellulaire prédominante contre *L. infantum* (49).

En conclusion, l'origine géographique de l'animal et ses séjours constituent le premier élément clé pour le diagnostic. Même si le réservoir principal de la leishmaniose reste le chien domestique, la transmission par d'autres mammifères domestiques ou sauvages doit être considérée car elle peut représenter un moyen d'entretien de la maladie et un risque pour l'Homme. La participation d'autres vecteurs arthropodes doit être confirmée scientifiquement à ce jour mais il semblerait qu'ils soient impliqués dans la transmission. Les foyers ectopiques sont instables et éphémères mais peuvent être développés et entretenus par les modalités de transmission non vectorielles (voie vénérienne, transmission verticale, transfusion).

1.3 Le cycle de vie des leishmanies : une circulation inter-espèces

Le cycle de *L. infantum* se déroule entre deux hôtes :

- Le phlébotome femelle : hôte invertébré, qui s'infecte lors d'un repas de sang sur un hôte vertébré infecté. Au cours de ce repas de sang, le phlébotome ingère des macrophages infectés par des formes amastigotes du parasite. Puis, les parasites passent de stade amastigote au stade promastigote, se multiplient dans l'intestin du phlébotome et migrent dans les pièces buccales après six à neuf jours. Le phlébotome est alors de nouveau capable de transmettre le parasite à un hôte vertébré au cours d'un repas de sang. Le phlébotome conserve son pouvoir infectant toute sa vie (c'est-à-dire quelques mois) mais il n'existe pas de transmission transovariale ;
- Un hôte vertébré (canidé domestique ou sauvage, chat, lièvre, homme) : les formes promastigotes infectieuses sont inoculées lors de la piqûre par un phlébotome, à la belle saison. Ces promastigotes sont phagocytés par les macrophages du derme puis deviennent des amastigotes via la reproduction asexuée. Ces formes amastigotes sont capables de se multiplier, de résister à l'action oxydative cellulaire et de provoquer la mort du macrophage. Les amastigotes libres se propagent et envahissent le SPM de la rate, du foie, des nœuds lymphatiques, de la moelle osseuse et d'autres tissus. Chez les hôtes vertébrés réservoirs (canidé domestique, lièvre, autres mammifères sauvages et peut être chat), les leishmanies restantes dans le derme peuvent alors réinfecter un phlébotome au cours d'un repas de sang. Chez l'homme, les leishmanies n'ont pas de localisation dermique susceptible d'infecter le phlébotome (1,50–52).

Ainsi, la présence de chiens infectés à proximité est associée de façon certaine à une transmission de l'infection à l'homme mais la présence de phlébotomes est nécessaire pour cette transmission. La présence d'un seul chien infecté dans un foyer situé en zone d'endémie n'augmente pas le risque de transmission à l'homme (4) mais l'importation d'un chien infecté en zone saine doit nécessiter une réflexion et d'autant plus en présence de personnes immunodéprimées.

1.4 Pathogénie

L'évolution de la maladie notamment le développement d'un état symptomatique ou asymptomatique résulte d'interactions entre le vecteur, l'hôte et le parasite. Chez le chien, la leishmaniose peut s'exprimer sous différentes formes allant d'une infection chronique subclinique, à une maladie grave en passant par une maladie spontanément résolutive et l'expression est influencée par l'immunité cellulaire et humorale. Il existe deux « extrêmes » dans les types de réponses à l'infection mis en évidence chez la souris et pouvant être extrapolés chez le chien dans ses grandes lignes. Dans un premier temps, les antigènes leishmaniens sont internalisés par une cellule présentatrice d'antigènes. Cette cellule présente alors les antigènes aux cellules cibles du système immunitaire. Selon le type de lymphocytes T CD4+, les cytokines impliquées, les gènes guidant le fonctionnement du système immunitaire, le sujet, ... Le système immunitaire peut développer deux types de réponses :

- Un état dit de « résistance » c'est-à-dire une infection contrôlée associée à une dissémination faible du parasite dans l'organisme. Cet état est caractérisé par une immunité cellulaire forte, un faible taux d'anticorps spécifiques et une réponse humorale faible et correspond à une réponse de type Th1 médiée par la libération d'interféron γ , d'interleukines-2 (IL-2), d'IL-12 et de facteur de nécrose tumorale (TNF) α . Cette réponse permet ensuite l'activation de la fonction leishmanicide des macrophages. L'expression clinique est alors réduite (peu ou pas de symptômes) et le risque de rechutes est faible ;
- Un état dit de « sensibilité » c'est-à-dire une infection systémique associée à une large dissémination du parasite dans l'organisme. Cet état est caractérisé par une immunité cellulaire faible, une synthèse massive d'anticorps et une réponse humorale élevée et correspond à une réponse de type Th2 médiée par la libération d'IL-4 et d'IL-10. L'expression clinique est alors importante caractérisée par des lésions rénales avec glomérulonéphrite due à un dépôt de complexes immuns. L'animal présente dans le cas d'un traitement, des risques de rechutes importants.

Cette dichotomie permet d'expliquer d'une part la résistance naturelle de certains animaux (réponse de type Th1) et d'autre part la grande sensibilité d'autres (réponse de type Th2). Malgré l'existence de cette dichotomie, on rencontre souvent chez le chien des réponses mixtes Th1/Th2 avec par exemple un état Th1 qui peut évoluer vers un état Th2 sous l'influence de différents facteurs (immunodépression, pression parasitaire...). Ce schéma pathologique permettrait d'envisager un traitement qui favorise ou induit un état Th1 comme la vaccination (chez un animal sain) ou une immunothérapie (chez un animal atteint). (1,2,4,53,54).

1.5 Conséquences cliniques et histopathologiques

Le diagnostic de leishmaniose canine est complexe puisque d'une part une partie des chiens atteints ne présentent pas de signes cliniques et puisque d'autre part c'est une maladie systémique protéiforme qui peut potentiellement impliquer n'importe quel organe (52). Les études ont montré que la période d'incubation variait de deux mois à sept ans (2). Chez les chiens développant une infection non contrôlée (réponse de type Th2), une forte réponse

immunitaire humorale se développe ainsi qu'une production élevée d'anticorps. En conséquence, il se forme des complexes immuns circulants (CIC) qui peuvent se déposer dans certains organes et tissus (notamment la peau, les yeux, les vaisseaux, la membrane basale du néphron et la membrane synoviale) (55) avec des conséquences cliniques que nous développerons dans cette partie. Les lésions cutanées ainsi que la lymphadénomégalie généralisée sont les manifestations cliniques les plus fréquemment rencontrées puisqu'elles sont présentes dans 50 % des cas ou plus (1,3,4,46,52,56). Plusieurs entités dermatologiques majeures ont été décrites (1,2,4,52) :

- 1) Onychogryphose (Figure 3) ;
- 2) Dermatitis exfoliatives non prurigineuses avec ou sans alopecie qui peut être localisée (Figure 4A) à la face, les oreilles et les membres ou généralisée (Figure 4B) ;
- 3) Dermatose ulcérate en regard des jonctions cutané-muqueuses (Figure 5A), des membres (Figure 5B), des proéminences osseuses (Figure 5C), des pavillons auriculaires ;
- 4) Dermatite papuleuse ou pustuleuse (Figure 6) ;
- 5) Dermatite nodulaire focale ou multifocale (Figure 7).

D'autres manifestations cutanées ont été rapportées mais sont plus rares (dépigmentation nasale, panniculite, hyperkératose nasale, pelade, pemphigus foliacé...) (4)



Figure 3 : Onychogryphose

Source : Solano-Gallego et al. (52)



Figure 4 : Dermatitis exfoliatives non prurigineuses avec ou sans alopecie
 A : Alopecie exfoliative périoculaire et blépharite
 B : Alopecie exfoliative non prurigineuse généralisée

Source : Solano-Gallego et al. (52)

Source : Ribeiro et al. (1)



Figure 5 : Dermatose ulcératrice
 A : Lésions mucocutanées nasales ulcéreuses
 B : Lésions érythémateuses ulcéreuses entre les coussinets
 C : Lésions ulcéreuses au niveau des proéminences osseuses du membre pelvien gauche

Source : Solano-Gallego et al. (52)

Source : Ribeiro et al. (1)



Figure 6 : Dermatite papuleuse dans la région inguinale

Source : Solano-Gallego et al. (52)



Figure 7 : Lésions cratéiformes nodulaires bordant le museau

Les symptômes oculaires sont également fréquents et concernent 16 à 80 % des chiens symptomatiques. Chez 16 % des chiens symptomatiques, la maladie se manifeste uniquement par des signes oculaires. Les manifestations oculaires les plus fréquentes sont l'uvéite antérieure (Figure 8A), la blépharite, la conjonctivite (figure 8B) et la kératoconjonctivite sèche. (45,46,57,58)

Les autres manifestations cliniques principalement rencontrées sont (1–4,52,56,59,60) une cachexie (Figure 9), une léthargie, une anorexie ou polyphagie, une pâleur des muqueuses, une splénomégalie et hépatomégalie, une polyuro-polydipsie, des vomissements et diarrhées, une épistaxis, de l'hyperthermie. D'autres signes cliniques rares ont été rapportés tels que la polyarthrite érosive ou non due au dépôt de complexes immuns dans l'articulation (61,62), les manifestations neurologiques (méningite, méningoencéphalite, polymyosite, neuropathie périphérique, masse intra-médullaire, granulome du canal vertébral, infarctus cérébraux...) (63–68), les lésions osseuses ostéolytiques et ostéoprolifératives (62), la colite chronique récurrente (69), les manifestations cardiovasculaires (vascularite généralisée, myocardite, thromboembolie et syndrome d'hyperviscosité sanguine) (70,71) et l'hépatite chronique (72).



Figure 8 : Manifestations oculaires de la leishmaniose canine
A : Uvéite bilatérale et opacification de la cornée
B : Conjonctivite purulente et blépharite



Figure 9 : Cachexie marquée et alopecie exfoliative généralisée

Source : Solano-Gallego et al. (52)

Les CIC peuvent léser la membrane basale du néphron et causer une glomérulonéphrite. Des preuves de laboratoire de la présence de glomérulonéphrite ont été

retrouvés chez 40 à 50 % (73,74) des chiens atteints. Il est donc essentiel chez un chien séropositif d'évaluer la fonction rénale et de stadifier une maladie rénale (stades IRIS = International Renal Interest Society) et ce de façon précoce dans le but de prolonger la durée de vie de l'animal (en début d'évolution, les anomalies rénales peuvent être cliniquement réversibles). Cette détection précoce n'est pas toujours évidente puisque l'azotémie n'est présente que lorsqu'une importante partie des néphrons devient non fonctionnelle, soit assez tard dans l'évolution de la maladie. L'insuffisance rénale peut être le seul signe clinique de leishmaniose canine et peut se présenter sous la forme d'une protéinurie discrète, d'un syndrome néphrotique ou encore d'une insuffisance rénale chronique (glomérulonéphrite, néphrite tubulo-interstitielle et amylose). L'insuffisance rénale chronique est la cause la plus fréquente de décès chez les chiens leishmaniens. (1,4,59,75) Plusieurs études ont montré la présence d'altérations histologiques glomérulaires chez 100 % des chiens séropositifs. Les lésions retrouvées étaient des glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A (IgA), extra-membraneuses, membranoprolifératives, diffuses à croissants, chroniques et segmentaires et focales. (76–78)

L'hypertension artérielle systémique (HTA) est une conséquence connue de la maladie rénale chronique. Une étude (73) a montré que la prévalence de l'HTA chez des chiens leishmaniens présentant une maladie rénale était de 61 % et ce même pour des stades précoces de maladie rénale c'est-à-dire sans azotémie apparente. La conséquence systémique la plus fréquente de cette HTA était une hypertrophie du ventricule gauche (91 % des chiens hypertendus) et les conséquences oculaires (décollement ou hémorragie de la rétine, hyphéma...) étaient rares (5 % des chiens hypertendus).

Deux systèmes de stadification clinique ont été établis et ont montré un bon niveau d'accord malgré leurs différences (79). Ces deux systèmes regroupent les chiens par catégories selon la gravité de la maladie. Ces classifications donnent également selon le stade le pronostic associé, le suivi indiqué et pour l'une d'entre elles le traitement le plus adapté. Le système LeishVet (52) classe les chiens en 4 stades (Stade I : Maladie bénigne, Stade II : Maladie modérée (sous-stades A et B) ; Stade III : Maladie sévère ; Stade IV : Maladie très sévère) selon le taux d'anticorps, les signes cliniques et les anomalies biologiques. Le système Canine Leishmaniasis Working Group (CLWG) (75) classe les chiens en cinq stades (Stade A : exposés ; Stade B : infectés ; Stades C : maladie clinique ; Stade D : Maladie clinique sévère ; Stade E : a) ne répondant pas au traitement et b) rechute précoce) en fonction des anomalies cliniques et clinicopathologiques et des résultats sérologiques et parasitologiques.

Plusieurs études ont montré que la réaction inflammatoire la plus souvent rencontrée dans les tissus était de type granulomateux (macrophagique) avec selon les organes la possibilité également d'infiltrat pyogranulomateux ou lymphoplasmocytaire. Pour les tissus cutanés certaines études ont montré la présence d'un infiltrat granulomateux à pyogranulomateux (80,81) et une autre celle d'un infiltrat lymphoplasmocytaire (82). Cette même étude a montré que le degré d'infiltration inflammatoire était en lien avec la charge parasitaire et qu'il existait une réorganisation de la matrice extra-cellulaire avec une réduction du collagène de type I et une augmentation du collagène de type III. Cette réorganisation était

liée au degré de destruction tissulaire lui-même lié au processus inflammatoire et à la charge parasitaire. Les organes lymphoïdes tels que la rate et les nœuds lymphatiques présentait une hyperplasie réactive en lien avec leur augmentation de taille (83,84). Concernant les nœuds lymphatiques, en plus de l'hyperplasie lymphoïde il a été mis en évidence une lymphadénite granulomateuse et neutrophilique (84). Concernant les tissus oculaires l'infiltrat était de type lymphoplasmocytaire à granulomateux (85). En lien avec l'épistaxis, il a été mis en évidence une rhinite majoritairement lymphoplasmocytaire mais des rhinites mixtes, granulomateuses, neutrophiliques et pyogranulomateuses étaient aussi remarquées (71,86). Enfin, en lien avec les signes digestifs associés à la leishmaniose canine, la muqueuse du côlon présentait un infiltrat pyogranulomateux (69).

Ainsi, les manifestations cliniques de la leishmaniose canine sont nombreuses et non spécifiques ce qui rend le diagnostic différentiel large et il est peut donc être difficile pour le vétérinaire de poser un diagnostic.

1.6 Diagnostic

1.6.1 Etape 1 : Suspicion d'une leishmaniose canine

La suspicion d'une leishmaniose canine se base sur différents éléments évocateurs :

Épidémiologie

Comme nous l'avons vu précédemment l'origine géographique de l'animal et ses séjours en zone d'endémie est un premier élément de diagnostic de la leishmaniose canine. D'autres éléments épidémiologiques tels que l'existence d'un parent séropositif, un épisode transfusionnel, un accouplement avec un chien infecté, la race de l'animal (race sensible type Boxer), son âge (chien jeune adulte) et son mode de vie (accès à l'extérieur) peuvent nous orienter également vers un diagnostic de suspicion de leishmaniose canine.

Signes cliniques et histopathologiques

Comme énoncé précédemment, la présence de lésions cutanées, d'une lymphadénomégalie ou d'un état général dégradé doivent alerter le clinicien sur la possibilité d'une leishmaniose canine tout comme la présence selon les tissus d'un infiltrat inflammatoire granulomateux, pyogranulomateux ou lymphoplasmocytaire.

Anomalies biologiques non spécifiques

- Anomalies hématologiques :

L'anomalie hématologique la plus souvent rencontrée est une anémie normocytaire normochrome non régénérative. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la pathogénèse de cette anémie : anémie de maladie chronique, anémie hémolytique, réduction de la synthèse d'érythropoïétine due au dysfonctionnement rénal ou encore dysfonctionnement hématopoïétique de la moelle. Plusieurs études ont montré que la sévérité de l'anémie était liée à la sévérité clinique de la leishmaniose. (8,87)

Concernant la lignée blanche, le leucogramme est en général dans les normes (8). Cependant, on peut retrouver occasionnellement une leucopénie ayant pour origine d'une

part un dysfonctionnement médullaire avec diminution de l'hématopoïèse, la moelle osseuse étant affectée par un parasitisme intense et d'autre part le recrutement et le piégeage des leucocytes dans plusieurs organes. Elle pourrait également être liée à la sécrétion de cytokines suppressive déclenchée par une infection à *Leishmania* (87) On peut également rencontrer une neutrophilie due à une réponse inflammatoire systémique et plus particulièrement dans le cas où l'animal présente des lésions cutanées ulcératives et une infection bactérienne secondaire. (88)

Pour ce qui est des plaquettes, on rencontre fréquemment une thrombocytopénie modérée. Les mécanismes les plus probables sont une destruction périphérique à médiation immune des plaquettes circulantes ou une suppression de la production de plaquettes dans la moelle osseuse. Cependant, si la thrombocytopénie est marquée, il faut penser à la présence d'une co-infection (Ehrlichiose, Anaplasmose,...) (88)

- Anomalies de l'hémostase

Ces anomalies ne sont pas fréquemment rencontrées dans les cas de leishmaniose canine. Les temps de céphaline activée et de prothrombine peuvent être augmentés. Dans la plupart des cas, cette augmentation est due à des facteurs pré analytiques comme l'hyperglobulinémie mais elle peut aussi être due à la présence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) même si c'est une complication peu fréquente de la leishmaniose canine.

Cependant, l'hypercoagulabilité peut être fréquente chez les chiens leishmaniens atteints de néphropathie exsudative. Ceci est principalement dû aux pertes glomérulaires d'antithrombine III (prévient la conversion de fibrinogène en fibrine) qui augmentent les risques de thrombose et de CIVD. L'hypercoagulabilité est aussi favorisée par le syndrome d'hyperviscosité sanguine dû à l'augmentation de globulines circulantes. On observe également une diminution du facteur de Willebrand, et une augmentation du fibrinogène et des produits de dégradation de la fibrine. (88)

- Anomalies biochimiques

Les anomalies biochimiques les plus fréquemment rencontrées sont une azotémie, une hyperglobulinémie, une hypoalbuminémie avec un rapport albumine/globuline inversé. L'hyperglobulinémie résulte d'une discrète augmentation des alpha et beta globulines et d'une augmentation sévère des gamma globulines.

L'atteinte rénale peut se manifester par une protéinurie qui doit être explorée par une analyse urinaire puis confirmée par un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU). Également chez les chiens avec des lésions tubulo-interstitielles, les urines sont isosthénuriques et on peut observer une glucosurie sans hyperglycémie. La créatinine étant un marqueur tardif de l'atteinte rénale d'autres possibilités de diagnostic de chiens leishmaniens en stade précoce de maladie rénale sans azotémie ont été étudiées comme la diméthylarginine symétrique (SDMA) mais sans conclusion sur son pouvoir diagnostic.

(8,87,88) Une hyperphosphatémie est également rencontrée chez les chiens atteints d'une maladie rénale et une étude a montré que le taux de phosphore était corrélé avec la sévérité de la maladie rénale. (89)

D'autres anomalies biochimiques moins fréquentes peuvent être rencontrées : une augmentation de troponine I en lien avec la présence d'une myocardite (88,90), une augmentation modérée de la bilirubine totale et des acides biliaires post-prandiaux, une augmentation de la créatinine kinase (CK) et du lactate déshydrogénase (LDH) en lien avec la présence d'une myosite d'une affection neurologique ou d'une cardiomyopathie (56,88), une augmentation de l'activité de l'amylase, une hypoglycémie modérée, une augmentation du cholestérol et des triglycérides, une hypocalcémie, une augmentation des protéines de l'inflammation (CRP, amyloïde A et haptoglobine) (56). Les marqueurs biologiques hépatobiliaires ou pancréatiques peuvent être modifiés en cas d'infiltration pyogranulomateuse dans ces organes. La plupart du temps, les enzymes hépatiques sont dans les valeurs usuelles mais il arrive qu'elles soient augmentées (notamment l'alanine aminotransférase et la phosphatase alcaline) Une baisse de la thyroxine (T4) est possible et est due à la présence d'amastigotes et de lésions inflammatoires dans le cortex des surrénales. (88)

1.6.2 Etape 2 : Confirmation d'une leishmaniose canine

Les principaux objectifs du diagnostic de l'infection par *L. infantum* sont :

- Confirmer la maladie chez un chien présentant des signes cliniques et/ou des anomalies clinico-biologiques compatibles avec la leishmaniose canine ;
- Réaliser un dépistage sur des chiens cliniquement sains vivant ou voyageant vers ou depuis des zones endémiques (donneurs de sang, reproducteurs, chiens avant la vaccination, chiens importés) (52)

L'approche diagnostique pour des chiens avec des signes cliniques ou avec des anomalies clinicopathologiques compatibles avec une leishmaniose canine est représentée dans la figure 10.

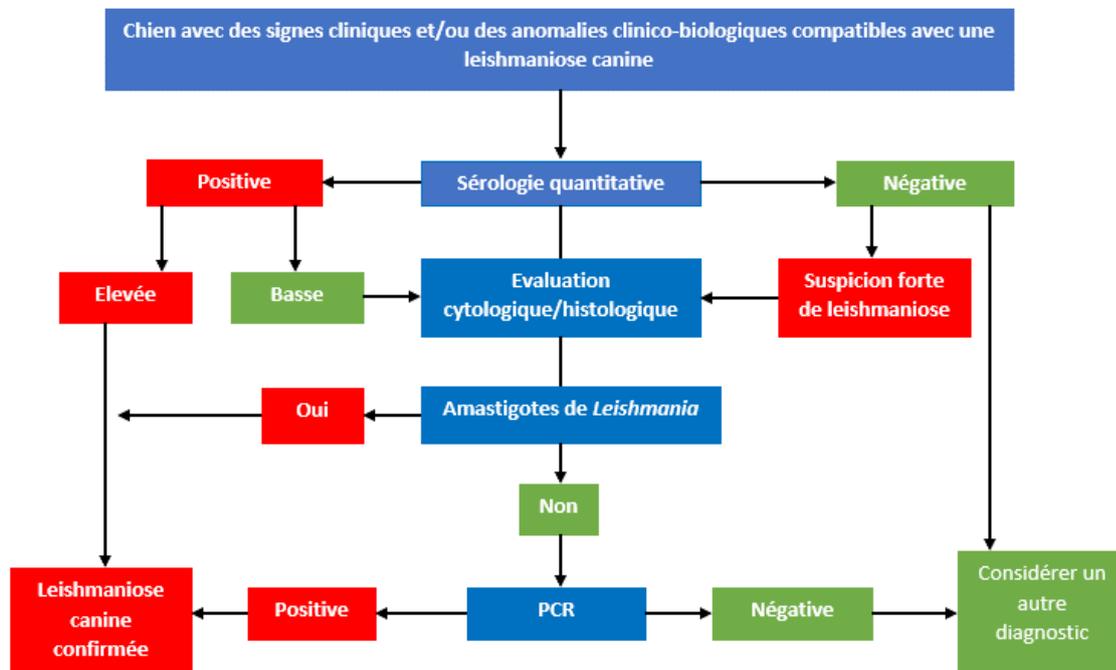


Figure 10: Diagramme de l'approche diagnostique sur des chiens présentant des signes cliniques et/ou des anomalies clinico-biologiques compatibles avec la leishmaniose canine

D'après : Solano Gallego et al. (52)

Il existe plusieurs méthodes de diagnostics spécifiques pour la détection de l'infection à *L. infantum* chez le chien :

- Parasitologiques : cytologie/histopathologie, immunohistochimie et culture ;
- Moléculaires : polymérase chain reaction (PCR) conventionnelle, PCR nichée ou PCR en temps réel ;
- Sérologiques : quantitatives (IFI et ELISA) ou qualitatives (tests rapides).

Les avantages et inconvénients de ces différentes méthodes sont représentés dans le tableau I.

Tableau I : Avantages et inconvénients des techniques de diagnostic communes pour la détection de l'infection à *L. infantum* chez le chien

Techniques de diagnostic	Avantages	Inconvénients
Examen sérologique		<ul style="list-style-type: none"> • Ne détecte pas la présence réelle du parasite <i>Leishmania</i> • Séropositivité si chien infecté par un autre trypanosome
- Qualitative	Test rapide en clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Fournit uniquement un résultat positif ou négatif • Sensibilité variable avec risque de faux négatifs • Un résultat positif doit être évalué plus tard par une sérologie quantitative
- Quantitative (IFI, ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> • Détermine le taux d'anticorps qui est essentiel pour le diagnostic et l'établissement d'un pronostic • Des taux élevés d'anticorps en présence de signes cliniques compatibles et/ou d'anomalies clinicopathologiques sont concluants de la leishmaniose canine 	<ul style="list-style-type: none"> • La performance et la précision du seuil dépendront du laboratoire • Différences entre les laboratoires (titre seuil pour l'IFI très variable par exemple) et mauvaise standardisation des techniques • De faibles niveaux d'anticorps nécessiteront des analyses supplémentaires
Examen cytologique et histopathologique	<ul style="list-style-type: none"> • Permet la détection directe du parasite lui-même • Permet l'exclusion d'autres diagnostics différentiels <ul style="list-style-type: none"> • Rapide et non invasif (cytologie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible sensibilité pour la détection des amastigotes de <i>Leishmania</i> dans les tissus ou les liquides organiques • Nécessite la réalisation d'autres tests de diagnostic tels que l'immunohistochimie et/ou la PCR lorsque les parasites ne sont pas visualisés • Ne révèle pas le statut immunologique du chien <ul style="list-style-type: none"> • Nécessite une expertise
PCR	<ul style="list-style-type: none"> • Permet la détection de l'ADN de <i>Leishmania</i> • Haute sensibilité et spécificité • Quantification de la charge parasitaire (si PCR en temps réel) 	<ul style="list-style-type: none"> • Faux positifs possibles en raison d'une contamination par l'ADN • Différentes standardisations et techniques utilisées par différents laboratoires de diagnostic • Ne révèle pas le statut immunologique du chien <ul style="list-style-type: none"> • Ne peut pas être réalisée comme seule technique de diagnostic pour la confirmation de la maladie car un résultat positif confirme l'infection à <i>Leishmania</i> mais pas la maladie
Culture	<ul style="list-style-type: none"> • Permet l'isolement des parasites <i>Leishmania</i> • Facilite l'identification isoenzymatique du parasite 	<ul style="list-style-type: none"> • Technique de diagnostic longue et laborieuse • Elle peut nécessiter un mois pour fournir un résultat • Réalisée uniquement dans des laboratoires de recherche

D'après Solano-Gallego et al. (52)

Concernant les tests basés sur l'immunochromatographie, plusieurs études ont montré qu'ils présentaient une bonne alternative (tests rapides, non invasifs, simples d'utilisation) même s'ils ne sont pas toujours fiables (91–93). La méthode sérologique IFI tout comme la méthode ELISA avec des peptides recombinants sont fortement sensibles et spécifiques pour les chiens infectés symptomatiques mais peuvent manquer de sensibilité concernant les chiens infectés asymptomatiques. Cependant la méthode ELISA avec antigènes solubles est plus sensible pour la détection des infections subcliniques mais sa spécificité est moindre. (92) Concernant la PCR, les échantillons à préférer (plus sensibles) sont la moelle osseuse, les nœuds lymphatiques, la rate, la peau et la conjonctive. La PCR sera moins sensible si réalisée sur sang, urines et sur la couche leuco-plaquettaire. La PCR en temps réel reste la méthode la plus sensible. (52) La culture ou la détection des parasites se font préférentiellement sur des prélèvements de moelle osseuse, nœuds lymphatiques, rate, foie et peau. (1) La réponse cellulaire étant variable chez les chiens selon qu'ils soient cliniquement sains ou non, certains tests évaluent la réponse cellulaire à *Leishmania* et pourraient être utilisés pour donner la sensibilité ou la résistance à l'infection (test cutané, détection d'interféron (IFN)- γ ...) mais ces tests nécessitent des standardisations importantes et sont peu disponibles. (4)

Concernant les tests rapides, ce sont des tests qualitatifs qui peuvent être utilisés en clinique pour différentes situations :

- Pour confirmer une suspicion clinique au cabinet de façon rapide et pour un coût modéré ;
- Avant une vaccination ;
- En zone d'endémie pour rassurer un propriétaire inquiet.

Il en existe plusieurs de disponibles représentés dans le tableau II ci-après.

Tableau II : Tests rapides qualitatifs disponibles en clinique (données obtenues d'après les fabricants)

Nom du test rapide	Laboratoire commercialisant le test	Principe sur lequel repose le test	Sensibilité	Spécificité
Speed Leish K [®]	Virbac	Immunochromatographie sur membrane	98 %	100 %
Snap Test Leishmania [®]	Idexx	Immunoabsorption enzymatique (ELISA)	96,3 %	99,2 %
Witness [®] Leishmania	Zoetis	Immunochromatographie	65 à 96 %	100 %
Test rapide Leishmaniose	Kitvia	Immunochromatographie	95,6 %	98 %
Osadiag [®]	Osalia	Immunochromatographie	96 %	98 %

Source : Léa Desmarecaux

Ces tests sont faciles à utiliser, fournissent un résultat rapide et à moindre coût mais leur performance n'est pas toujours optimale et il peut être nécessaire d'avoir recours à des tests plus sensibles par exemple dans le cas où la suspicion clinique est forte mais où le test rapide est négatif. Dans le cas où le test rapide est positif on pourra compléter par un test quantitatif pour envisager un suivi.

En raison de la répartition des leishmanies dans tout l'organisme, le diagnostic peut s'avérer difficile. Il faut retenir que, en pratique, face à un animal avec des signes cliniques évocateurs de la leishmaniose, si le test sérologique qualitatif s'avère positif, une sérologie quantitative est nécessaire pour confirmer le diagnostic et sera utile pour la suite du suivi. Cependant, si le résultat de la sérologie est négatif, une analyse cytologique ou histologique est nécessaire puis une PCR si cette analyse se révèle être négative. Enfin, si la PCR est elle aussi négative, d'autres hypothèses diagnostiques sont à envisager. Finalement, les objectifs du diagnostic sont :

- D'éviter la transmission humaine et canine lors de faux négatifs et l'euthanasie inutile lors de faux positifs ;
- D'attribuer à la leishmaniose des anomalies cliniques ou clinico-biologiques compatibles avec la maladie afin de mettre en place le plus tôt possible un traitement approprié.

2. Pratiques de lutte de la leishmaniose canine

2.1 Prophylaxie

2.1.1 Contrôle des vecteurs

Dans l'environnement

Il a été montré que l'application d'insecticides sur les murs et les toits des habitations humaines et des abris pour animaux était efficace pour réduire la population de phlébotomes pendant plusieurs mois. Cependant, les lieux de vie et de ponte des phlébotomes sont difficilement accessibles et peu connus donc cette méthode n'est efficace que dans les lieux de forte densité de phlébotomes et où il est possible de traiter toutes les habitations (milieu urbain par exemple). Une alternative à l'utilisation d'insecticides sur les habitations est la mise en place de moustiquaires imprégnées d'insecticides qui est relativement bon marché et efficace lorsque les sites de repos et de reproduction des phlébotomes sont inconnus ou inaccessibles. L'autre alternative est la destruction des micro habitats des phlébotomes tels que les crevasses ou fissures de murs ou de sols humides mais cela nécessite qu'ils soient connus. (94)

Sur l'hôte

Des études de terrains (95–99) et expérimentales (100–102) ont montré l'efficacité de l'utilisation de colliers ou spot-on insecticides à base de pyréthrinoïdes chez les chiens. Il a été montré que ces produits ont un effet répulsif sur les phlébotomes vecteurs femelles évalué à 90 % et préviennent le risque de nouvelles infections ou de morsures de phlébotomes sur des chiens déjà infectés et donc limitent la progression géographique de la maladie. Les formulations spot-on sont efficaces vingt-quatre heures après l'application et pendant trois

semaines (99–101) et les colliers sont efficaces pendant six à huit mois et doivent être mis une à deux semaines avant l'introduction en zone endémique. (52,95–98,102) Il semblerait que l'utilisation massive de colliers ou spot-on insecticides chez les chiens vivant en zone d'endémie réduirait l'incidence des cas de leishmaniose humaine mais des investigations supplémentaires sont nécessaires. (103) Il est également recommandé de garder le plus possible les chiens en intérieur au moment du pic d'activité des phlébotomes soit d'avril à octobre et le soir. Afin de limiter au plus possible la propagation de la leishmaniose canine, l'éducation des propriétaires sur l'application d'un insecticide approprié sur leur chien et ce tout au long de la période d'activité des phlébotomes est un objectif majeur pour le vétérinaire. (52)

2.1.2 Vaccination

Quatre vaccins sont ou ont été commercialisés pour la prévention de la leishmaniose canine depuis 2004 et sont représentés dans le tableau III. Seuls les animaux non infectés peuvent être vaccinés.

Tableau III : Les différents vaccins anti-leishmaniens (données obtenues d'après les fabricants)

Nom du vaccin	Autorisation de mise sur le marché	Efficacité vaccinale	Protocole vaccinal
Leishmune®	2004 à 2014 au Brésil	66,7 à 80 %	Primo-vaccination : A partir de 4 mois, 3 injections SC toutes les 3 semaines Rappels : annuels
Leish-Tec®	Depuis 2007 au Brésil	71 %	Primo-vaccination : A partir de 4 mois, 3 injections SC toutes les 3 semaines Rappels : annuels
Canileish®	2011 à 2021 en Europe	68 %	Primo-vaccination : A partir de 6 mois, 3 injections SC toutes les 3 semaines Rappels : annuels
LetiFend®	Depuis février 2016 en Europe	72 %	Primo-vaccination : A partir de 6 mois, une injection SC Rappels : annuels

Source : Léa Desmarecaux

Leishmune®

C'est le premier vaccin homologué en 2004 au Brésil et des études ont montré une efficacité vaccinale de 66,7 à 80 %. C'est un vaccin de seconde génération c'est-à-dire qu'il est composé du ligand fucose-mannose de *L. infantum* et de la saponine comme adjuvant. La

primo-vaccination peut être réalisée chez des chiens âgés d'au moins quatre mois et consiste en trois injections sous-cutanées (SC) toutes les trois semaines. Les rappels ont ensuite lieu tous les ans. Ce vaccin a été retiré du marché en 2014 devant un manque de preuve sur son efficacité. (104)

Leish-Tec®

C'est un vaccin mis sur le marché au Brésil en 2007 et c'est actuellement le seul autorisé dans ce pays. Il est formulé avec une protéine recombinante issue des amastigotes et la saponine comme adjuvant. (104) La primo-vaccination peut se faire chez des chiens âgés d'au moins quatre mois et consiste en trois injections SC toutes les trois semaines. Des rappels annuels sont ensuite nécessaires. Des études ont montré une efficacité vaccinale de 71 %.(105)

CaniLeish®

C'est un vaccin mis sur le marché en 2011 en Europe, commercialisé par le laboratoire Virbac jusqu'à il y a un an, actuellement il n'est plus disponible. Il est composé de protéines purifiées excrétées-sécrétées de *L. infantum*. La primo-vaccination peut se faire chez des chiens âgés d'au moins six mois et consiste en trois injections SC toutes les trois semaines. Des rappels annuels sont ensuite nécessaires. (106) Une étude de terrain randomisée en double-aveugle sur 90 chiens beagle a montré une efficacité vaccinale de 68 %. (107) Cependant, deux études ont montré que la vaccination manquait d'efficacité la première année avec le même nombre d'infection chez les chiens vaccinés et témoins. (108,109) De plus, plusieurs études ont montré que la sérologie IFI n'était pas fiable pour le diagnostic dans le cas des chiens vaccinés car elle ne permet pas de faire la différence entre les anticorps vaccinaux et ceux induits par l'infection. (104) De même, une étude récente a montré la présence d'une élévation du taux d'immunoglobulines G (IgG) détectable par ELISA un à quatre mois après la vaccination. (110)

LetiFend®

Ce vaccin est mis sur le marché en Europe depuis février 2016. C'est un vaccin recombinant dont la substance active est la protéine Q qui est faite de fragments de plusieurs protéines de *L. infantum*. Le protocole de vaccination est constitué d'une dose de vaccin en SC suivie de rappels annuels. Seuls les chiens de six mois et plus peuvent être vaccinés. (111) Une étude de terrain randomisée à grande échelle a montré une efficacité vaccinale de 72 %. (112) De plus, la vaccination ne semble pas interférer avec les tests sérologiques utilisés pour le diagnostic et permet donc de faire la différence entre les chiens infectés naturellement et les chiens vaccinés. (113)

Pour tous ces vaccins, l'application d'insecticides topiques sur les chiens vaccinés est recommandée car la protection offerte par la vaccination n'est pas considérée comme optimale.

2.1.3 *Traitement des chiens infectés*

Le traitement des chiens infectés est bénéfique pour le chien lui-même mais aussi pour ses congénères et son environnement. En effet, le traitement des chiens infectés va permettre

de diminuer la charge parasitaire et donc l'infectiosité des chiens à *L. infantum* pour les phlébotomes. (103) Par exemple il a été montré que les chiens infectés à *L. infantum* était moins infectieux pour les phlébotomes après un traitement à base d'antimoniote de méglumine seul ou en association avec de l'allopurinol (7 % des chiens traités étaient encore capable d'infecter les phlébotomes après deux mois de traitement). (114,115) Le traitement des chiens infectés participent donc à la diminution de la transmission de la leishmaniose canine en zone d'endémie puisque s'ils sont traités ils ne joueront pas un rôle majeur dans le maintien ou la création de foyers.

2.1.4 *L'abattage des chiens : une mesure préventive ?*

Il n'existe pas d'évidence scientifique que l'abattage des chiens soit une mesure préventive efficace dans la prévention de la leishmaniose canine. (116–118) L'augmentation du nombre de cas humains de leishmaniose entre les années 1990 et 2010 malgré l'abattage d'un grand nombre de chiens séropositifs sur cette période montre qu'une telle stratégie est inefficace (103) en plus d'être non éthique.

Enfin, la vaccination des chiens et l'application d'insecticides topiques doivent être considérés comme les seules méthodes de prévention faisant consensus.

2.2 Traitement de la leishmaniose canine

2.2.1 *Traitements les plus couramment utilisés*

Comme nous l'avons vu précédemment, le groupe Leishvet a proposé une classification clinique en quatre stades des chiens leishmaniens. Pour chaque stade, un protocole thérapeutique et une évaluation pronostique sont proposés et représentés dans le tableau IV. Concernant le pronostic, une étude rétrospective a rapporté une durée moyenne de survie de cinq ans chez les animaux traités et cette durée était significativement plus longue chez les chiens sans hypoalbuminémie, protéinurie et azotémie.(119)

Tableau IV : Classification clinique de la leishmaniose canine (basée sur le statut sérologique, les signes cliniques, les résultats de laboratoire), type de traitement et pronostic pour chaque stade d'après le groupe Leishvet

Stades cliniques	Sérologie (Titres en anticorps) *	Signes cliniques	Anomalies clinico-biologiques	Thérapeutique	Pronostic
Stade I : Maladie bénigne	Nuls à faiblement positifs	Discret : lymphadénomégalie périphérique ou dermatite papuleuse	Généralement pas d'anomalies ; profil rénal dans les valeurs usuelles	Négligence scientifique/allopurinol ou antimoniate de méglumine ou miltéfosine/allopurinol + antimoniate de méglumine ou allopurinol + miltéfosine**	Bon
Stade II : Maladie modérée	Faiblement positifs à élevés	A part les signes cliniques listés au stade I : lésions cutanées diffuses ou symétriques telles que dermatite exfoliative/onychogryphose, ulcérations (planum nasal, coussinets, proéminences osseuses, jonctions muco-cutanées), anorexie, amaigrissement, fièvre et épistaxis	Anémie non régénérative discrète, hyperglobulinémie, hypoalbuminémie, syndrome d'hyperviscosité sanguine Sous stades : a) Profil rénal normal : créatinine < 1.4 mg/dl ; pas de protéinurie : RPCU < 0.5 b) Créatinine < 1,4 mg/dl ; RPCU = 0,5-1	Allopurinol + antimoniate de méglumine ou miltéfosine	Favorable à réservé
Stade III : Maladie sévère	Moyennement positifs à élevés	A part les signes cliniques listés aux stades I et II : signes de lésions à complexes immuns (vascularite, arthrite, uvéite et glomérulonéphrite)	Les mêmes qu'au stade II Maladie rénale chronique (IRC) : Stade IRIS I avec RPCU= 1-5 ou stade II (créatinine 1.4-2 mg/dl)	Allopurinol + antimoniate de méglumine ou miltéfosine Suivre les recommandations de l'IRIS pour l'IRC	Réservé à sombre
Stade IV : Maladie très sévère	Moyennement positifs à élevés	Les mêmes qu'au stade III. Thromboembolie pulmonaire ou syndrome néphrotique et insuffisance rénale terminale	Les mêmes qu'au stade II IRC : Stade III (créatinine 2.1-5 mg/dl) et stade IV (créatinine > 5mg/dl) ou syndrome néphrotique : protéinurie marquée RPCU > 5	Traitement spécifique à instaurer individuellement Suivre les recommandations de l'IRIS pour l'IRC	Mauvais

*Pour les chiens avec des titres en anticorps nuls à moyennement positifs, l'infection doit être confirmée par d'autres techniques de diagnostic telles que la cytologie, l'histologie, l'immunohistochimie ou la PCR. Des niveaux élevés d'anticorps, définis comme une élévation de 3 à 4 fois au-dessus du niveau seuil d'un laboratoire de référence bien établi, sont concluants d'un diagnostic de leishmaniose canine.

** Les chiens au stade I (maladie bénigne) sont susceptibles de nécessiter un traitement moins prolongé avec un ou deux médicaments combinés ou une surveillance alternative sans traitement. Cependant, les informations sur les chiens à ce stade sont limitées et, par conséquent, les options de traitement restent à définir.

D'après Solano-Gallego et al. (52)

Les traitements les plus couramment utilisés contre la leishmaniose canine avec leurs effets secondaires et leur dose sont répertoriés dans le tableau V.

Tableau V : Traitements actuels les plus couramment utilisés contre la leishmaniose canine

Molécule	Posologie	Effets secondaires principaux
Antimoniote de méglumine *	75-100 mg/kg une fois par jour ou 40-75 mg/kg deux fois par jour SC pendant 4 semaines **	Néphrotoxicité potentielle, abcès cutanés/cellulite
Miltéfosine *	2 mg/kg per os (PO) une fois par jour pendant 28 jours	Vomissements, diarrhée
Allopurinol	10 mg/kg PO deux fois par jour pendant au moins 6-12 mois	Urolithiase (xanthine)

*Seules molécules avec AMM vétérinaire pour le traitement de la leishmaniose canine en Europe

** Une prolongation du traitement de deux à trois semaines peut être envisagée si l'amélioration du patient est insuffisante

D'après Solano-Gallego et al. (52)

L'antimoniote de méglumine est un agent anti-leishmanien du groupe antimoine pentavalent qui possède une activité parasiticide et potentialise la capacité phagocytaire des macrophages. Son mode d'action pourrait être dû à l'inhibition d'enzymes parasitaires et à une conversion intramacrophagique des antimoinés pentavalents en composés toxiques pour les amastigotes de *Leishmania*. A l'origine, l'allopurinol était utilisé dans le but de diminuer l'hyperuricémie dans le cas de chimiothérapies. Par la suite on employait l'allopurinol dans les cas d'hyperuricémie primitive notamment pour le traitement de la goutte chez l'Homme et c'est en 1970 que Marr et Pfaller découvrent que l'allopurinol a un rôle dans la leishmaniose via des essais sur des souches au stade promastigotes de *Leishmania Donovanii* en modèle tumoral macrophagique.(120) L'allopurinol est un analogue de la purine et un parasitostatique. Son action est dû à la formation d'un analogue toxique de l'adénosine triphosphate (ATP) qui une fois incorporé dans l'acide ribonucléique (ARN) du parasite, inhibe la synthèse des protéines. L'association de l'allopurinol et de l'antimoniote de méglumine est considérée comme le traitement le plus efficace et constitue le protocole de première intention contre la leishmaniose canine. En effet, il a été montré que l'association antimoniote de méglumine et allopurinol favorise l'amélioration clinique ainsi qu'une diminution marquée de la charge parasitaire dans le sang, la peau et les nœuds lymphatiques et que les résultats obtenus sont meilleurs en combinant les deux molécules. (114,121–123) Il a été montré que l'administration d'allopurinol seul sur une longue période est bien tolérée et permet une guérison clinique à long terme mais sans élimination totale du parasite. (122,124) L'allopurinol est une molécule avec pour seul effets secondaire rapporté, une cristallurie à cristaux de xanthine lors d'un traitement prolongé (13 % des chiens concernés) provoquant dans certains cas des signes cliniques majeurs d'obstruction urinaire. Le mécanisme pouvant expliquer la xanthinurie est la dégradation des purines, ainsi afin de prévenir la formation de calculs de xanthine, la mise en place d'une alimentation pauvre en purine est recommandée. (125,126) Récemment, la miltéfosine en combinaison avec l'allopurinol s'est révélée être une alternative à la combinaison antimoniote de méglumine et

allopurinol et constitue le protocole de seconde intention. (127) La miltéfosine est un alkyl-lysophospholipide utilisé initialement dans le cadre des métastases cutanées de carcinomes mammaires. La miltéfosine n'est pas directement toxique pour les leishmanies mais active les macrophages, les cellules T et la production de réactifs microbicides d'azote et d'oxygène. La miltéfosine perturbe les voies de signalisation et la synthèse de la membrane cellulaire, induisant éventuellement une mort cellulaire de type apoptose. Il a été montré que la miltéfosine à 2mg/kg PO une fois par jour pendant 28 jours permettait une amélioration des signes cliniques et une diminution de la charge parasitaire non significativement différente à celle obtenue avec l'antimoniote de méglumine. En majorité, il a été montré que les effets secondaires rencontrés avec la miltéfosine et l'antimoniote de méglumine concernaient l'appareil gastro-intestinal (vomissements, diarrhée, dysorexie, anorexie) pour 58 et 55 % des chiens respectivement. Il semblerait que la miltéfosine serait moins néfaste pour les paramètres liés aux fonctions hépatique et rénale par rapport à l'antimoniote de méglumine. (128) De plus, dans une étude expérimentale randomisée sur huit chiens beagles il a été montré que tous les chiens traités à l'antimoniote de méglumine présentaient des lésions tubulaires grave alors qu'aucune lésion n'était retrouvée chez les chiens traités avec la miltéfosine. (129) Cependant une étude sur 18 chiens suivis pendant six ans a montré que l'antimoniote de méglumine permettait une amélioration clinique plus rapide et moins de récives cliniques. (125) Ainsi, sous réserve de nouvelles investigations, la miltéfosine par sa faible toxicité et sa facilité d'administration semble être une bonne alternative à l'antimoniote de méglumine dans le traitement de la leishmaniose canine mais n'est pas commercialisée en France à l'heure actuelle.

2.2.2 Traitements de second choix

Les traitements non consensuels et nécessitant d'autres études pour prouver leur efficacité et leur innocuité sont répertoriés dans le tableau VI.

Tableau VI : Traitements de seconde ligne pour la leishmaniose canine

Molécule	Posologie	Effets secondaires principaux
Amphotéricine B* (2,130,131)	0,5-0,8 mg/kg en intra-veineux (IV) deux fois par semaine pendant deux mois	Néphrotoxicité, anorexie, vomissements
Paromomycine (56,132,133)	15 mg/kg une fois par jour SC pendant 21 jours	Néphrotoxicité, ototoxicité
Marbofloxacin (134–137)	2 mg/kg PO une fois par jour pendant un mois	Abattement, vomissements, dysorexie
Pentamidine (138,139)	2 cures à 3 semaines d'intervalle : 8 injections intra-musculaires (IM) à 4 mg/kg tous les trois jours	Injection irritante, abcès et douleur au point d'injection
Kétoconazole (132,140)	7 mg/kg PO une fois par jour pendant 7 à 13 semaines	Non investigués
Enrofloxacin (141)	20 mg/kg PO une fois par jour pendant 30 jours	Aucun rapporté
Enrofloxacin + métronidazole (141)	20 mg/kg PO une fois par jour pendant 30 jours (enrofloxacin) + 10 mg/kg PO une fois par jour pendant 30 jours (métronidazole)	Aucun rapporté
Spiramycine + métronidazole (142)	150 000 unité internationale (UI)/kg une fois par jour pendant 90 jours (spiramycine) + 25 mg/kg PO une fois par jour pendant 90 jours (métronidazole)	Pemphigus foliacé, hépatotoxicité, néphrotoxicité
Buparvaquone (143)	4 injections à 5 mg/kg IM tous les 4 jours	Non investigués

*Traitement de 1ère ligne pour la Leishmaniose Viscérale Humaine en Europe ; non recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour un usage vétérinaire, afin d'éviter l'apparition de résistances

Source : Desmarecaux Léa

Amphotéricine B

L'amphotéricine B est une molécule leishmanicide très puissante qui se lie à l'ergostérol contenu dans la membrane cellulaire des parasites et entraîne la formation de pores aqueux puis la mort des parasites par lyse osmotique. Cependant, l'amphotéricine B présente de sérieux désavantages comme le fait que l'administration se fait par voie intra-veineuse mais également sa néphrotoxicité. Des formulations lipidiques se sont développées afin de tenter de diminuer la toxicité de l'Amphotéricine B mais leur coût important représente un frein pour un usage vétérinaire. (2) Il a été montré que l'association

d'amphotéricine B avec une émulsion lipidique d'huile de soja permettait une résolution clinique à la fin du traitement (89 % des chiens) et une PCR sur moelle négative (73 % des chiens). (130) Cependant au cours du suivi, des rechutes cliniques ont été mises en évidence (131) ainsi qu'une élévation réversible de la créatinine sérique chez tous les chiens et un taux de décès de 11 % pouvant être imputable à la toxicité rénale de l'amphotéricine B. (130)

Paromomycine

La paromomycine est un antimicrobien aminoside ayant une activité anti-leishmanienne mais dont le mécanisme d'action n'est pas connu. Des études ont montré qu'à forte dose les animaux traités présentaient une augmentation des taux de créatinine et une surdité bilatérale réversible et à très forte dose (40 à 80 mg/kg par jour) un taux de mortalité important. (132) Une étude pilote chez 12 chiens non urémiques sans protéinurie recevant de la paromomycine à 15 mg/kg SC pendant 21 jours a montré une innocuité du traitement à cette dose, une rémission partielle des signes cliniques, une amélioration des anomalies de laboratoire, une réduction de la charge parasitaire et une absence de rechute dans les trois mois. (133) De plus, la paromomycine a plusieurs avantages tels que son faible coût, sa disponibilité commerciale et sa non-utilisation dans le traitement de la leishmaniose viscérale humaine (limite le risque de résistances). Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer son efficacité, son innocuité mais aussi la possibilité éventuellement de l'associer à un autre traitement comme l'allopurinol. (56)

Marbofloxacin

La marbofloxacin est une fluoroquinolone de troisième génération développée pour usage vétérinaire. Il a été montré in vitro que la marbofloxacin possédait une activité leishmanicide qui agissait par les voies du TNF- α et de l'oxyde nitrique synthase. L'activité leishmanicide était corrélée à la production de dioxyde d'azote (NO₂) par les macrophages infectés permettant l'élimination efficace des amastigotes (134) mais avec une efficacité inférieure à celle de la miltéfosine. (135) Une étude de terrain (136) ouverte randomisée sur 24 chiens atteints de leishmaniose a évalué l'efficacité clinique de la marbofloxacin à 2mg/kg PO une fois par jour pendant 10 à 40 jours et sur un suivi total de neuf mois. L'efficacité clinique a été obtenue pour 67 % des chiens et une diminution significative de la densité parasitaire a été observée. De plus, aucun effet indésirable n'a été observé pendant les neuf mois de suivis et trois chiens ont présenté une rechute. L'amélioration des signes cliniques a été atteinte plus rapidement et était meilleure chez les chiens traités pendant 28 jours suggérant que cette durée et posologie de traitement peut offrir une bonne alternative pour le traitement de la leishmaniose canine. Une étude de terrain ultérieure multicentrique (137) sur 61 chiens atteints de leishmaniose a évalué l'efficacité clinique et parasitologique de la marbofloxacin à 2 mg/kg PO pendant 28 jours avec un suivi de un an. Le taux d'efficacité était similaire à l'étude précédente mais le taux de rechute était de 53 % après une moyenne de 5,5 mois. De plus trois chiens ont présenté des effets indésirables liés au traitement (vomissements, abattement, dysorexie). Ainsi, des études complémentaires notamment en associant la marbofloxacin avec de l'allopurinol sont nécessaires pour confirmer la pertinence de l'utilisation de la marbofloxacin dans le traitement de la leishmaniose.

Pentamidine

La pentamidine est un antileishmanien et un trypanocide commercialisé en médecine humaine dont le mode d'action n'est pas connu. Son injection est très irritante et peut provoquer des abcès et des douleurs au point d'injection. Son utilisation a été étudiée dans deux études expérimentales (138,139) qui ont montré qu'à la posologie présentée dans le tableau VI, une résolution clinique était obtenue chez tous les chiens sans rechute dans les six mois et aucun effet secondaire n'a été rencontré. Cependant, l'aspect parasitologique, la non-infectiosité des chiens et l'innocuité du traitement restent à investiguer avant de considérer la pentamidine comme un traitement efficace contre la leishmaniose canine.

Kétoconazole

Le kétoconazole est un antifongique de la classe des imidazoles qui inhibe la synthèse de l'ergostérol, un composant important de la membrane cellulaire des champignons et des leishmanies (140). Son utilisation a été étudiée chez 14 chiens atteints de leishmaniose. A la posologie de 7 mg/kg PO une fois par jour pendant sept à 13 semaines, 71 % des chiens ont pu atteindre une rémission clinique complète. Cependant aucun suivi sur le long terme n'a été réalisé ne permettant pas de juger des éventuelles rechutes de la maladie avec ce traitement ou des éventuels effets secondaires. Il n'existe pas de preuves suffisantes actuellement pour recommander l'utilisation du kétoconazole dans le traitement de la leishmaniose canine et des investigations supplémentaires sont nécessaires. (132)

Métronidazole, enrofloxacin et spiramycine

L'enrofloxacin est une fluoroquinolone de seconde génération qui présente un intérêt dans le traitement pour la leishmaniose car la structure génomique des trypanosomes est proche de celles des bactéries. Ainsi, les fluoroquinolones par leur mode d'action connu, pourraient interférer avec la réplication de l'ADN de certains trypanosomes comme *L. infantum*. Le métronidazole est un antibiotique et antiparasitaire de la classe des nitroimidazoles dont le mécanisme d'action n'est pas complètement connu mais semble proche de celui des quinolones avec certaines desquelles (comme l'enrofloxacin) il montre une activité synergique. (141) Le métronidazole est également utilisé en association avec la spiramycine (antibiotique et antiparasitaire de la classe des macrolides) en médecine vétérinaire (Stomorgyl ND) dans le traitement des infections bucco-dentaires. L'utilisation du métronidazole seul dans le traitement de la leishmaniose canine n'a pas montré jusqu'ici son efficacité mais deux études se sont intéressées à son utilisation en association avec l'enrofloxacin et la spiramycine.

La première étude (141) s'est intéressée dans un premier temps à l'activité in vitro de l'enrofloxacin. Elle a montré que celle-ci n'exerçait pas d'activité anti-leishmanienne directe in vitro mais qu'elle possédait une activité indirecte in vitro et était capable de détruire les macrophages infectés, d'activer les lymphomonocytes et la production d'oxydes. Dans un second temps, l'étude s'est intéressée à l'activité in vivo de l'enrofloxacin. Pour ce faire, 12 chiens des 36 inclus dans l'étude ont reçu de l'enrofloxacin à la dose de 20 mg/kg PO une fois par jour pendant 30 jours, 12 autres chiens ont reçu de l'enrofloxacin à la même dose et du métronidazole à la dose de 10 mg/kg PO une fois par jour pendant 30 jours et 12 chiens

témoins ont reçu de l'antimoniote de méglumine pendant 30 jours. 80 % des chiens ayant reçu l'association enrofloxacin/métronidazole et 50 % des chiens ayant reçu l'enrofloxacin seule ont montré une résolution des signes cutanés et une amélioration de certaines anomalies clinico-biologiques a été notée. Aucun effet secondaire n'a été rapporté au cours du suivi. Cependant, même si ces résultats sont encourageants, 50 % des chiens ayant reçu l'enrofloxacin, seule ou en association, ont présenté des rechutes cliniques précoces deux à trois mois après le traitement, contrairement au groupe témoin pour lequel 16 % des chiens ont présenté une rechute clinique quatre mois après le traitement. Ainsi, l'utilisation de l'enrofloxacin seule ou en association avec le métronidazole dans le traitement de la leishmaniose canine ne peut être recommandée. Cependant, l'enrofloxacin renforce l'effet thérapeutique d'un traitement spécifique de la leishmaniose canine et peut donc être recommandée en cas d'infections cutanées secondaires pour lesquelles son utilisation est efficace.

La seconde étude randomisée (142) s'est intéressée à l'activité in vivo de la spiramycine en association avec le métronidazole. 13 chiens ont reçu pendant 90 jours une association de métronidazole à la dose de 25 mg/kg PO une fois par jour et de spiramycine à la dose de 150000 UI/kg PO une fois par jour et 14 chiens témoins ont reçu un traitement conventionnel à base d'antimoniote de méglumine et d'allopurinol. Au total, 76 % des chiens ayant reçu l'association spiramycine/métronidazole se sont améliorés cliniquement à la fin du traitement mais aucun d'entre eux n'a présenté de PCR négative au cours du suivi. Un chien a présenté un pemphigus foliacé et quatre des anomalies biochimiques. Enfin, le taux de rechutes cliniques dans les quatre mois après la fin du traitement était de 16 % et de 10 % respectivement dans le groupe traité avec l'association spiramycine et métronidazole et dans le groupe témoin. Ainsi, l'association spiramycine et métronidazole peut être considérée comme une alternative thérapeutique de la leishmaniose canine pour les chiens ne répondant pas ou étant intolérant aux traitements classiques. Cependant, des études à plus grande échelle et d'une plus grande durée sont nécessaires pour réunir d'avantage d'informations sur l'efficacité de l'utilisation de ce traitement.

Buparvaquone

La buparvaquone est une hydroxynaphthoquinone de seconde génération utilisée dans le traitement et la prophylaxie des theilérioses bovines, ovines et caprines. Dans un modèle de macrophages in vitro, la buparvaquone s'est révélée avoir une activité antileishmanienne. Une étude de terrain (143) sur sept chiens s'est intéressée à l'activité in vivo de la buparvaquone. Les chiens ont reçu la buparvaquone à la dose de 5 mg/kg IM quatre fois tous les quatre jours permettant seulement une amélioration partielle, voire pas d'amélioration pour tous les chiens. Même si on ne peut exclure l'efficacité de la buparvaquone à des doses plus élevées ou avec un traitement plus long, à ce stade la buparvaquone n'apparaît pas être efficace dans le traitement de la leishmaniose canine.

2.2.3 Immunothérapie

Comme évoqué plus haut, l'évolution de la maladie dépend largement de la réponse immunitaire de l'hôte. Ainsi, un traitement orientant le système immunitaire vers une réponse Th1 serait intéressant dans le cas de la leishmaniose canine. L'immunothérapie, contrairement

aux autres traitements développés précédemment, ne présente pas d'activité leishmanicide directe mais module la réponse immunitaire de l'hôte et peut être utilisée seules dans les stades les moins avancés de la maladie ou associée aux traitements conventionnels de la leishmaniose canine dans les cas plus avancés. Différents composés sont susceptibles d'être utilisés dans le but d'améliorer la réponse immunitaire dans le cas d'une infection à *L. infantum*. (144) L'ensemble des composés d'immunothérapie ayant été étudiés sont représentés dans la figure 11.

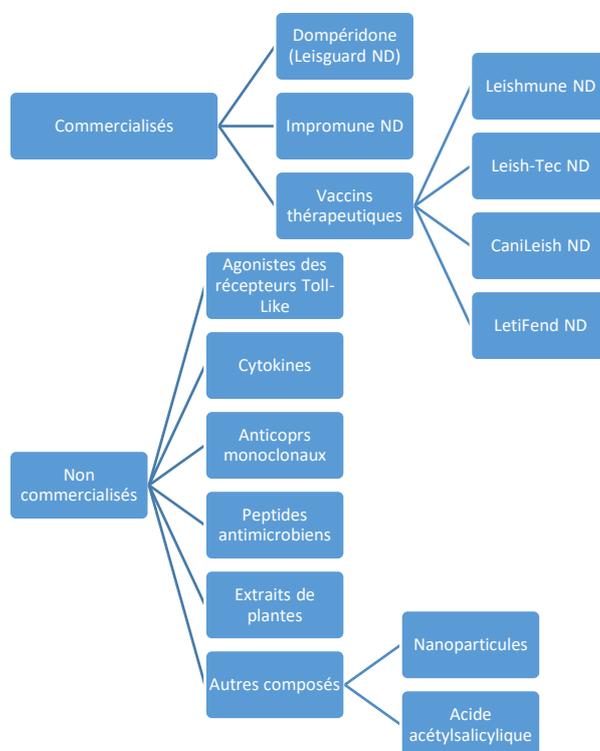


Figure 11 : Composés d'immunothérapie disponibles dans le cas d'une infection à *L. infantum*

Source : Léa Desmarecaux

Composés d'immunothérapie commercialisés

- Dompéridone (Leisguard ND)

La dompéridone est à l'origine utilisée chez l'Homme comme gastro-kinétique et antiémétique ou pour stimuler la production de lait. En médecine vétérinaire, la dompéridone peut également être utilisée comme gastro-kinétique. La dompéridone est un antagoniste des récepteurs de la dopamine D2 qui stimule la production de sérotonine qui elle-même stimule la sécrétion de prolactine. La prolactine est une cytokine qui possède, en plus de son rôle dans la production de lait, un rôle pro-inflammatoire et est capable de stimuler les réponses immunitaires induites par les lymphocytes Th1. Ce mécanisme d'action explique l'intérêt de certains auteurs pour cette molécule afin de démontrer ses bénéfices d'utilisation dans le cas de la leishmaniose canine. (56)

Dans une première étude de terrain, (145) 98 chiens ont reçu de la dompéridone en monothérapie à la dose de 1 mg/kg PO deux fois par jour pendant un mois et ont été suivis pendant 12 mois. Dans cette étude, la dompéridone a été efficace pour contrôler et réduire

les signes cliniques et le titre d'anticorps et elle a été d'autant plus efficace chez les animaux présentant des signes cliniques discrets donc probablement en stade précoce de la maladie. Dans une autre étude, (146) 20 chiens sains ont reçu de la dompéridone à la dose de 0,5 mg/kg PO une fois par jour pendant 30 jours et ont présenté une augmentation significative du pourcentage de neutrophiles activés par rapport aux chiens témoins non traités. Enfin dans une étude plus récente, (147) 12 chiens naturellement infectés ont reçu un traitement de furazolidone à la dose de 35 mg/kg/j PO pendant 21 jours et de dompéridone à la dose de 1 mg/kg PO deux fois par jour pendant 10 jours. Les chiens traités ont présenté une diminution significative des lésions cutanées par rapport au groupe témoins non traités. Cependant comme le groupe témoin n'a pas été traité, il est impossible de savoir si les résultats obtenus sont dus à l'une ou l'autre des molécules ou à l'association des deux. Un essai clinique récent monocentrique, ouvert, contrôlé et randomisé s'est intéressé à l'efficacité préventive de la dompéridone chez des chiens vivants en zone d'endémie (Valence, Espagne). (148) Au total, 44 des 90 chiens sains et séronégatifs recrutés ont reçu de la dompéridone à la dose de 0,5 mg/kg PO une fois par jour pendant 30 jours consécutifs tous les quatre mois et les 46 autres chiens n'ont pas été traités. Les chiens étaient suivis pendant 21 mois. Les chiens traités à la dompéridone avaient un risque sept fois plus faible de développer une leishmaniose canine que les sujets non traités, avec un taux de prévention de 77 % au cours de la période de suivi de 21 mois. Ainsi, à une telle dose, la dompéridone réduit de façon efficace le risque de développer une leishmaniose canine dans les zones d'endémie. Même si les résultats de ces différentes études semblent prometteurs, des études plus complètes (suivis plus longs, plus grand nombre de chiens, groupe témoin différent, par exemple traité avec traitement consensuel seul et groupe test traité avec une association traitement consensuel et dompéridone,...) sont nécessaires pour confirmer définitivement son effet dans la prévention et le traitement de la leishmaniose canine.

La dompéridone est commercialisée dans plusieurs pays européens comme le Portugal, l'Espagne et l'Italie. Elle est utilisée pour le traitement de la leishmaniose canine afin de contrôler l'évolution clinique aux stades précoces de la maladie (c'est-à-dire les chiens avec un taux d'anticorps faible à modéré et avec des signes cliniques modérés tels qu'une lymphadénomégalie périphérique ou une dermatite papuleuse). La dompéridone est également utilisée comme agent prophylactique de la leishmaniose canine. Pour le traitement, le fabricant recommande l'utilisation de la dompéridone à la dose de 0,5 mg/kg PO une fois par jour pendant quatre semaines consécutives le plus tôt possible après le diagnostic. Le traitement peut être répété si besoin en accord avec le suivi clinique et sérologique. Pour ce qui est de la prophylaxie, le fabricant recommande l'utilisation de la dompéridone en zone d'endémie chez les chiens séronégatifs à la dose de 0,5 mg/kg PO une fois par jour pendant quatre semaines consécutives et tous les quatre mois (en juin, octobre et février).

Certains effets secondaires sont rapportés lors de l'utilisation de la dompéridone chez le chien notamment des troubles de la glande mammaire disparaissant à l'arrêt du traitement, de l'abatement, des troubles digestifs et de façon plus anecdotique comportementaux. De plus, chez l'Homme la dompéridone est connue pour allonger l'intervalle QT entraînant des risques élevés de morts cardiaques subites lorsque celle-ci est prise à forte dose. Cet effet

secondaire n'a pas été investigué chez le chien mais la co-administration de molécules ayant un effet secondaire similaire ou la co-administration de molécules pouvant augmenter l'absorption de la dompéridone pourrait induire des effets secondaires similaires à ceux observés chez l'Homme. (144,149)

- Impromune ND : Nucléoforce (nucléotides alimentaires) et AHCC (composés corrélés à l'hexose actif)

Les nucléotides alimentaires sont naturellement présents dans tous les types d'aliments d'origine animale et végétale et sont reconnus pour stimuler les réponses immunitaires. L'AHCC est un complément alimentaire riche en alpha-glucane extrait de champignon, reconnu pour son activité antioxydante et la stimulation de la réponse immunitaire Th1. Lorsqu'ils sont utilisés en association, Nucléoforce et AHCC ont un effet synergique qui agit sur les réponses innées et adaptatives.

Un essai clinique (150) multicentrique, ouvert, contrôlé et randomisé s'est intéressé à l'utilisation de l'AHCC et des nucléotides alimentaires chez 69 chiens atteints de leishmaniose. Un traitement conventionnel à base d'allopurinol pendant 180 jours et d'antimoniote de méglumine pendant 28 jours a été administré au premier groupe tandis que le deuxième recevait de l'antimoniote de méglumine pendant 28 jours en association avec 17 mg/kg d'AHCC plus 32 mg/kg de nucléotides PO une fois par jour pendant 180 jours. Les deux groupes ont montré une amélioration clinique et une diminution des titres d'anticorps par ELISA significatives après le traitement. Cependant l'amélioration était significativement inférieure dans le groupe ayant reçu l'AHCC et les nucléotides alimentaires par rapport au groupe ayant reçu l'allopurinol. De plus la charge parasitaire a été réduite dans les deux groupes sans différence significative entre les deux groupes. Enfin, 41 % des chiens ayant reçu l'allopurinol ont développé des calculs de xanthine alors qu'aucun chien ayant reçu l'AHCC et les nucléotides alimentaires n'en ont développés. Ainsi, l'utilisation d'AHCC et de nucléotides alimentaires pourrait être une bonne alternative à l'utilisation de l'allopurinol chez les chiens infectés souffrant de calculs de xanthine. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats encourageants (groupe témoin, utilisation d'un système de notation clinique standardisé, période de suivi plus longue, ...)

- Vaccins thérapeutiques

Certains des vaccins (Leishmune ND, Leish-Tec ND) ont été utilisés pour le traitement de la leishmaniose canine dans plusieurs études. Il ressort de ces études que les chiens traités avec ces vaccins ont présenté une amélioration clinique, que cette amélioration était plus importante lors des stades modérés à sévères. (144) De plus, une autre étude (54) s'est intéressée à l'utilisation des antigènes excrétés-sécrétés de *L. infantum* (composition du vaccin Canileish ND) dans le traitement de la leishmaniose chez trois chiens qui ont reçu 25 µg SC deux fois à trois semaines d'intervalle. Les chiens ont aussi présenté une nette amélioration clinique, une diminution du titre en anticorps et une absence de rechute clinique dans les deux ans. L'innocuité des antigènes ayant été vérifiée dans des études antérieures, ces résultats

sont prometteurs pour l'utilisation de ces antigènes dans le traitement de leishmaniose canine, en particulier chez les animaux ne répondant pas au traitement initialement mis en place ou en situation de rechute clinique.

Composés d'immunothérapie non commercialisés

- Agonistes des récepteurs Toll-like (TLR)

Les TLR sont des protéines transmembranaires jouant un rôle crucial dans le système immunitaire inné et il en existe 10 chez le chien. Les agonistes des TLR se lient aux TLR pour activer les voies de signalisation et amplifier les réactions immunitaires contre les parasites en stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires. Les agonistes des TLR semblent donc intéressants pour l'immunothérapie et la prophylaxie de la leishmaniose canine. Cependant, la majorité des recherches ont été menées sur des rongeurs ou des primates laissant peu d'informations sur les avantages potentiels de leur traitement chez le chien.

- Agonistes du TLR2

Une étude de terrain sur 20 chiens leishmaniens a évalué le potentiel immunomodulateur de l'agrégat protéique d'anhydride de phospholinoléate-palmitoléate d'ammonium et de magnésium (P-MAPA) (151). Le P-MAPA est issu d'un champignon et il a été démontré qu'il activait le TLR2 dans les cellules embryonnaires rénales humaines. Parmi les 20 chiens, 10 ont reçu des injections IM de P-MAPA à la dose de 2 mg/kg tous les trois jours pendant 45 jours et les 10 autres chiens témoins ont reçu des injections de placebo. Les 10 chiens traités ont montré une amélioration significative des signes cliniques, de la réponse immunitaire cellulaire et une réduction significative de la charge parasitaire cutanée par rapport aux chiens témoins. Une autre étude de terrain a montré que l'utilisation de P-MAPA chez des chiens infectés a augmenté l'expression de TLR2 des macrophages infectés par rapport aux témoins. (152) Ces résultats suggèrent que le P-MAPA pourrait être indiqué comme adjuvant dans le traitement de la leishmaniose canine en stimulant une réponse immunitaire cellulaire chez les chiens traités.

Un autre agoniste du TLR2, le Pam3Cys, a été étudié dans un modèle murin d'infection à la leishmaniose. (153) Cette étude a montré le rôle prophylactique de Pam3Cys qui améliore l'efficacité thérapeutique de la miltéfosine à faible dose. Cette étude justifie des investigations supplémentaires sur les potentielles actions d'immunopotentialisation du Pam3Cys.

- Agonistes du TLR4

Un vaccin thérapeutique constitué d'antigènes leishmanien et d'un agoniste du TLR4 a été évalué pour son utilisation comme traitement immunothérapeutique de chiens symptomatiques infectés par *L. infantum*. L'utilisation de ce vaccin thérapeutique chez les chiens symptomatiques infectés a permis une normalisation des anomalies hématologiques et biochimique, une restauration et activation d'une réponse immunitaire, une amélioration des signes cliniques et une réduction de la charge parasitaire permettant une diminution de la transmission de *L. infantum* aux phlébotomes. (154) Ce vaccin thérapeutique a également été évalué en association avec de l'allopurinol administré pendant 90 jours. Les chiens étaient

suivis pendant un an. Cette association a montré que l'allopurinol seul ou en association permettait une amélioration clinique à long terme. Cependant, après un an de suivi, des parasites ont été trouvés dans les organes des chiens traités avec l'allopurinol seul, alors qu'aucun parasite n'a été détecté chez les chiens traités avec l'association allopurinol et vaccin thérapeutique. Ainsi, l'utilisation de l'immunochimiothérapie dans ce cas a permis une clairance parasitaire à long terme. (155) Il serait intéressant d'étudier par la suite si cette association permet de réduire la dose de molécule utilisée, les effets secondaires et la durée d'administration.

- Agonistes du TLR7

L'imiquimod, un agoniste du TLR7, utilisé dans le traitement topique de la leishmaniose cutanée humaine et comme adjuvant vaccinal dans différentes études, a été utilisé chez un enfant infecté par *L. infantum* et ne répondant pas à deux cures d'Amphotéricine B. L'imiquimod a permis une récupération complète chez ce patient et aucune rechute n'a été observée après 12 mois de suivi. (156) Cependant chez le chien, l'utilisation de l'imiquimod dans le traitement des lésions cutanées du stade I de la leishmaniose canine n'est pas efficace. (144)

- Agonistes du TLR9

Le CpG oligonucléotides est un agoniste du TLR9 et a montré à plusieurs reprises dans des modèles murins, seul ou en association avec d'autres molécules, des effets immunomodulateurs dans le traitement de la leishmaniose. (157–159)

- Cytokines

Les cytokines jouent un rôle crucial dans la pathogénie de l'infection. Comme nous avons pu le voir précédemment, les cytokines pro-inflammatoires (IL-12, IL-2, IFN- γ , TNF- α) vont être associées à un état de résistance alors que les cytokines non protectives (IL-4, IL-10) vont être associées à un état de sensibilité. En effet une première étude a montré que l'association d'IFN- γ et d'antimoniote de méglumine était efficace dans le traitement de la leishmaniose viscérale humaine réfractaire au traitement ou non traitée auparavant. (160) Si plusieurs études chez l'homme ont montré que l'utilisation d'IFN- γ accélérerait la réponse clinique et parasitologique au traitement à l'antimoniote de méglumine, les preuves chez le chien manquent encore. (144)

- Anticorps monoclonaux

Des anticorps monoclonaux anti IL-10 utilisés pour diminuer le taux d'IL-10 ont été testés dans deux études chez l'homme et la souris dans le traitement de l'infection à *L. infantum*. Ces études ont montré que la neutralisation de l'IL-10 favorisait la destruction parasitaire que ce soit seul ou en association avec l'antimoniote de méglumine. (161,162) Cependant, l'utilisation des anticorps monoclonaux n'est pas toujours bénéfique. En effet, plusieurs cas de leishmaniose viscérale humaine ont été observés après un traitement avec des anticorps monoclonaux pour de l'arthrite rhumatoïde. Ceci s'explique par le fait que les

anticorps monoclonaux qui ont été utilisés sont des inhibiteurs du TNF- α essentiel dans la formation des granulomes et dans la défense contre des pathogènes intracellulaires tels que *L. infantum*. (144)

- Les peptides antimicrobiens (PAM)

Les peptides antimicrobiens sont composés de 12 à 50 acides aminés et sont produits en réponse à différentes situations telles qu'une inflammation ou une infection. Ils jouent également un rôle important dans l'immunité innée. Cependant, le coût de leur production est trop élevé pour les utiliser en pratique clinique. (144) Différents PAM semblent avoir une activité leishmanicide par l'activation des défenses immunitaires. En effet, une première étude a montré dans un modèle murin que les PAM RP-1 et AA-RP-1 avaient des effets immédiats et rapides in vitro contre trois espèces différentes de *Leishmania* mais aussi qu'ils avaient la capacité in vivo de réduire l'infection viscérale à *Leishmania*. (163) Dans une autre étude, (164) quatre peptides ont démontré une activité antileishmanienne contre les amastigotes intramacrophagiques dans un modèle humain.

- Extraits de plantes

Dans des modèles murins, plusieurs extraits de plantes (*Withania somnifera*, *Sterculia villosa* et *Grifola frondosa*) ont montré une activité immunomodulatrice in vitro voir in vivo contre les leishmanies. (165–167) Cependant, les études sur les extraits de plantes et leur capacité immunomodulatrice dans le traitement de la leishmaniose canine en sont encore à leurs débuts et nécessitent des études supplémentaires pour confirmer leur efficacité et leur innocuité.

- Autres composés

- Nanoparticules de chitine et de chitosane

Ce sont des polysaccharides abondants dans la nature ayant des effets puissants sur les réponses immunitaires. Plusieurs études ont montré les effets immunomodulateurs de la chitine et/ou du chitosane dans des modèles murins in vitro et in vivo infectés par *Leishmania*. (144)

- Acide acétylsalicylique

C'est un anti inflammatoire non stéroïdien dont l'administration orale chez des souris infectées a permis la diminution de la production des amastigotes et a montré des propriétés immunomodulatrices. (168)

Pour conclure, grâce à l'amélioration des connaissances de la leishmaniose notamment les relations hôte-parasite ou encore les différentes réponses immunitaires de l'hôte, les possibilités de traitement de la leishmaniose se diversifient. C'est pourquoi, de nombreuses études s'intéressent à de nouvelles molécules ou à des molécules connues en association avec des immunostimulants. Les résultats de ces études sont encourageants et suggèrent une amélioration du traitement de la leishmaniose à l'avenir. Cependant il ne faut pas oublier que la décision de traiter ou non un chien malade est le fruit d'une discussion entre le propriétaire et le vétérinaire et que ce dernier ne doit pas perdre de vue la capacité et/ou la volonté du propriétaire à respecter le traitement.

2.3 Suivi

Le groupe Leishvet et le système Canine Leishmaniasis Working Group (CLWG) ont également proposé des stratégies de suivi pendant et après le traitement. Les différents paramètres à suivre et leur fréquence de suivi d'après le groupe Leishvet et le système Canine Leishmaniasis Working Group (CLWG) sont représentés respectivement dans les tableaux VII et VIII.

Tableau VII : Prise en charge recommandée pour le suivi de la leishmaniose canine d'après le groupe Leishvet

Paramètres	Chiens malades traités	Fréquence	
		Séropositifs	Séronégatifs et positifs à la PCR
- Historique clinique et examen clinique complet - Numération formule sanguine (NFS), profil biochimique +/- électrophorèse des protéines sériques - Analyse urinaire complète +/- RPCU	Après le premier mois de traitement puis tous les 3-4 mois la première année. Puis, pour les chiens ayant répondu cliniquement complètement au traitement, un contrôle est recommandé tous les 6 mois ou une fois par an.	Tester à nouveau pour confirmer la séropositivité. Tous les 3-6 mois afin de dépister une possible évolution de l'infection vers la maladie. Ne pas vacciner	Tous les 6-12 mois. Peut-être vacciné, sérologie quantitative avant le rappel de vaccin
	Sérologie*	Pas avant 6 mois après le premier traitement, puis tous les 6-12 mois	
PCR temps réel (optionnelle)	Peut être réalisée simultanément à la sérologie. La pleine utilité de ce test pour le suivi durant le traitement est actuellement non connue		

* Certains chiens présentent une diminution significative du titre en anticorps (plus de deux dilutions entre deux analyses) associée à une amélioration clinique dans les 6-12 mois après le traitement. D'autres chiens ne présentent pas de baisse du titre en anticorps malgré une amélioration clinique. Une augmentation marquée du titre en anticorps (plus de deux dilutions entre deux analyses) doit être interprétée comme un marqueur de rechute, surtout chez les chiens dont le traitement a été arrêté.

D'après Solano-Gallego et al. (52)

Tableau VIII : Prise en charge recommandée pour le suivi de la leishmaniose canine et pronostic associé d'après le système CLWG (pour les stades C, D et E, le pronostic et le suivi sont établis avec un traitement antileishmanien conventionnel (association antimoniée de méglumine et allopurinol))

Stade clinique	Définition	Pronostic	Suivi
A	-Absence de signe clinique dû à la leishmaniose. -L'infection ne peut pas être démontrée par microscopie, culture ou PCR et le titre d'anticorps est inférieur à 4 fois la valeur de référence. -Animaux vivant ou ayant vécu en zone d'endémie pendant au moins une saison d'activité des phlébotomes.	Favorable	Examen clinique et sérologie 2 à 4 mois après l'identification initiale de la séropositivité
B	-Absence de signe clinique dû à la leishmaniose. -Mise en évidence des parasites par microscopie, culture ou PCR -Titre d'anticorps négatif ou inférieur à 4 fois la valeur de référence	Favorable à réservé*	- Examen clinique, NFS, bilan biochimique, analyse urinaire, RPCU, électrophorèse des protéines, sérologie tous les 2 à 4 mois pendant 1 an. - Réévaluation tous les 6-12 mois si pas d'augmentation du titre d'anticorps ou si absence de séroconversion
C	-Présence de signes cliniques et/ou d'anomalies clinicopathologiques associés à la leishmaniose. -Mise en évidence des parasites par microscopie, culture ou PCR et séropositivité OU absence de mise en évidence des parasites et titre d'anticorps supérieur à 4 la valeur de référence	Favorable à réservé**	- Examen clinique, NFS, bilan biochimique, analyse urinaire, RPCU, électrophorèse des protéines, après 4-6 semaines de traitement puis tous les 2-4 mois pendant 1 an + sérologie 4-6 mois après le début du traitement puis examen clinique, numération formule sanguine, bilan biochimique, analyse urinaire, sérologie tous les 6-12 mois à vie - PCR optionnelle
D	Chiens avec : (1) néphropathie protéinurique (2) maladie rénale sévère (stade IRIS 3-4) (3) maladie ophtalmique sévère pouvant entraîner une perte fonctionnelle et/ou nécessiter un traitement immunosuppresseur (4) maladie articulaire grave entraînant une perte de la fonction motrice et/ou nécessitant un traitement immunosuppresseur (5) maladie(s) concomitante(s) grave(s)	Réservé à sombre***	Idem stade C mais adapter la fréquence selon manifestations cliniques. En général, réévaluer tous les 7-10 jours pendant le premier mois de traitement puis tous les 1-2 mois
E	a) Cliniquement insensible au(x) traitement(s) recommandé(s) b) Rechute clinique peu de temps après l'arrêt du ou des traitements recommandés		

*Pronostic favorable si l'infection n'évolue pas vers la maladie ; **Pronostic favorable si on observe une rémission clinique après moins de trois mois de traitement, si le titre d'anticorps est réduit dans les six à 12 mois de traitement et la charge parasitaire après un mois. La sévérité de l'insuffisance rénale et la réponse au traitement dictent le pronostic ; *** La sévérité de l'insuffisance rénale et la réponse au traitement dictent le pronostic

D'après : Roura et al. (75)

Comme nous avons pu le voir, la réponse clinique au traitement est spécifique à chaque animal et dépend en grande partie de leur réponse immunitaire mais aussi de leur statut clinique initial. Également, comme nous avons pu l'évoquer, le traitement leishmanicide conduit dans la plupart des cas à une guérison clinique de l'animal mais jamais à une élimination totale du parasite, les chiens infectés traités restant infectieux pour les phlébotomes mais moins infectieux qu'avant le traitement. Ainsi, l'application d'insecticides topiques chez les chiens malades doit être réalisée et ce de façon constante même après guérison clinique afin d'éviter une réinfection et pour diminuer les risques de transmission à l'Homme et aux congénères.

Certains chiens présentent au cours du traitement des effets secondaires dus au traitement qui ne doivent pas être confondus avec une dégradation clinique due à la leishmaniose. La plupart des chiens traités connaissent une amélioration clinique au cours du premier mois de traitement (121,142) alors que dans d'autres cas, une période plus longue après la mise en place du traitement est nécessaire pour obtenir une amélioration clinique apparente. En particulier, pour les chiens avec une insuffisance rénale, on s'attend à obtenir un taux de récupération inférieur par rapport aux chiens sans atteinte rénale ou présentant uniquement une protéinurie discrète. (52) De plus, une période plus longue est nécessaire pour obtenir une normalisation des titres d'anticorps et des altérations des protéines sériques. (4) Une diminution de la charge parasitaire, mesurée par PCR temps réel peut indiquer une réussite du traitement (169,170) tandis qu'une augmentation peut indiquer une rechute imminente (171). Dans tous les cas comme pour toute surveillance, le clinicien doit se poser les questions suivantes : 1) Le traitement en cours nécessite-t-il une modification ? (2) Y a-t-il des effets indésirables du traitement ? (3) Y a-t-il des signes de rechute ? (75)

La durée du traitement à l'allopurinol dépend de différents paramètres comme de la sévérité de la maladie, de la réponse clinique et parasitologique au traitement, de la présence ou non d'effets indésirables, ... Certains chiens très sensibles n'atteignent jamais un point qui permettrait d'arrêter l'allopurinol alors que d'autres chiens plus résistants sont capables de contrôler l'infection sans nécessiter de traitement long. Également, certains chiens qui répondent initialement bien au traitement peuvent présenter une rechute clinique après l'arrêt du traitement ou pendant celui-ci. Cependant, l'association des critères suivants semble suffisante pour arrêter le traitement à l'allopurinol (4,52) :

- 1) La présence d'une résolution complète des anomalies clinicopathologiques et cliniques. Cette résolution doit être évaluée par un examen clinique, une numération formule sanguine, un profil biochimique complet et une analyse urinaire au moins un an après l'administration initiale d'allopurinol ;
- 2) Une diminution marquée du taux d'anticorps (négatif ou limite positif) qui doit être évaluée par une sérologie quantitative.

Concernant la xanthinurie, une étude sur 30 chiens leishmaniens et 10 chiens sains (172) suggère qu'un suivi échographique de l'appareil urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois et une mesure de la xanthinurie lors d'un changement de dosage de l'allopurinol pourraient être ajoutés au suivi consensuel. Également, cette étude s'interroge sur la possibilité de diminuer

progressivement les doses d'allopurinol afin d'améliorer sa tolérance chez les animaux traités. Etant donné que la concentration minimale inhibitrice de l'allopurinol contre les leishmanies n'est pas connue, la diminution de la dose de la molécule représenterait un risque de développement de résistances et n'est donc pour l'instant pas envisageable. L'allopurinol peut être arrêté dans le cas où une cristallurie massive de xanthine est présente et ne peut être contrôlé par un régime pauvre en purine, une hydratation correcte ou une diminution de la dose d'allopurinol. Enfin, si l'allopurinol est arrêté, des analyses d'urine régulières sont nécessaires pour surveiller l'apparition de xanthinurie. (52,123)

Initialement, l'animal se trouve dans un certain stade clinique de la maladie (tableau IV) donnant au vétérinaire et aux propriétaires une estimation du pronostic. Au cours du suivi, les anomalies cliniques et clinico-biologiques peuvent évoluer après la mise en place du traitement et il est important de prendre en compte ces changements. En effet cela nous permet de juger de l'efficacité du traitement et on peut être amené à placer l'animal dans un stade clinique différent avec un pronostic et une surveillance différente. (4)

Se pose aussi la question de la prise en charge des chiens infectés mais cliniquement sains en termes de suivi. Comme nous avons pu le voir (tableau IV et VII), il n'existe pas de consensus concernant la nécessité de traiter ou non ces chiens mais dans tous les cas un suivi est nécessaire. Certains chiens infectés cliniquement sains peuvent développer des signes cliniques de la leishmaniose après une période variant de quelques semaines à une année. Mais dans la plupart des cas, les chiens infectés cliniquement sains le restent toute leur vie. (3) On ne sait toujours pas si les chiens cliniquement sains mais infectés peuvent éliminer spontanément ou non l'infection. Une étude longitudinale (173) sur 43 chiens beagle introduits en zone d'endémie a montré que les animaux cliniquement sains mais positifs à la PCR sur moelle osseuse étaient devenus négatifs au cours du temps. Cependant cette étude est limitée (un seul site étudié pour la PCR, sensibilité moyenne de la PCR) et d'autres études sont nécessaires pour répondre correctement à cette question.

Une étude chez 23 chiens suivis pendant deux à neuf ans montre bien l'importance du suivi puisqu'avec un traitement et un suivi adaptés, les chiens au stade II de la maladie ont pu présenter une survie longue et une bonne qualité de vie avec seulement trois chiens ayant rechuté cliniquement. (123) De plus, le suivi de l'animal est essentiel pour déceler un potentiel échec thérapeutique et adapter le traitement par la suite si nécessaire.

3. Données actuelles sur les résistances aux leishmanicides

Il faut comprendre que l'échec thérapeutique n'est pas synonyme de résistance au traitement. L'échec thérapeutique est une notion plus large que la résistance au traitement et est sous l'influence de nombreux facteurs :

- Facteurs liés à l'hôte : immunité, état nutritionnel ;
- Facteurs liés au parasite : accessibilité au médicament de par sa localisation dans l'hôte, résistance au traitement ;
- Facteurs liés à l'environnement : réchauffement climatique qui contribue à l'expansion de la maladie par exemple.

On peut distinguer deux formes d'échec thérapeutique :

- L'animal ne répond pas et les symptômes persistent à la fin du traitement ;
- L'animal initialement répond au traitement puis présente (généralement dans les six à 12 mois après la fin du traitement) une rechute.

Même si l'échec thérapeutique va plus loin que la résistance au traitement, cette dernière doit être considérée comme un facteur contributif majeur.

D'après l'organisation mondiale de la Santé, la résistance aux antimicrobiens « se produit lorsque les bactéries, les virus, les champignons et les parasites changent avec le temps et ne répondent plus aux médicaments, ce qui rend les infections plus difficiles à traiter et augmente le risque de propagation de maladies, de maladies graves et de décès ».

En raison de la résistance aux médicaments, les antibiotiques et autres médicaments antimicrobiens deviennent inefficaces et les infections deviennent de plus en plus difficiles, voire impossibles à traiter. » (174) La résistance aux traitements antiprotozoaires est connue pour la malaria, la trypanosomiase ou encore la trichomonase. La résistance aux leishmanicides chez l'Homme est également bien documentée. Chez le chien, comme l'on n'obtient jamais de guérison parasitologique, les traitements sont fréquemment renouvelés avec les mêmes molécules et donc une sélection et une transmission de parasites résistants pourraient apparaître. Plusieurs études se sont intéressées à l'existence ou non d'une résistance aux leishmanicides chez le chien et aux mécanismes potentiellement impliqués.

3.1 Résistance à l'antimoniote de méglumine

Une étude expérimentale (175) sur quatre chiens s'est intéressée à la sensibilité des leishmanies avant et après traitement répété à l'antimoniote de méglumine. Pour ce faire, quatre chiens naturellement infectés ont été traités avec plusieurs cures d'antimoniote de méglumine et les leishmanies avant et après traitement ont été isolées. Ensuite, la sensibilité des leishmanies à l'antimoniote de méglumine a été testée in vivo dans un modèle murin avant et après ces traitements répétés. Cela a permis de montrer que la sensibilité des leishmanies à l'antimoniote de méglumine diminuait après un traitement répété sans que le nombre total de cures ne semble jouer un rôle dans la sensibilité. Les parasites n'étaient jamais complètement résistants puisqu'ils étaient éliminés lorsque des fortes doses d'antimoniote étaient utilisées. De plus, deux des chiens étaient toujours infectieux pour les phlébotomes après le traitement et les leishmanies isolées par la suite sur ces phlébotomes ont également montré un certain niveau de résistance à l'antimoniote de méglumine. Une autre étude (176) a également montré une diminution de la sensibilité aux antimoines après plusieurs cures de traitement cependant aucune différence de sensibilité des amastigotes n'a été observée malgré des passages in vitro et des infections de hamster. D'autres études sont nécessaires pour savoir si ces phlébotomes peuvent ensuite transmettre ces parasites résistants à d'autres hôtes vertébrés. Cependant, il semblerait que les traitements répétés ne soient pas la seule cause à l'origine de la résistance de *L. infantum* aux antimoines mais que l'environnement rencontré par les leishmanies tout au long de leur cycle de vie pourrait jouer un rôle dans l'acquisition de résistance naturelle aux médicaments (177). Une étude expérimentale (178) sur des isolats de *L. infantum* issus de chiens n'ayant jamais reçu de traitement contre la

leishmaniose a montré la possibilité de l'apparition d'une résistance naturelle à l'antimoine pour le zymodème MON-281. Le zymodème MON-281 est un zymodème rare et impliqué dans des formes cliniques sévères. Concernant l'amphotéricine B, l'étude n'a pas mis en évidence de résistance naturelle à la molécule. Des études clinico-épidémiologiques sont nécessaires pour déterminer la prévalence de ce zymodème et sa sensibilité à l'antimoine. Une étude (179) s'est intéressée aux mécanismes de résistance à l'antimoine chez le chien à partir des mécanismes de résistance connus chez l'Homme. Pour ce faire, des isolats de *L. infantum* ont été extraits d'un chien séropositif avant et après traitement. L'animal a reçu deux cures de 28 jours d'antimoniote de méglumine à la dose de 100 mg/kg/j SC séparées de 30 jours et a présenté une rechute clinique après la deuxième cure. Dans un premier temps, il a été montré que l'isolat après traitement (576-3) présentait une sensibilité 3 fois plus faible que l'isolat avant traitement (576-1) et donc que la rechute après la deuxième cure d'antimoniote de méglumine était due à l'acquisition d'une résistance au traitement. De plus, une résistance croisée à la paromomycine a été mise en évidence chez les amastigotes intracellulaires de la lignée 576-3 mais aucune résistance croisée à l'amphotéricine B et à la miltéfosine n'a été observée. A partir des mécanismes de résistance à l'antimoine connus chez l'Homme, l'étude s'est ensuite intéressée aux mécanismes pouvant expliquer la résistance de la lignée 576-3. Ainsi, la diminution de l'absorption du médicament, la régulation de l'expression du gène aquaglycéporine-1 (AQP1), la surexpression de l'enzyme ODC et de la voie mitochondriale qui contribuent à des niveaux accrus de thiols se sont révélées être les principaux mécanismes expliquant la résistance. A l'inverse des mécanismes connus chez l'Homme, le transporteur MRPA et l'augmentation de l'efflux d'antimoine n'étaient pas responsables du défaut d'accumulation d'antimoine chez les leishmanies isolés du chien. Même si certains mécanismes semblent impliqués dans la résistance, d'autres études sur un plus grand nombre d'isolats de chiens qui rechutent après traitement sont nécessaires pour conclure.

3.2 Résistance à l'allopurinol

Une étude clinique de 2016 chez le chien (180) a montré l'existence d'une résistance à l'allopurinol chez *L. infantum* et que cette résistance était associée à une rechute clinique de la maladie. Cette étude s'est intéressée à la sensibilité à l'allopurinol via la concentration moyenne inhibitrice demi-maximale (CI50) de *L. infantum* isolé à partir de chiens infectés avant le traitement (NT), traités en rémission (TA) ou présentant une rechute clinique (TR) de la maladie. Que ce soit pour les formes promastigotes ou amastigotes isolées à partir de chiens en rechute, la CI50 était significativement plus élevée (3 à 4 fois plus élevée) que celle des isolats des chiens NT ou TA. De plus, puisqu'aucune différence significative dans les valeurs sérologiques n'a été montrée entre les groupes et qu'aucun ADN de parasite n'a été détecté dans le sang des chiens TR, ces tests ne sont pas efficaces pour faire la différence entre une infection par des parasites sensibles ou résistants. Dans cette étude, la rechute était associée à la résistance du parasite mais d'autres causes potentielles de rechutes existent (néoplasie ou affection immunosuppressive concomitante). De plus, les chiens infectés par des souches résistantes à l'allopurinol sont très contagieux pour les phlébotomes et représentent un risque d'infection majeur pour les chiens sains ainsi que pour l'Homme. Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires pour trouver une méthode accessible pour tester la présence de parasites résistants chez le chien lorsqu'une rechute clinique est suspectée.

Faisant suite à ces découvertes, les auteurs se sont intéressés à l'induction in vitro de la résistance à l'allopurinol et à ses mécanismes. Deux isolats de *L. infantum* de deux chiens au moment du diagnostic de leishmaniose et n'ayant pas encore reçu de traitement ont été utilisés dans l'étude. (181) Les isolats ont été soumis in vitro à des concentrations croissantes d'allopurinol (jusqu'à 10 fois la concentration initiale) et leur sensibilité au traitement a été surveillée pendant 23 semaines. A la fin du suivi, les parasites étaient 20 fois moins sensibles à l'allopurinol ce qui montre qu'une induction de la résistance est possible sous une pression médicamenteuse croissante. Les auteurs concluent que la formation de la résistance semble être due à des adaptations génétiques et la pression médicamenteuse a sélectionné des variants porteurs de polymorphismes avantageux c'est-à-dire des mutations favorisant la croissance et la survie. Enfin, les auteurs se sont intéressées dans une dernière étude (182) aux changements génétiques spécifiques associés à la résistance. Pour ce faire, des clones sensibles et résistants à l'allopurinol ont été étudiés. Les isolats résistants ont été obtenus à partir soit de chiens infectés recevant un traitement à l'allopurinol et en rechute clinique soit de souches induites in vitro sous pression médicamenteuse comme pour l'étude précédente. Par la suite, le séquençage du génome entier a été utilisé et les différences entre les isolats sensibles et résistants ont été étudiées. Plusieurs chromosomes et gènes ont été identifiés comme étant possiblement impliqués dans la résistance à l'allopurinol. Cependant, la découverte la plus remarquable était une diminution du nombre de copies du gène codant pour la S-adenosylmethionine synthétase (METK) chez cinq isolats résistants issus de chiens infectés et chez quatre isolats résistants induits. De plus, l'inhibition de la S-adenosylmethionine synthétase codée par le gène METK chez les souches sensibles à l'allopurinol a causé une diminution de la sensibilité confirmant donc son implication dans l'apparition de résistance à l'allopurinol. Ainsi ces changements génétiques pourraient servir de marqueurs futurs en pratique clinique pour mettre en évidence les résistances à l'allopurinol chez le chien.

3.3 Résistance à la miltéfosine et résistance croisée à l'amphotéricine B

Au Brésil, le seul traitement disponible pour la leishmaniose canine est la miltéfosine mais il existe des craintes concernant la potentielle émergence de parasites résistants à ce médicament et aussi des craintes d'émergence de résistance croisée à l'antimoniote de méglumine et à l'amphotéricine B. Dans ce contexte, une étude (183) s'est intéressée à l'impact d'un traitement à l'allopurinol et à la miltéfosine sur l'apparition de parasites résistants à la miltéfosine, à l'amphotéricine B et à l'antimoniote de méglumine. Pour ce faire, des isolats ont été obtenus à partir d'un chien séropositif avant traitement (T0), après une cure de traitement (T1) et après une deuxième cure (T2). Le chien a ainsi reçu de la miltéfosine deux fois pendant 28 jours à quatre mois d'intervalle et de l'allopurinol pendant toute la période de traitement y compris lorsque la miltéfosine n'était pas administrée. Les isolats ont alors montré l'acquisition d'une résistance à la miltéfosine et une résistance croisée à l'amphotéricine B et cette résistance augmentait avec le nombre de cures de miltéfosine. Les données connues sur les rapports de résistances suggèrent que la résistance observée dans l'étude est due à une résistance croisée à la miltéfosine et non pas à l'allopurinol mais des recherches supplémentaires sont nécessaires. D'autres études impliquant un plus grand nombre de souches sont nécessaires pour confirmer cette résistance croisée cependant

celle-ci est préoccupante puisque l'amphotéricine B est une molécule utilisée dans le traitement de la leishmaniose chez l'Homme et la résistance pourrait être transmise à d'autres chiens et à l'Homme si l'on considère que la résistance est maintenue après un passage par les phlébotomes. En 2020, une étude (184) a isolé cinq souches de *L. infantum* responsables de l'épidémie de 2015 en Uruguay issus de chiens infectés symptomatiques. In vitro, les souches isolées ont montré une CI50 pour l'amphotéricine B significativement plus élevée que des souches de référence sensibles. De plus, les isolats uruguayens ont montré une capacité d'invasion et de réplication dans les cellules d'origine humaine accrue par rapport à la souche de référence. Même si d'autres études in vitro et in vivo sont nécessaires pour explorer les causes moléculaires de ce phénotype résistant cela suggère que les souches responsables de l'épidémie uruguayenne proviennent probablement de chiens infectés ayant reçu un traitement à l'amphotéricine B contre les recommandations des autorités sanitaires ou de chiens infectés ayant reçu un traitement à la miltéfosine et ayant développé une résistance croisée à l'amphotéricine B.

Ainsi, peu de données sur la résistance aux leishmanicides sont disponibles chez le chien et même si l'existence d'une résistance est montrée, les mécanismes impliqués sont peu connus et extrapolés de ceux connus chez l'Homme.

La leishmaniose canine est une zoonose due à *Leishmania infantum* transmise principalement par des phlébotomes infectés et qui présente des aspects cliniques et clinico-biologiques variables et non spécifiques ce qui rend son diagnostic difficile. Un système de classification existe pour orienter le clinicien dans le choix du traitement et du suivi appropriés mais de nouvelles molécules leishmanicides et immunostimulantes sont à l'essai afin d'améliorer la prise en charge de la leishmaniose canine. De plus, la prévention par l'utilisation de la vaccination et d'insecticides topiques doit être considérée comme une pratique de lutte à part entière de la leishmaniose canine. L'émergence de résistances aux leishmanicides chez le chien et le fait que les mécanismes expliquant ces résistances sont peu connus demandent aux cliniciens d'être d'autant plus attentif lors du suivi des chiens traités. A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandation consensuelle concernant la prise en charge de ces chiens résistants.

Au vu des nombreuses approches thérapeutiques de la leishmaniose canine à l'essai et du peu de connaissances existantes sur les cas de résistances, nous proposons une enquête auprès des vétérinaires du Sud de la France afin d'établir un état des lieux actuels sur leurs pratiques de traitement et sur leur prise en charge des cas de résistances aux leishmanicides. L'objectif de cette enquête est d'analyser si les recommandations faisant consensus sont suivies par les praticiens, s'ils ont recours aux nouvelles et anciennes molécules à l'essai et de comprendre comment ceux-ci s'adaptent face aux cas de résistance pour lesquels aucune ligne directrice n'existe.

Partie II : Enquête sur les pratiques de traitement de la Leishmaniose canine dans le Sud de la France et sur la prise en charge des cas de résistances aux leishmanicides

1. Objectifs

Les objectifs de cette enquête sont de faire un point sur les zones à risques de la leishmaniose en France, de récolter les pratiques de traitement des praticiens du sud de la France puis de recenser les échecs de traitement que les praticiens ont pu rencontrer afin de cartographier ces résistances. Les praticiens seront questionnés sur leur prise en charge de ces cas de résistances.

2. Matériel et méthodes

2.1 Composition de l'enquête

Le questionnaire utilisé pour cette enquête est consultable en ANNEXE 1 ou via le lien [suivant](#). Il a été élaboré avec l'aide des enseignants de VetAgro Sup campus vétérinaire de Lyon et avec le docteur vétérinaire Christophe HUGNET. Le questionnaire a été testé par trois vétérinaires praticiens du Sud de la France au préalable et modifié selon leurs commentaires.

J'ai choisi l'interface Google Forms pour élaborer ce questionnaire car les fonctionnalités offertes étaient suffisantes. Par la suite, un lien a été envoyé aux vétérinaires à partir de mai 2022.

L'enquête était composée de 10 sections et de 50 questions dont des questions à réponses non obligatoires et la majorité des questions étaient de types questions à choix multiples afin de faciliter l'analyse des données par la suite. Les répondants ne pouvaient pas passer à la section suivante si tous les champs obligatoires n'avaient pas été remplis et les réponses aux questionnaires étaient enregistrées si les répondants quittaient le questionnaire sans le valider mais je ne recevais pas les réponses des répondants tant qu'ils n'avaient pas validé le questionnaire. Le temps nécessaire pour répondre au questionnaire a été estimé par moi-même et les trois vétérinaires ayant testé le questionnaire à 10-15 minutes selon si les répondants fournissaient des commentaires et répondaient ou non aux questions non obligatoires.

La première section permettait de présenter l'objectif de l'enquête et d'exposer le temps nécessaire pour y répondre. La deuxième section « pour mieux vous connaître » permettait de récolter des informations sur les répondants (âge, lieu d'exercice) et leur activité clinique (nombre de vétérinaires dans la structure, type de structure, fourchette d'expérience, nombre de chiens dans la patientèle). Le questionnaire était anonyme mais dans cette section, les répondants pouvaient fournir ou non leur adresse électronique afin de discuter avec eux si besoin de certains points. La troisième section concernait le nombre de cas de leishmaniose rencontré par la structure et les pratiques vaccinales. La quatrième section permettait de récolter des informations sur les pratiques de traitement des chiens leishmaniens et sur le suivi réalisé sur ces animaux. Les cinquième et sixième sections étaient accessibles uniquement aux répondants ayant répondu par « oui » à la question 25 c'est-à-dire aux répondants ayant déjà rencontré des cas de non-réponse au traitement leishmanicide après la mise en place de celui-ci. Ces cinquième et sixième sections questionnaient sur le nombre de cas d'échecs thérapeutiques rencontrés, sur leur description

et leur prise en charge. Les huitième et neuvième sections étaient similaires aux cinquième et sixième mais portaient sur les cas de rechutes et étaient accessibles uniquement aux répondants ayant répondu par « oui » à la question 37 de la section sept c'est-à-dire aux répondants ayant déjà rencontré des cas de récurrences de la maladie. Nous avons choisi d'étudier les cas de rechutes que les praticiens avaient pu rencontrer car comme nous avons pu le voir précédemment, résistance au traitement et rechute clinique sont étroitement liées. La dernière rubrique permettait aux répondants de s'exprimer librement sur le sujet et/ou le questionnaire et de les remercier pour leur participation à l'enquête.

2.2 Diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été finalisé fin avril 2022 et avant de diffuser l'enquête, il a fallu en déterminer la cible. Pour ce faire, j'ai utilisé la carte donnant la répartition des cas autochtones de leishmaniose canine en France métropolitaine d'après Bourdoiseau et Chermette. J'ai recherché grâce à l'annuaire du Roy 2021 du Point Vétérinaire les adresses électroniques des vétérinaires des 19 départements ayant plus de 50 cas par an soit les vétérinaires des départements de la Corse-du-Sud (2A), de la Haute-Corse (2B), des Alpes de Hautes Provinces (04), des Hautes Alpes (05), des Alpes Maritimes (06), des Bouches du Rhône (13), du Var (83), du Vaucluse (84), de l'Ardèche (07), de la Drôme (26), de l'Aveyron (12), du Lot (46), du Tarn (81), de l'Ariège (09), de l'Aude (11), du Gard (30), de l'Hérault (34), de la Lozère (48) et des Pyrénées Orientales (66). La recherche dans l'annuaire Roy a été faite selon les critères suivants :

- Présent dans les départements cités ci-dessus ;
- Ayant une activité « canine » mixte ou dominante ;
- Travaillant en « secteur libéral » ;
- Ayant une adresse électronique.

Au total, 2688 adresses électroniques ont été récoltées et pour optimiser le nombre de réponses au questionnaire, celui-ci a également été diffusé via le site Vétofocus, via un e-mailing de Vétonet (« Activité technique canine et féline ») et sur les réseaux sociaux (Facebook) via des groupes spécialisés de vétérinaires.

Le questionnaire a été posté sur les différents groupes et sites pour la première fois le 17 mai 2022 et envoyé dans un courriel explicatif le 24 mai 2022 et une relance a été réalisée par courriel le 9 juin 2022. La grande majorité des réponses étant reçues dans les quelques jours après l'envoi du courriel, il n'a pas été jugé nécessaire d'attendre plus longtemps pour obtenir des réponses au questionnaire qui a été clos le 28 juin 2022 pour une durée totale de diffusion de six semaines.

2.3 Analyse des données

L'ensemble des réponses au questionnaire a été téléchargé depuis l'interface Google Forms dans un classeur Google sheets. Un nettoyage des données brutes a été réalisé dans un premier temps par exemple il a fallu supprimer des réponses données lorsqu'elles ne concernaient que les personnes ayant répondu positivement à la question précédente, il a fallu convertir en données chiffrées ou en possibilités restreintes les réponses aux champs « autre » ou encore corriger les réponses d'un répondant ayant indiqué s'être trompé plus

tard. Par la suite et avec le logiciel Excel, les résultats ont été organisés et présentés sous formes de figures ou de tableaux. Certaines données ont également été reformatées pour la réalisation de différents tests statistiques avec le logiciel RStudio. Le test de Kruskal-Wallis a été appliqué pour analyser les corrélations entre la variable quantitative « nombre de cas de leishmaniose diagnostiqués par an en moyenne » et les variables qualitatives « département » et « taille de la structure ». Ce test a également été appliqué pour analyser les corrélations entre la variable qualitative « département » et les variables quantitatives « nombre de cas de récidives par an en moyenne » et « nombre de cas de résistances par an en moyenne ». Nous avons choisi une démarche non paramétrique étant donné les distributions observées. Pour comparer deux fréquences sur un échantillon (utilisation d'un protocole thérapeutique recommandé par le Leishvet ou non, utilisation du vaccin CaniLeish ou Letifend, proportion de chien résistants/récidivants présentant des lésions cutanées ou non, protocole thérapeutique en place dans la majorité des cas lors de la découverte des résistances/récidives, moment du suivi où la résistance est mise en évidence, vaccination systématique ou non, changement de traitement et du suivi après la découverte de la résistance/rechute), nous avons utilisé le test du Chi-deux d'ajustement. Pour comparer des fréquences sur des échantillons indépendants (observation de cas de Leishmaniose avec les vaccins Letifend et CaniLeish, observation des différents types de consommateurs selon les départements, répondants suivants les recommandations du Leishvet [pour le suivi et le traitement] pour les différents départements), nous avons utilisé le test du Chi-deux d'indépendance et lorsque les conditions n'étaient pas respectées (les effectifs théoriques calculés étaient inférieurs à 5), nous avons utilisé le test de Fisher. Enfin, pour comparer la distribution des vétérinaires répondant à l'enquête par âge ou par type de structure aux données de l'atlas démographique de la profession vétérinaire publiées en juin 2021 (185) nous avons choisi le test utilisant la loi binomiale.

Le seuil de significativité de la valeur p est fixé à 0,05 pour l'ensemble de l'étude.

3. Résultats

3.1 Réponses générales

Le nombre total de réponses au questionnaire était de 131.

3.1.1 Par structure

Il y a 127 réponses à cette question. Les cliniques vétérinaires sont les structures majoritairement représentées avec 70,8 % des répondants (voir figure 12).

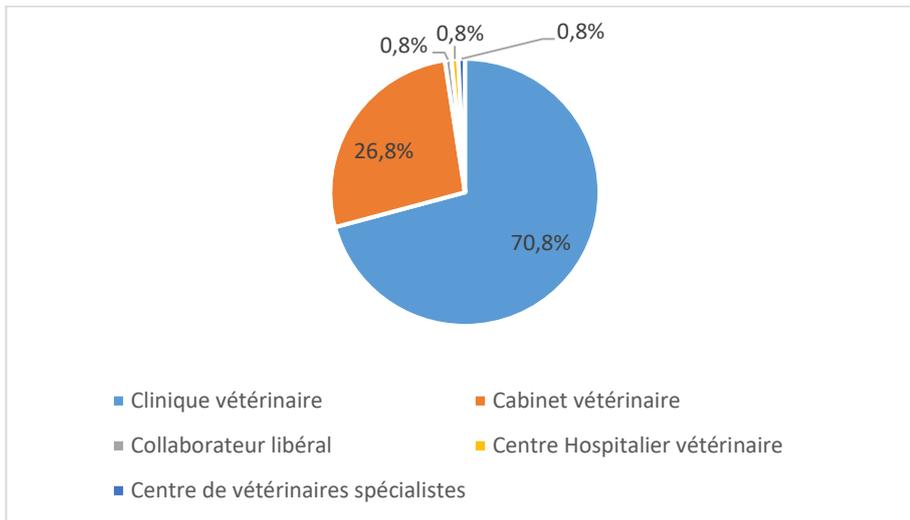


Figure 12 : Diagramme en secteurs du type de structures dans lesquelles travaillent les 127 répondants (question 4)

3.1.2 Par département

Tous les répondants ont répondu à cette question. On constate (figure 13) que les départements représentés sont les 19 ayant 50 cas autochtones de leishmaniose ou plus par an et que les départements les plus représentés sont les Bouches du Rhône (13), les Alpes Maritimes (06), L'Hérault (34), le Var (83) et les Pyrénées Orientales (66).

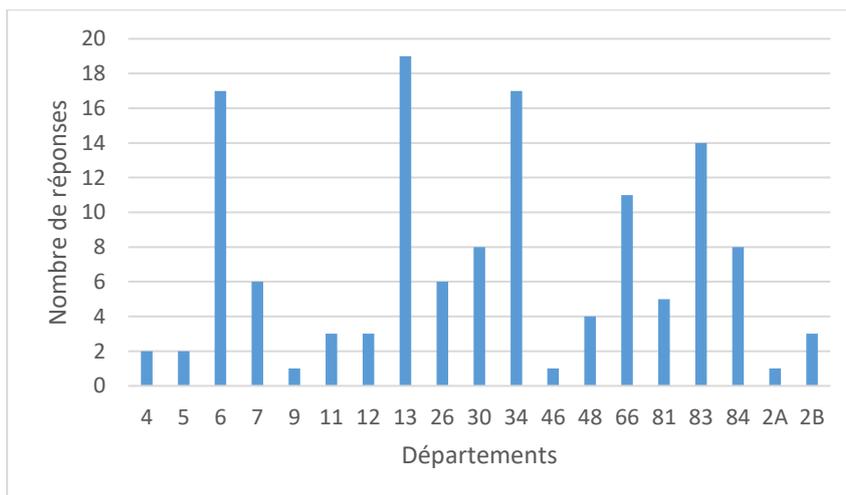


Figure 13 : Répartition des 131 répondants par départements (question 1)

3.2 Profil des répondants

3.2.1 Tranche d'âge (question 2)

L'ensemble des classes d'âge était représenté. La majorité des répondants soit 48,8 % (64/131) a entre 35 et 50 ans mais 32,1 % (42/131) soit un tiers ont plus de 50 ans ce qui représente une proportion conséquente et 19,1 % des répondants (25/131) ont moins de 35 ans.

3.2.2 Expérience clinique

Nous avons obtenu 128 réponses pour cette question. La répartition de l'expérience clinique en activité canine en zone d'endémie est représentée dans la figure 14 et montre une plus grande part de répondants ayant moins de 20 ans d'expérience (61,7 %) que celle ayant plus de 20 ans d'expérience (38,3 %).

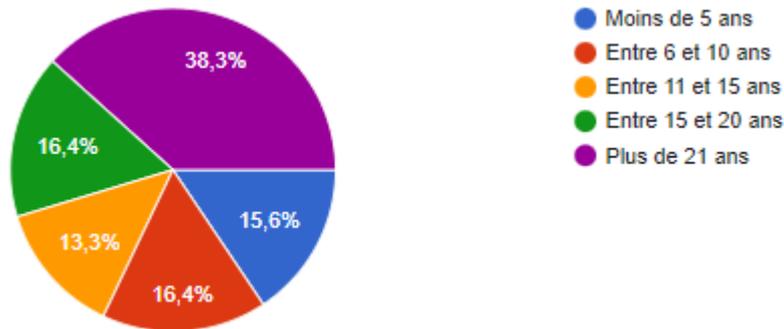


Figure 14 : Diagramme en secteurs de la fourchette d'expérience clinique en activité canine en zone d'endémie chez 128 répondants (question 3)

3.2.3 Taille de la structure

Selon le nombre de vétérinaires

La majorité des répondants soit 71 % (93/131) travaille dans une structure comprenant moins de cinq vétérinaires (figure 15).

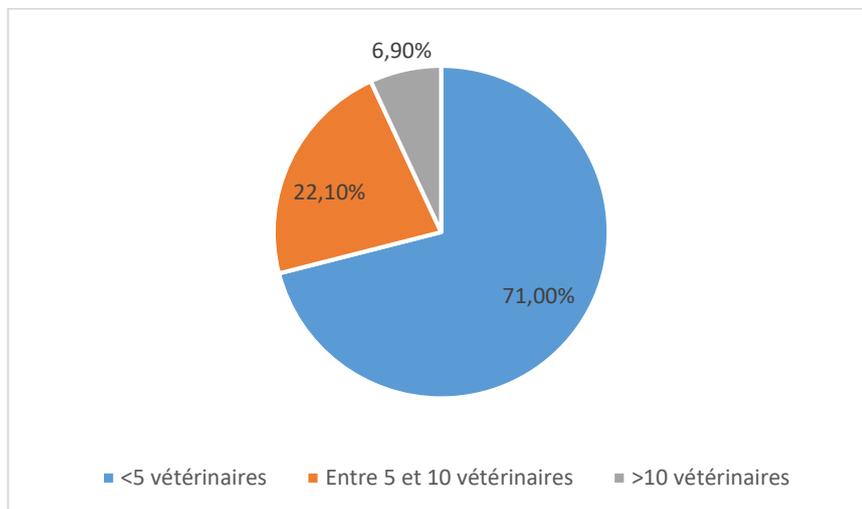


Figure 15 : Diagramme en secteurs de la taille de structures dans lesquelles les 131 répondants travaillent (question 5)

Selon le nombre de chiens reçus annuellement en consultation

Toutes les tailles de structure sont représentées avec 25,2 % des répondants (33/131) recevant plus de 3000 chiens annuellement en consultation. Les autres tailles de structure sont représentées de manière plutôt homogène aux alentours des 16 % de répondants. Ici, on trouve un faible taux de réponse avec 24,4 % des répondants (32/131) qui ne savent pas répondre à cette question (figure 16).

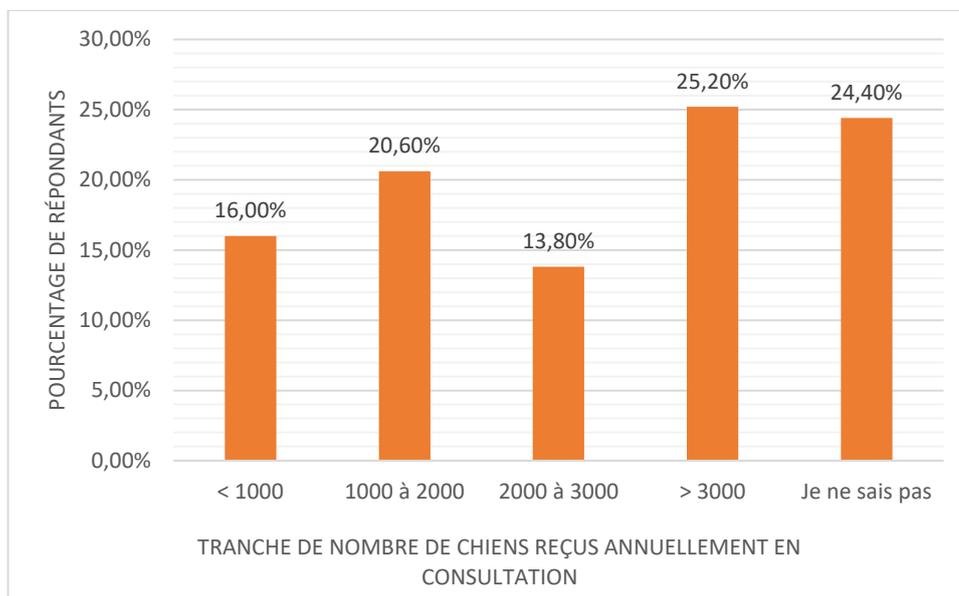


Figure 16 : Diagramme du pourcentage de répondants (n=131) par taille de clientèle canine (question 6)

3.3 Incidence de la leishmaniose

En majorité, 80,1 % des répondants (105/131) diagnostiquent en moyenne 10 cas ou moins de leishmaniose canine chaque année (figure 17).

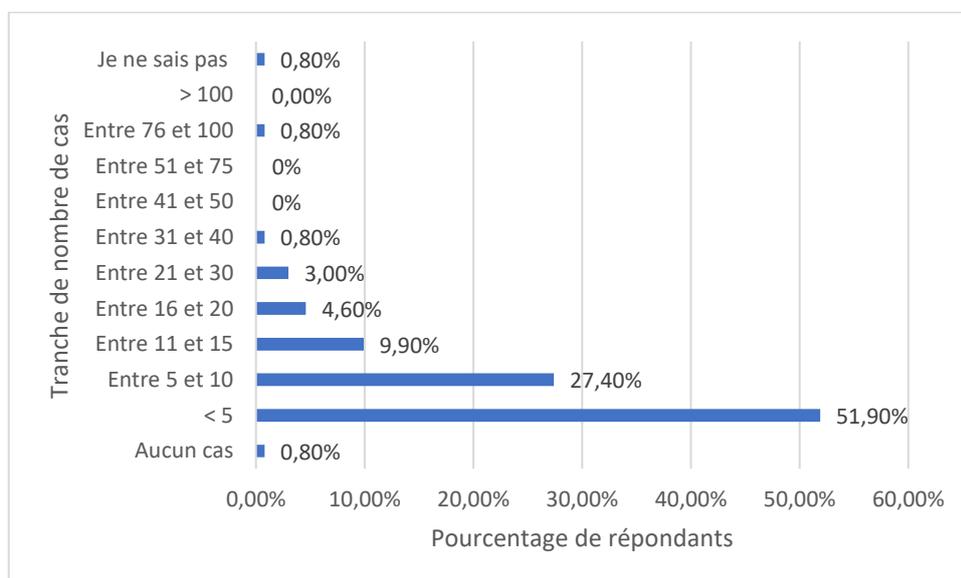


Figure 17 : Diagramme du pourcentage de répondants (n=131) pour chaque tranche de moyennes de cas de leishmaniose canine diagnostiqués par an et par répondant (question 9)

Si on s'intéresse au nombre de cas diagnostiqué par an selon les départements, on obtient la répartition suivante représentée dans la figure 18 :

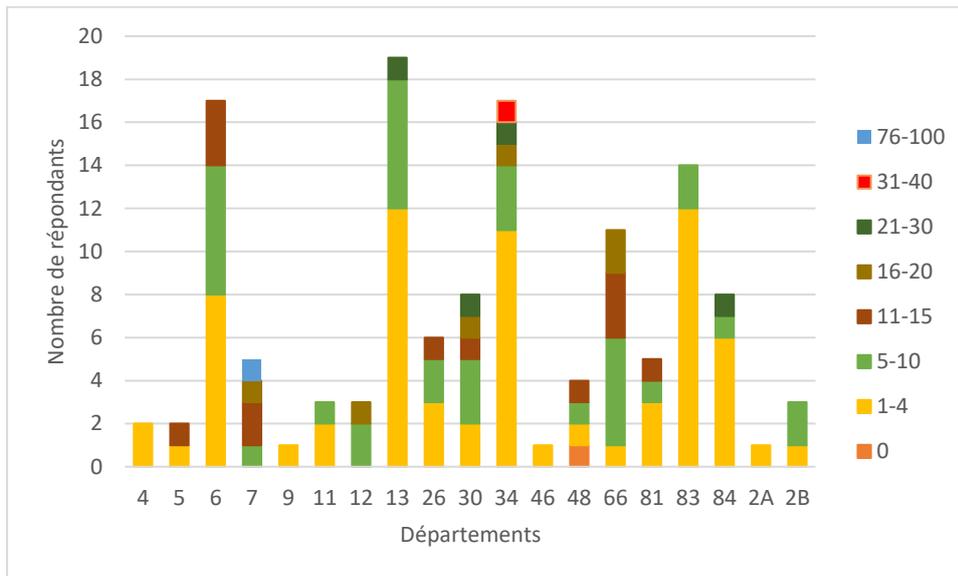


Figure 18 : Diagramme du nombre de cas de leishmaniose diagnostiqué par an selon les départements (n=131)

On observe que le nombre de cas de leishmaniose diagnostiqué chaque année peut varier selon les répondants d'un même département par exemple dans le département de l'Ardèche (07), certains vétérinaires diagnostiquent plus de 75 cas chaque année en moyenne alors que d'autres en diagnostiquent moins de 10 par an en moyenne.

A partir de cela, nous avons calculé pour chaque répondant une moyenne du nombre de cas diagnostiqué par an (par exemple si la réponse était entre 11 et 15, la moyenne 13 cas par an a été attribué au répondant). Nous avons ensuite étudié les données des répondants sur le nombre de cas de leishmaniose canine diagnostiqués par an en fonction du département des répondants (voir figure 19), une différence significative a pu être mise en évidence (p -value = 0,004482) ; donc d'après notre étude, le nombre de cas de leishmaniose diagnostiqués par an en moyenne dépend du département. L'Ardèche a le nombre le plus important de cas annuels en moyenne de leishmaniose par an et par répondant (médiane = 13). Puis, nous avons étudié les données des répondants sur le nombre de cas de leishmaniose canine diagnostiqués par an en fonction de la taille de la structure d'exercice des répondants. Il n'existe pas de différence significative (p -value = 0,05196) du nombre de cas de leishmaniose canine diagnostiqués par an en moyenne selon la taille de la structure d'exercice.

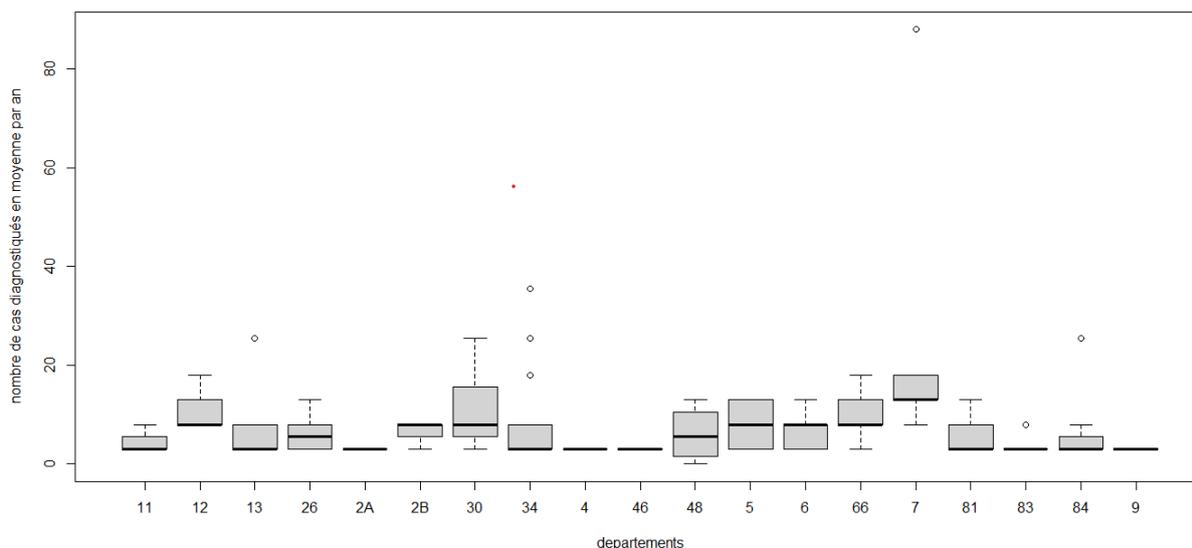


Figure 19 : Diagramme de la répartition des données de cas diagnostiqués par répondant en moyenne par an en fonction du département

3.4 Couverture vaccinale

Au total, 70,2 % (92/131) des répondants proposent systématiquement la vaccination contre la leishmaniose canine à leur clientèle canine (question 10) ce qui est significativement supérieur au pourcentage de répondants ne proposant pas systématiquement la vaccination contre la leishmaniose à leur clientèle canine ($p\text{-value} < 0,001$). Parmi les 29,8 % (39/131) ne proposant pas systématiquement la vaccination contre la leishmaniose 35 d'entre eux (89,7%) ont justifié leur réponse comme représenté dans la figure 20 ci-dessous :

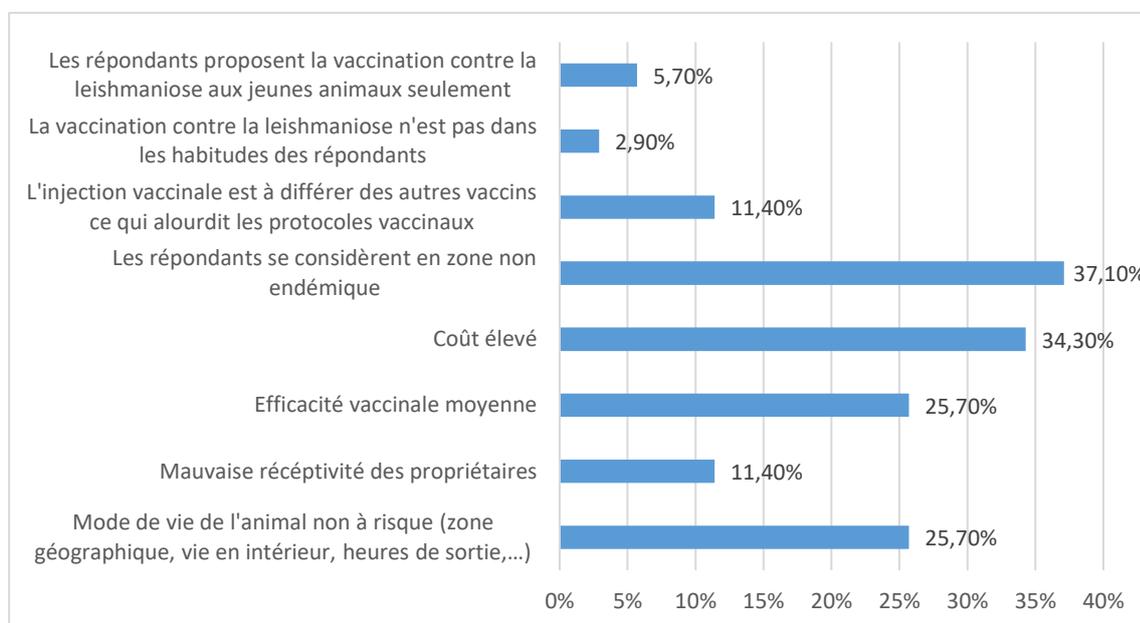


Figure 20 : Raisons pour lesquelles les vétérinaires interrogés ne proposent pas systématiquement la vaccination (question 11)

3.4.1 Proportion de chiens vaccinés et types de consommateurs

Si on s'intéresse à la proportion de chiens vaccinés dans la clientèle selon les répondants (figure 21), on remarque que l'on peut classer les répondants en différentes catégories :

- Les « petits consommateurs » regroupant 48,9 % des répondants ;
- Les « consommateurs moyens » représentant 28,2 % des répondants ;
- Les « gros consommateurs » soit 13 % des répondants ;
- Les consommateurs ne pouvant être classés car n'ayant pas pu répondre à la question (9,9 % des répondants).

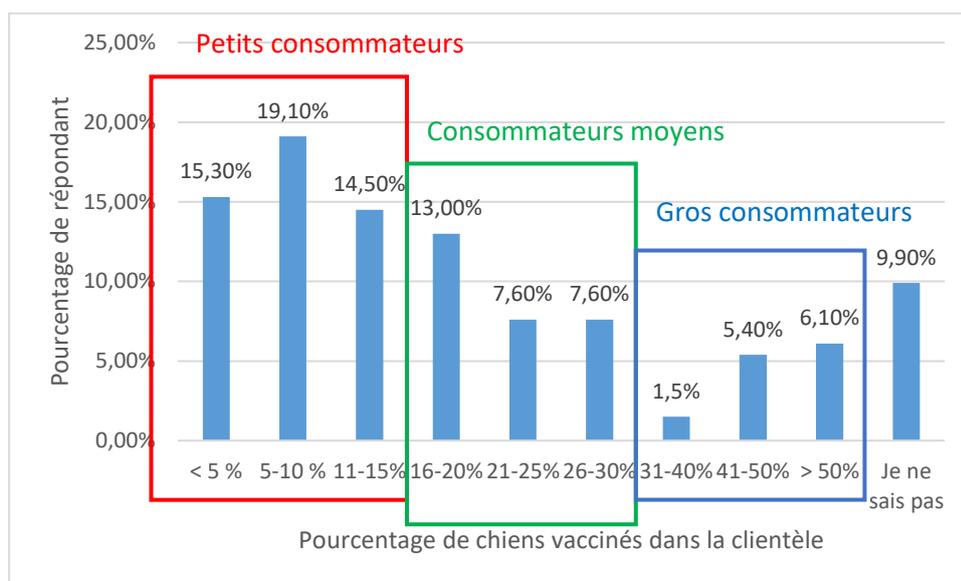


Figure 21 : Diagramme du pourcentage de chiens vaccinés dans la clientèle (question 12)

Cette répartition en groupe de consommateurs est utilisée dans la figure 22 afin de comparer la répartition des répondants dans chaque groupe selon les départements. Nous avons comparé les proportions observées des différents types de consommateurs selon les départements et ces pourcentages sont significativement différents (p -value = 0,014). Ainsi, les départements des Alpes-Maritimes (06), des Bouches-du-Rhône (13), de l'Hérault (34), des Pyrénées Orientales (66) et du Var (83) sont les plus gros consommateurs de vaccins.

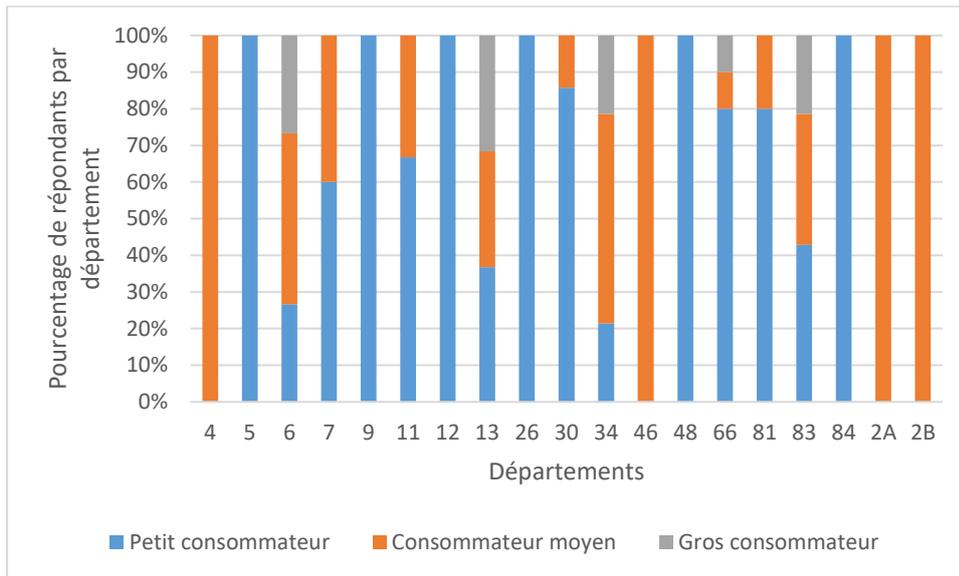


Figure 22 : Diagramme donnant la répartition des répondants dans les groupes de consommateurs par département

3.4.2 Type de vaccins utilisés

La majorité des répondants soit 95,4 % (125/131) déclare utiliser uniquement ou majoritairement le vaccin Letifend® (voir figure 23) ce qui est significativement supérieur au pourcentage de répondants utilisant uniquement ou majoritairement le vaccin CaniLeish® (p-value<0,001).

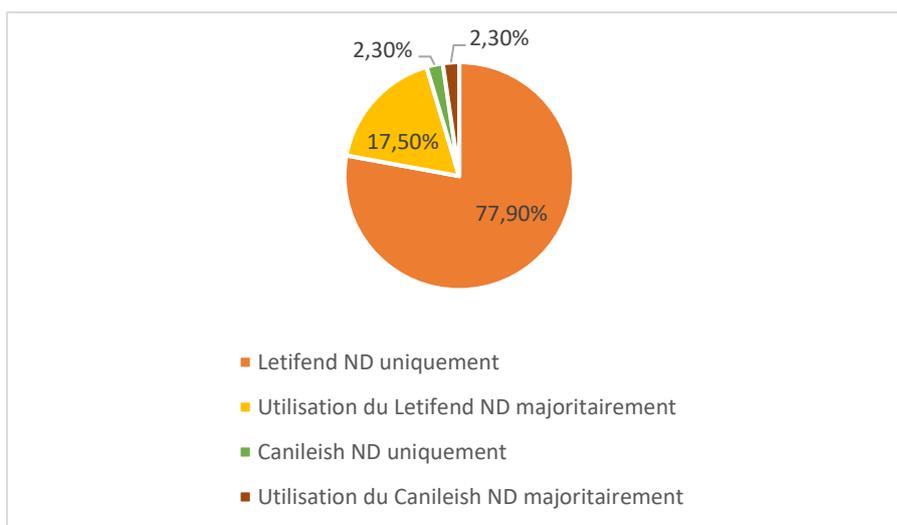


Figure 23 : Diagramme en secteurs de l'utilisation par les répondants des vaccins CaniLeish® et Letifend® (question 13)

3.4.3 Protection vaccinale

Nous avons obtenu 128 réponses pour cette question. Pour les deux vaccins, en majorité les répondants déclarent que moins de 5 % des chiens vaccinés sont diagnostiqués leishmaniens par la suite (respectivement 68,8% et 84,4% des répondants pour les vaccins Canileish® et Letifend®). Comme pour tous les vaccins, la protection conférée n'est pas de 100 %. Cependant, nous avons comparé les différentes proportions observées des cas de leishmaniose canine selon le vaccin utilisé et ces pourcentages sont significativement différents (p-value = 0,003) et donc nous pouvons dire que la protection conférée par le

vaccin Letifend® semble meilleure. Ici on trouve un faible taux de réponse pour cette question avec respectivement 23,4% et 11,7% des répondants pour les vaccins Canileish® et Letifend® qui ne savent pas répondre à cette question (voir figure 24).

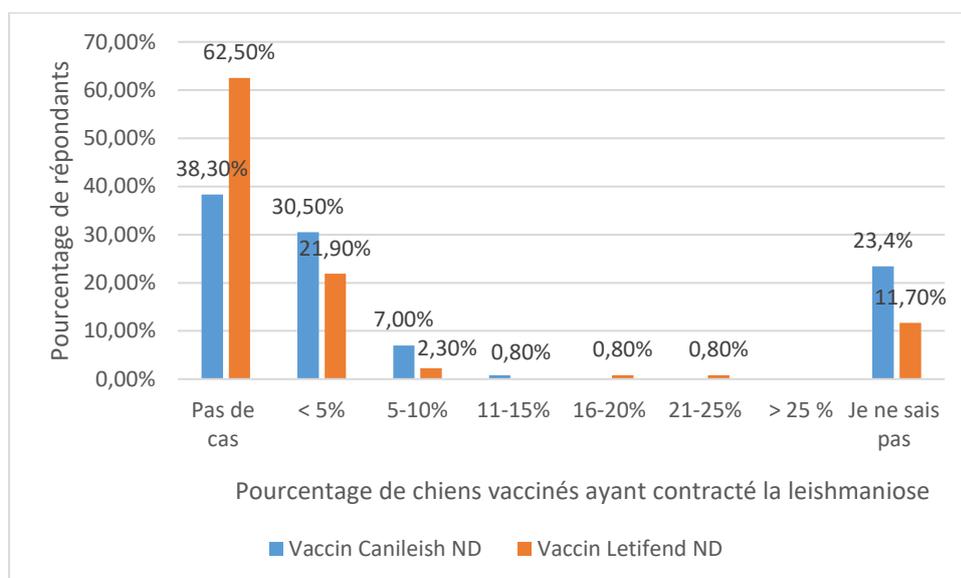


Figure 24 : Diagramme du pourcentage de répondants pour chaque tranche de pourcentage de chiens vaccinés ayant contracté la leishmaniose pour les vaccins CaniLeish® et Letifend® (questions 14 et 15)

3.5 Prise en charge des cas de leishmaniose canine

Pour cette partie, seuls 130 répondants sont pris en compte. Un d'eux a été exclu car il n'a jamais rencontré de cas de leishmaniose canine au cours de sa carrière.

3.5.1 Fréquence de la mise en place d'un traitement (figure 25)

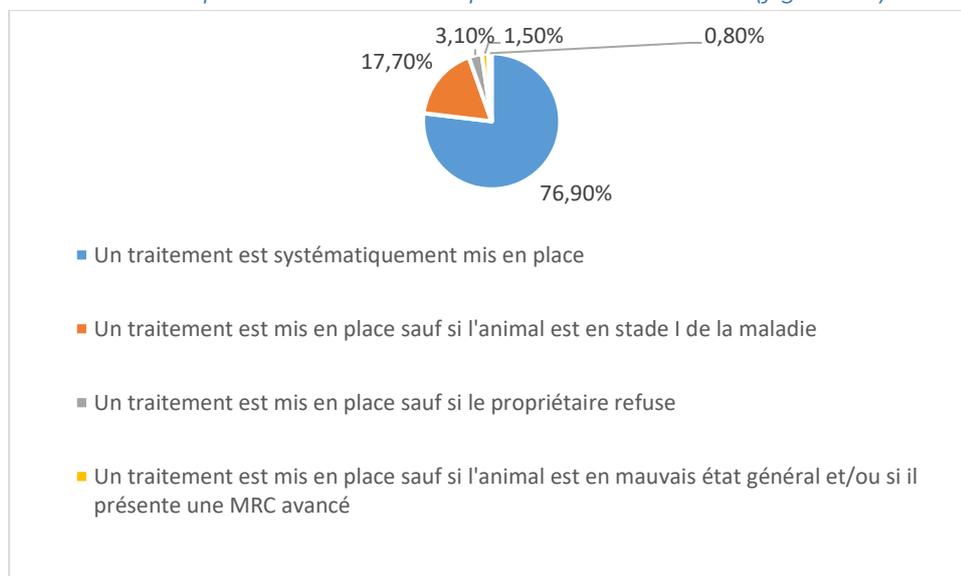


Figure 25 : Diagramme en secteurs de la fréquence de la mise en place d'un traitement dans les cas de leishmaniose canine (question 16)

3.5.2 Description du traitement

Protocole de première intention

Nous avons recensé dans la figure 26 les pratiques de traitement des répondants et particulièrement le protocole de traitement auquel ils ont recours dans la majorité des cas. Dans cette figure, on considère que les doses employées lorsqu'elles ne sont pas précisées sont celles recommandées par le Leishvet, sinon on précise « dose différente ». Au total, 66,9 % des répondants (87/130) mettent en place chez la majorité des chiens leishmaniens un des protocoles thérapeutiques recommandés par le Leishvet (Association Allopurinol et Antimoniote de méglumine (80/130) ou Miltéfosine (3/130) ou si stade I, Allopurinol, Dompéridone, Miltéfosine ou Antimoniote de méglumine seul ou deux de ces molécules (2/130)) ce qui est significativement supérieur au pourcentage de répondants ayant recours à un protocole thérapeutique non recommandé par le Leishvet (p -value $<0,001$). Le protocole le plus représenté est l'association antimoniote de méglumine et allopurinol (61,5 % des répondants soit 80/130).

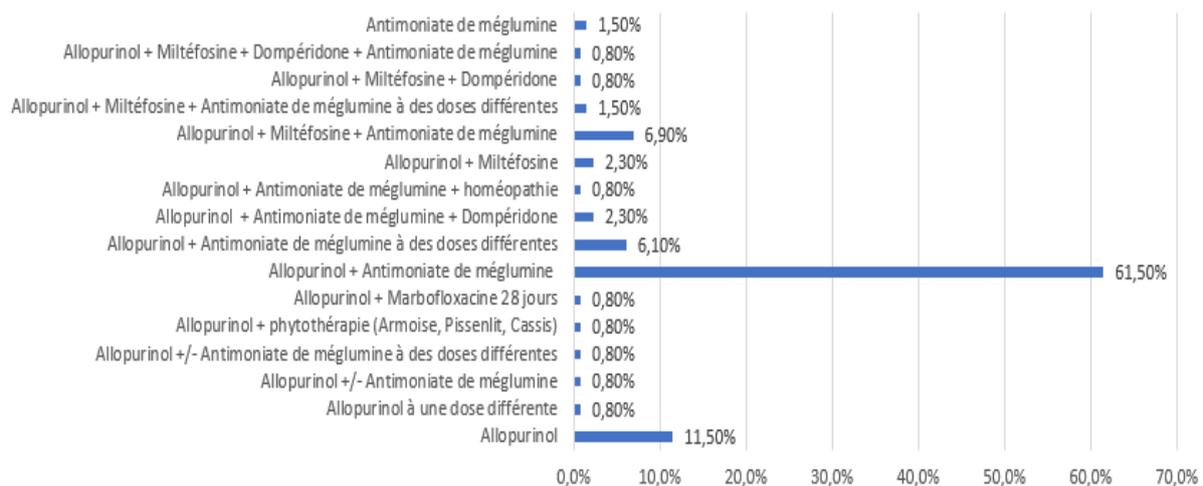


Figure 26 : Diagramme des traitements mis en place en première intention par les répondants (en pourcentage de répondants) chez les chiens leishmaniens (question 17)

Nous avons étudié les proportions de répondants suivant les recommandations du Leishvet pour le traitement des chiens leishmaniens selon les départements (voir figure 27). Les départements de la Corse du Sud (2A), de l'Ardèche (07), de la Lozère (48), de la Haute Corse (2B) et des Pyrénées Orientales (66) sont ceux ayant le plus de répondants ne suivant pas les recommandations du Leishvet pour le traitement des chiens leishmaniens. Cependant, les proportions ne diffèrent pas significativement selon les départements (p -value = 0,1099).

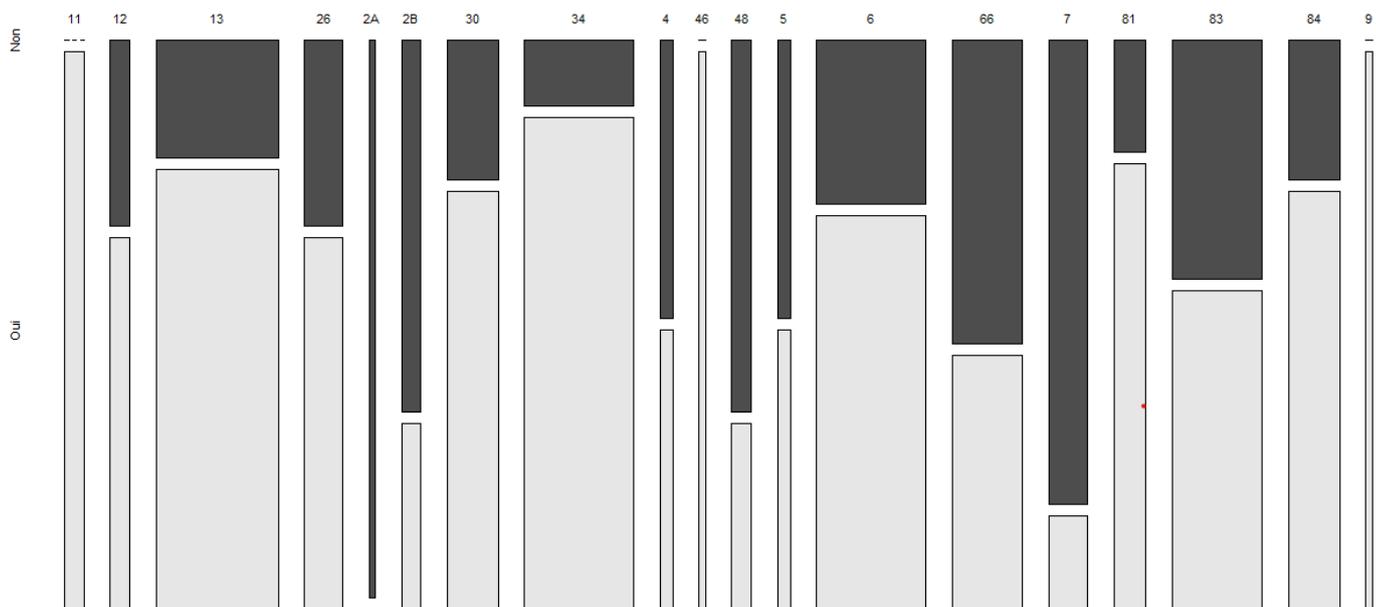


Figure 27 : Proportions de répondants suivant ou non les recommandations du Leishvet pour le traitement des chiens leishmaniens selon les départements

Protocole de seconde intention

Au total, 40,8 % (53/130) des répondants déclarent avoir déjà eu recours en à un autre protocole de traitement chez une minorité de chiens leishmaniens. Les 53 répondants ont recours à 17 protocoles de seconde intention différents représentés dans le tableau IX ci-dessous.

Tableau IX : Protocoles de seconde intention auxquels les répondants ont recours (questions 18 et 19)

Protocole de 1 ^{ère} intention auquel les répondants ont recours	Protocole de 2 nd intention auquel les répondants ont recours et proportion de répondants pour chaque protocole	Causes pour lesquelles les répondants ont recours à ce protocole de 2 nd intention et proportions de répondants pour chaque cause
Antimoniote de méglumine + Allopurinol	Miltéfosine + Allopurinol (26/52)	L'animal présente une IRC (9/26) ; L'animal ne répond pas à l'antimoniote de méglumine (4/26) ; Les propriétaires sont dans l'incapacité de réaliser les injections (1/26) ; aucune justification apportée (12/26)
	Marbofloxacin + Allopurinol (6/52)	L'animal présente une IRC (3/6) ; aucune justification apportée (3/6)
	Marbofloxacin (3/52)	L'animal présente une IRC (2/3) ; L'animal ne tolère pas le premier traitement (1/3)
	Ofloxacin (1/52)	Aucune justification apportée
	Spiramycine + Métronidazole (3/52)	Aucune justification apportée
	Métronidazole (1/52)	Aucune justification apportée
	Allopurinol (1/52)	Aucune justification apportée
	Dompéridone ou immunothérapie (3/52)	L'animal présente une insuffisance rénale (1/3) ; Aucune justification apportée (2/3)
Allopurinol	Antimoniote de méglumine + hydroxychloroquine (1/52)	L'animal présente des calculs de xanthine récidivants
	Allopurinol + Antimoniote de méglumine (8/52)	L'animal présente des signes cliniques (4/8) ; aucune justification apportée (4/8)
	Allopurinol + Miltéfosine (3/26)	L'animal présente une insuffisance rénale (1/3) ; Le propriétaire vit à l'étranger et peut se procurer de la miltéfosine (1/3) ; aucune justification apportée (1/3)
Allopurinol + Miltéfosine	Munisan ND + Vita Marine ND (1/52)	L'animal ne présente pas de signes cliniques
	Allopurinol + Antimoniote de méglumine (2/52)	L'animal ne répond pas à la miltéfosine (1/2) ; Le propriétaire ne peut se procurer la miltéfosine (1/2)
	Allopurinol + corticostéroïdes (1/52)	L'animal présente une uvéite pour seul signe clinique
Allopurinol + Miltéfosine	Allopurinol (1/52)	L'animal ne présente pas de signes cliniques
	Miltéfosine + Antimoniote de méglumine + Allopurinol	Marbofloxacin (1/52)
Allopurinol + Phytothérapie	Phytothérapie (1/52)	Aucune justification apportée

Remarque : Les doses, lorsqu'elles ne sont pas précisées, sont celles recommandées par le Leishvet. Pour les molécules ne figurant pas dans le Leishvet, les répondants n'ont pas précisé les doses employées.

3.5.3 Description du suivi des chiens leishmaniens traités

Paramètres suivis et leur fréquence

Le tableau X représente les paramètres suivis par les répondants ainsi que la fréquence à laquelle ils les suivent. On remarque qu'en majorité, les répondants semblent suivre les recommandations de suivi données par le Leishvet.

Tableau X : Proportion de répondants associée à chaque paramètre suivi et leur fréquence de suivi (question 20)

Fréquence	Examen clinique	Biochimie sanguine	NFS	Sérologie quantitative	Électrophorèse des protéines	Analyse urinaire	RPCU	PCR temps réel	CRP
1 mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois	88 (67,7 %)	91 (70 %)	36 (27,7 %)		41 (31,5 %)	19 (14,6 %)	17 (13,1 %)		1 (0,8 %)
1 mois après la mise en place du traitement puis tous les 12 mois				1 (0,8 %)					
Pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois				71 (54,6 %)					
Au diagnostic puis tous les 12 mois		1 (0,8 %)							
1 mois après la mise en place du traitement puis tous les 4 mois				1 (0,8 %)					
Simultanément à la sérologie								7 (5,4 %)	
1 mois après la mise en place du traitement				2 (1,5 %)				1 (0,8 %)	

Nous avons étudié les proportions de répondants suivant, au moins en partie les recommandations du Leishvet pour le suivi des chiens leishmaniens selon les départements (voir figure 28). Les proportions diffèrent significativement selon les départements (p -value = 0,002499). Les départements de la Lozère (48), de l'Ardèche (07), des Hautes-Alpes (05) et de l'Aveyron (12) sont ceux ayant le plus de répondants ne suivant pas les recommandations du Leishvet pour le suivi des chiens leishmaniens.

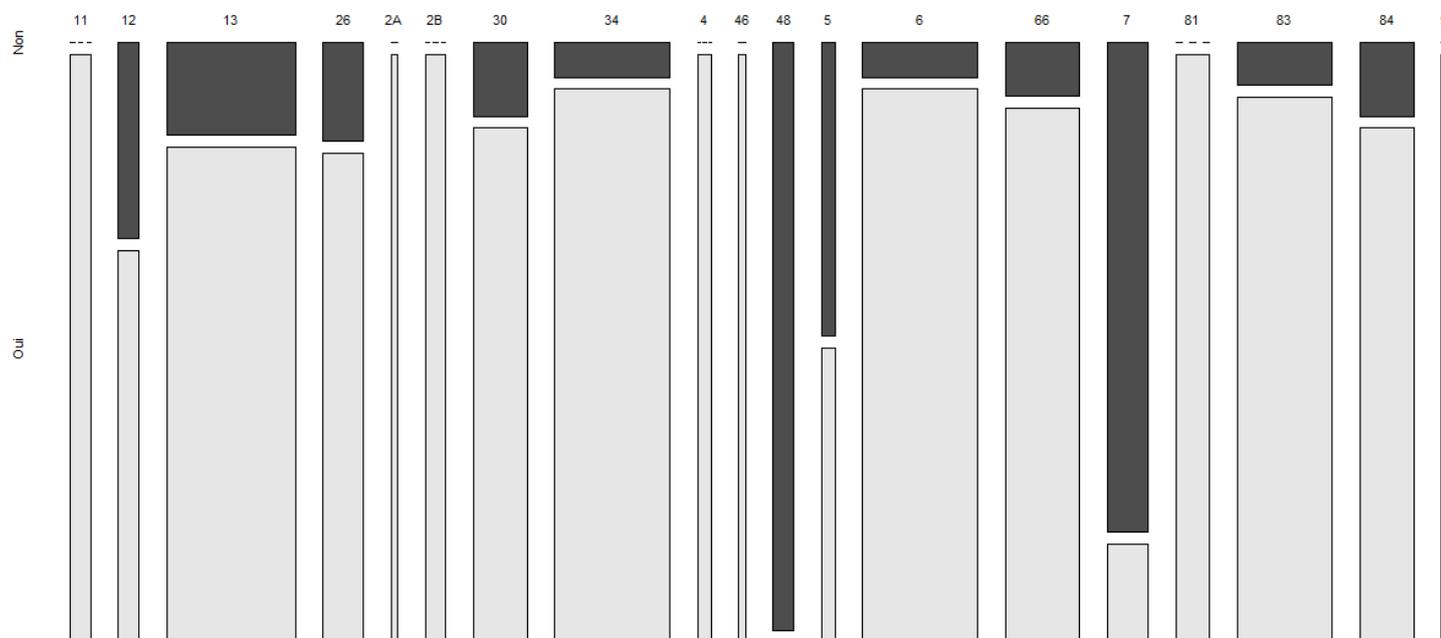


Figure 28 : Proportions de répondants suivant en partie ou non les recommandations du Leishvet pour le suivi des chiens leishmaniens selon les départements

Arrêt du traitement (question 21)

Une majorité des répondants soit 81,5 % (106/130) déclare ne pas arrêter le traitement au cours du suivi des chiens leishmaniens. Cependant, certains apportent des précisions à leur réponse : « Ça ne m'est jamais arrivé d'obtenir des chiens négatifs à la sérologie de contrôle sur assez longtemps (deux négatifs à six mois d'intervalle) mais si c'était le cas j'essaierai un arrêt du traitement d'allopurinol » ; « Je réduis progressivement les doses d'allopurinol selon les résultats de la sérologie » ; « J'arrête l'antimoniote de méglumine ou la miltéfosine, mais je continue l'allopurinol. En cas de rechute, je reprends l'un ou l'autre. » ; « Les propriétaires arrêtent seuls le traitement » ; « J'arrête l'antimoniote de méglumine si l'animal présente une insuffisance rénale au cours du traitement » ; « Je réalise un arrêt transitoire de l'allopurinol si l'animal présente des calculs de xanthine » ; « je continue l'allopurinol une semaine à 10 jours par mois ».

La minorité des répondants soit 18,5 % arrêtant le traitement lors du suivi des chiens malades justifient leur réponse par les causes énoncées dans la figure 29 ci-dessous.

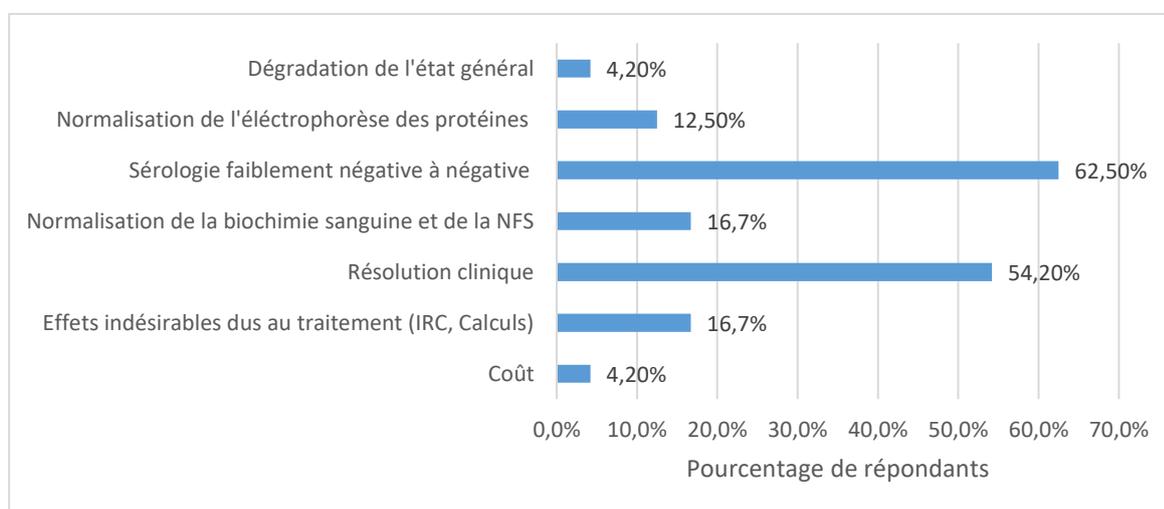


Figure 29 : Diagramme des causes d'arrêt du traitement lors du suivi des chiens leishmaniens recensées chez 24 répondants (question 22)

Immunothérapie

En majorité, les répondants n'ont pas recours à l'immunothérapie lors du suivi des chiens leishmaniens. Sept répondants soit 5,4 % des répondants ont déjà utilisé de l'immunothérapie lors du suivi des chiens leishmaniens. Les molécules d'immunothérapie utilisées et la proportion des répondants associée sont représentées dans la figure 30. Parmi les sept répondants ayant déjà eu recours à l'immunothérapie lors du suivi des chiens leishmaniens, certains précisent les circonstances d'utilisation et la réponse obtenue : « J'utilise la Dompéridone après le traitement tous les quatre mois ainsi que le Letifend® ou le Canileish® pour renforcer l'immunité Th1 » ; « J'utilise la dompéridone, le Canileish® et le Letifend® dans le cas d'IRC ou de récurrences. Les résultats obtenus sont bons à excellents » ; « J'utilise la Dompéridone dans le cas d'IRC. La réponse obtenue est médiocre. » ; « La

Dompéridone est prescrite par une collègue en Espagne en association avec l'antimoniote de méglumine et elle obtient un bon résultat » ; « J'ai prescrit de la Dompéridone car les propriétaires ne souhaitaient pas de traitement leishmanicide. Cela n'a pas permis d'amélioration ».

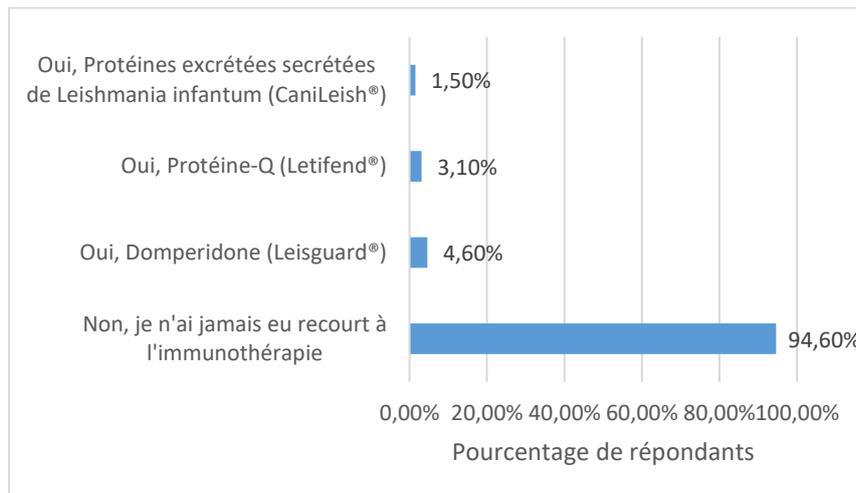


Figure 30 : Diagramme de l'utilisation de l'immunothérapie par les 130 répondants (question 23)

D'après notre enquête, l'incidence de la leishmaniose peut varier au sein d'un même département mais aussi d'un département à un autre. La majorité des vétérinaires interrogés proposent la vaccination mais différents types de consommateurs existent concernant cette vaccination. De plus, la protection conférée d'un vaccin à un autre semble différer. Même si la majorité des vétérinaires suivent les recommandations concernant le traitement et le suivi, certains départements semblent moins informés que d'autres à ce sujet. Enfin, l'immunothérapie reste très peu utilisée certainement car c'est une technique récente et les praticiens doivent manquer de renseignements concernant son utilisation.

3.6 Incidence de résistances/échecs thérapeutiques dans la leishmaniose canine

Pour cette partie, seuls 130 répondants sont pris en compte. Un d'eux a été exclu car il n'a jamais rencontré de cas de leishmaniose canine au cours de sa carrière. Au total, 59 répondants (45,4 %) ont déjà rencontré un ou plusieurs cas de résistance ou d'échec thérapeutique défini dans l'enquête comme une absence de réponse après la mise en place d'un traitement leishmanicide.

3.6.1 Nombre de cas annuels de résistance

En grande majorité (84,7 % des répondants soit 50/59), les répondants ont rencontré moins de un cas d'échec thérapeutique par année (voir figure 31).

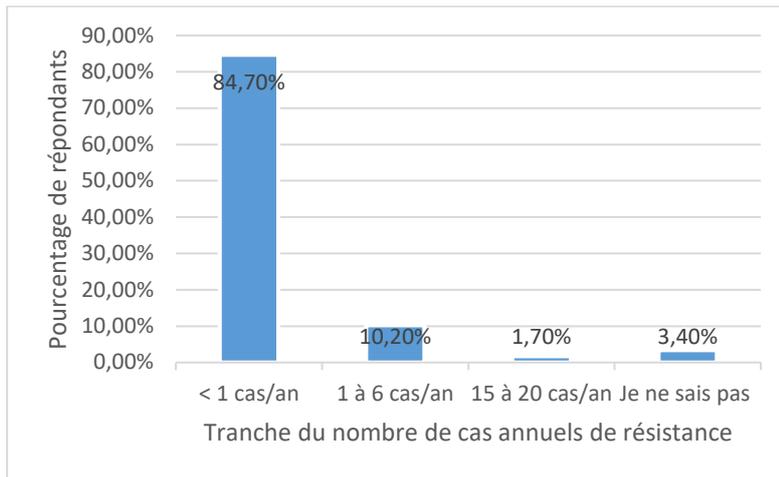


Figure 31 : Diagramme du pourcentage de répondants par tranche de nombre de cas annuels de résistance rencontrés (question 26)

Nous avons étudié les données des répondants sur le nombre de cas de résistances rencontrés par an en fonction du département des répondants mais une différence significative n'a pas pu être mise en évidence (p -value = 0,1267) et donc d'après notre étude, le nombre de cas de résistances rencontrés par an en moyenne ne dépend pas du département.

3.6.2 Proportion de chiens résistants présentant des lésions cutanées

Lorsque l'on s'intéresse à la proportion de chiens résistants présentant des lésions cutanées (figure 32), on observe que pour 40,7 % des répondants, moins de la moitié des chiens résistants présentaient des lésions cutanées et pour 49,1 % des répondants, plus de la moitié des chiens résistants présentaient des lésions cutanées et la différence n'est pas significative (p -value = 0,4922) Pour cette question, 10,2 % des répondants ne savent pas répondre.

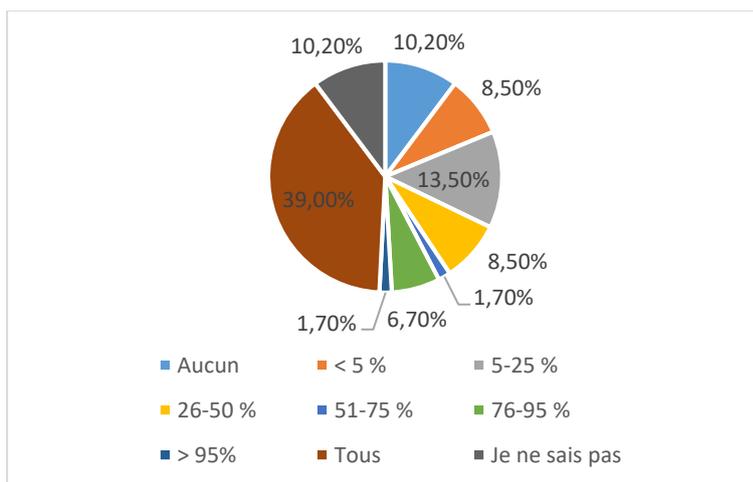


Figure 32 : Diagramme en secteurs de la proportion de chiens résistants présentant des lésions cutanées pour les 59 répondants (question 27)

3.6.3 Protocole de traitement responsable de la résistance (figure 33)

En majorité, le protocole de traitement en place lors de la mise en évidence de la résistance est l'association antimoniate de méglumine et allopurinol (61 % soit 36/59 des répondants) et nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre ce pourcentage et celui des autres protocoles (p-value = 0,09).

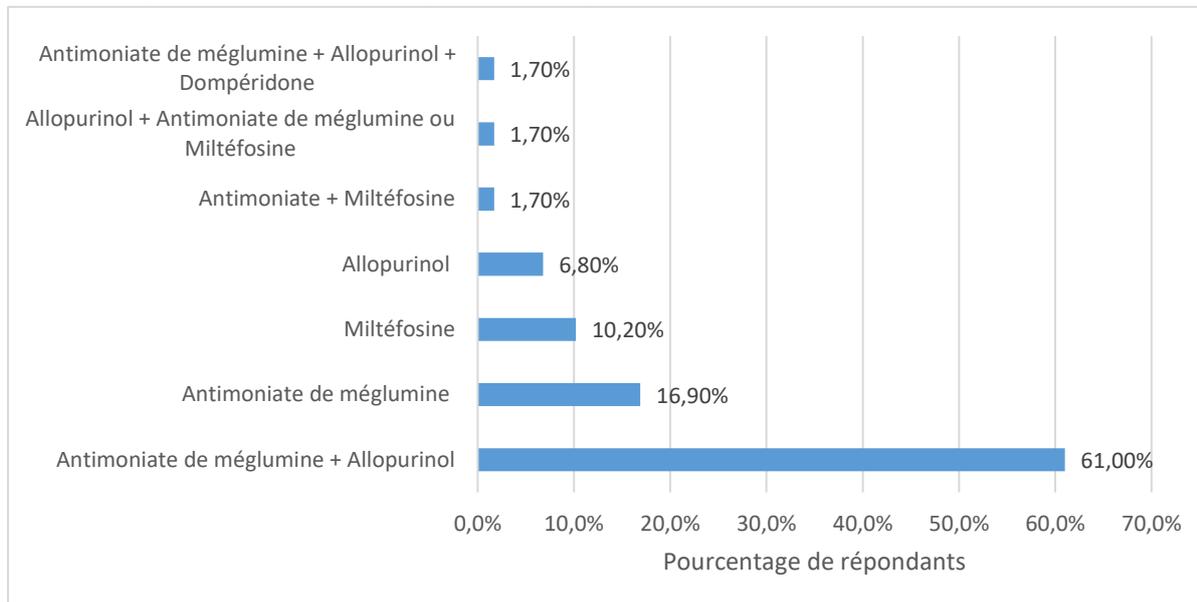


Figure 33 : Diagramme du traitement en place majoritairement lors de la mise en évidence de la résistance d'après les 59 répondants (question 28)

3.6.4 Suivi et mise en évidence de la résistance

Moment du suivi

En majorité, les répondants mettent en évidence la résistance dans les six premiers mois après la mise en place du traitement (43/59 répondants soit 72,8 %, voir figure 34) ce qui est significativement supérieur au pourcentage de répondants mettant en évidence la résistance à un autre moment du suivi (p-value < 0,001).

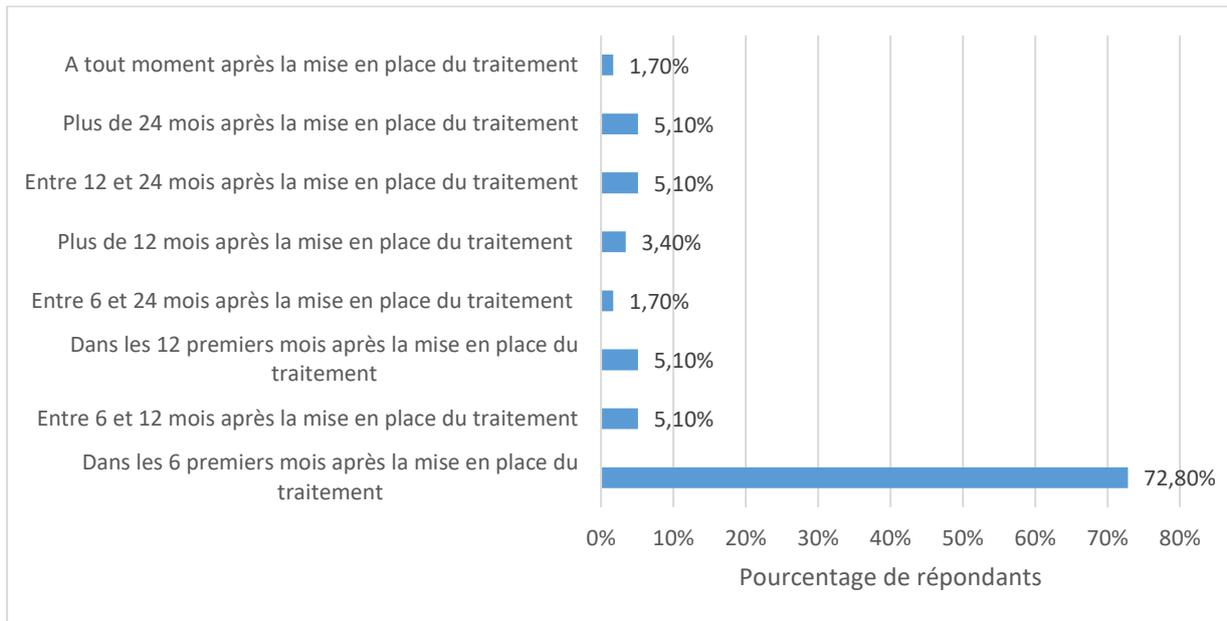


Figure 34 : Diagramme du moment du suivi où les 59 répondants mettent en évidence les résistances en majorité (question 29)

Paramètres du suivi (figure 35)

En majorité, les répondants mettent en évidence les échecs thérapeutiques grâce au suivi de la clinique (93,2 % des répondants).

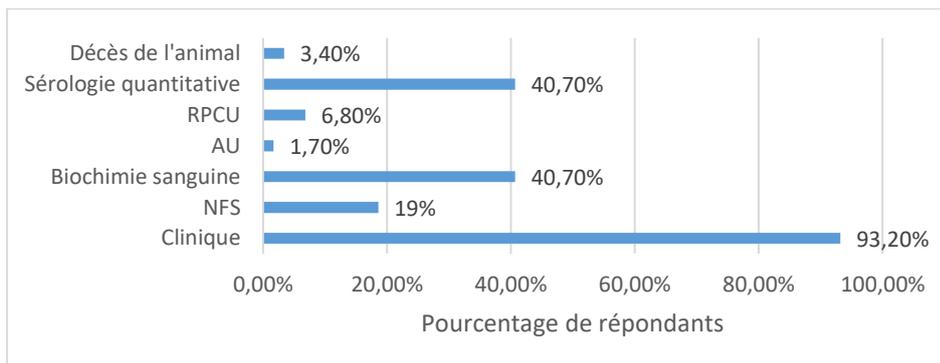


Figure 35 : Diagramme des paramètres suivis ayant permis de mettre en évidence les résistances d'après les 59 répondants (question 30)

3.7 Prise en charge des cas de résistance

3.7.1 Changement de traitement

Dix-sept des 59 répondants (28,8 %) déclarent ne pas changer le traitement après la mise en évidence de résistances ce qui est significativement inférieur au pourcentage de répondants déclarants changer le traitement après la mise en évidence de la résistance (p -value = 0,001). Parmi les 42 (71,2 %) répondants qui adaptent le traitement, les nouveaux traitements mis en place se répartissent comme représenté dans le tableau XI. Dans ce tableau, lorsque l'allopurinol figure dans « traitement initial », celui-ci est poursuivi avec le nouveau traitement mis en place même après la découverte de la résistance. Les doses lorsqu'elles ne sont pas précisées sont celles recommandées par le Leishvet. Pour les

molécules ne figurant pas dans le Leishvet, les répondants n'ont pas précisé les doses employées.

Tableau XI : Nouveaux traitements mis en place après la découverte de la résistance et réponses observées (questions 32, 33 et 34)

Traitement initial auquel les répondants ont recours	Traitement mis en place après la découverte de la résistance et proportion de répondants associée	Une amélioration est-elle observée ?	Quels paramètres sont améliorés si amélioration il y a ?
Antimoniote de méglumine + Allopurinol	Reprise de l'antimoniote de méglumine pour 4-6 semaines (4/42)	Oui pour une minorité des cas (1/4) ; Non (2/4) ; Je ne sais pas (1/4)	Clinique
	Miltéfosine pendant 28 jours (14/42)	Oui pour une majorité des cas (7/14) ; Oui pour une minorité des cas (4/7) ; Non (3/14)	Clinique (11/11) ; Biochimie sanguine (4/11) ; NFS (3/11) ; RPCU (3/11) ; Sérologie (3/11)
	Reprise de l'antimoniote de méglumine pour 4-6 semaines et Miltéfosine pendant 28 jours (2/42)	Oui pour une minorité des cas	Clinique (2/2) ; Sérologie (1/2) ; NFS (1/2)
	Spiramycine (1/42)	Non	
	Corticoïdes (1/42)	Oui pour une minorité des cas	Clinique
	Marbofloxacine (2/42)	Oui pour une minorité des cas (1/2) ; Non (1/2)	Clinique
	Dompéridone pendant 1 mois (1/42)	Je ne sais pas	
	Hydroxychloroquine (1/42)	Oui pour une majorité des cas	Clinique
	Perfusion en hospitalisation (2/42)	Oui pour une minorité des cas (1/2) ; Non (1/2)	Clinique et biochimie sanguine
	Augmentation de la dose d'Allopurinol (1/42)	Non	
Allopurinol	Amphotéricine B (1/42)	Oui pour une minorité des cas	Clinique
	Antimoniote de méglumine 4-6 semaines (2/42)	Oui pour une majorité des cas	Clinique (2/2) ; Biochimie sanguine (1/2) ; NFS (1/2) ; Sérologie (1/2)
Antimoniote de méglumine	Reprise de l'antimoniote de méglumine 4-6 semaines en IV (1/42)	Oui pour une majorité des cas	Clinique
	Miltéfosine 28 jours (3/42)	Oui pour une majorité des cas (1/3) ; Non (2/3)	Clinique et biochimie sanguine
	Allopurinol 6-12 mois minimum (2/42)	Oui pour une majorité des cas (1/2) ; Je ne sais pas (1/2)	Clinique et sérologie
	Miltéfosine 28 jours + Marbofloxacine (1/42)	Oui pour une minorité des cas	Clinique
Miltéfosine	Reprise de la Miltéfosine pendant 28 jours (1/42)	Oui pour une majorité des cas	Clinique et sérologie
	Antimoniote de méglumine pendant 4-6 semaines (1/42)	Non	
Antimoniote de méglumine + Miltéfosine	Marbofloxacine (1/42)	Oui pour une majorité des cas	Clinique

3.7.2 Changement de suivi

Au total, 54/59 répondants (91,5 %) déclarent avoir continué le même suivi chez les chiens traités résistants que chez les chiens traités non résistants ce qui est significativement supérieur au pourcentage de répondants ayant changé le suivi après la découverte de la

résistance (p-value<0,001). Un d'entre eux précise qu'il aurait voulu adapter le suivi mais que « les propriétaires n'avaient pas les moyens financiers » et un autre précise qu'après la découverte des résistances il a « sensibilisé la clientèle sur la maladie afin de diagnostiquer plus précocement les chiens et renforcé la vaccination et les traitements antiparasitaires ». Pour les cinq répondants restants (8,5 %), le suivi des chiens résistants a été adapté comme représenté dans le tableau XII ci-dessous.

Tableau XII : Nouveau suivi mis en place pour 5 répondants après découverte des résistances (question 36)

Suivi mis en place chez tous les chiens leishmaniens traités	Suivi mis en place chez les chiens résistants
Examen clinique, numération formule sanguine et profil biochimique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois	Idem + PCR temps réel simultanément à la sérologie
Examen clinique, profil biochimique et électrophorèse des protéines sériques un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois	Idem + Numération formule sanguine et analyse urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
Examen clinique, numération formule sanguine, profil biochimique et électrophorèse des protéines sériques un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois	Idem mais examens cliniques rapprochés
Examen clinique et rapport Protéine/Créatinine urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois ; Urée et Créatinine avant et pendant le traitement à l'antimoniote de méglumine	
Profil biochimique et rapport Protéine/Créatinine urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois	Idem mais suivi hebdomadaire si le chien présente une IRC

Ainsi, l'incidence des cas de résistances ne varie pas significativement d'un département à un autre. Également, nous n'avons pas pu mettre en évidence de données significatives concernant la présence de lésions cutanées pour les cas de résistances ou concernant un protocole de traitement majoritairement responsable des résistances. Cependant, nous avons prouvé qu'en majorité les vétérinaires mettent en évidence les résistances dans les six premiers mois du suivi et ce grâce à la clinique. Enfin, pour ce qui est de la gestion des cas de résistances, si une majorité déclare changer le traitement ce n'est pas le cas pour le suivi.

3.8 Incidence de récurrences/rechutes dans la leishmaniose canine

Pour cette partie, seuls 127 répondants sont pris en compte. Un d'entre eux a été exclu car il n'a jamais rencontré de cas de leishmaniose canine au cours de sa carrière et les trois autres n'ont pas répondu à cette partie. Au total, 33 répondants (26 %) n'ont jamais rencontré de cas de récurrences. Les 94 autres (74 %) ont déjà rencontré un ou plusieurs cas de récurrences définis dans l'enquête comme une réponse transitoire au traitement.

3.8.1 Nombre de cas annuels de récurrences

En grande majorité 73,4 % des répondants soit 69/94, ont rencontré moins d'un cas de récurrence par année (voir figure 36).

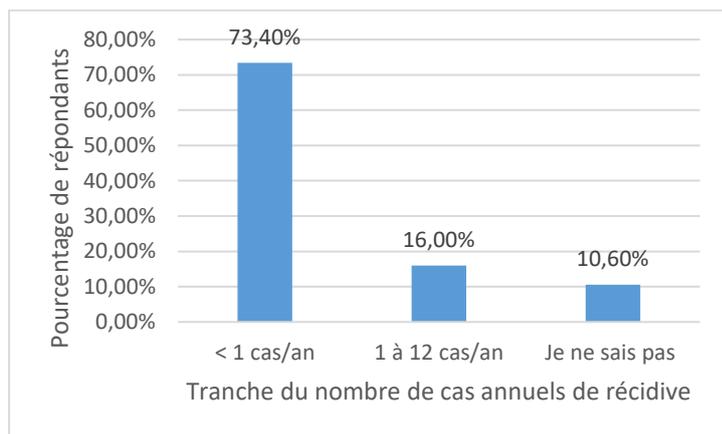


Figure 36 : Diagramme du pourcentage de répondants par tranche de nombre de cas annuels de récurrence rencontrés (question 38)

Nous avons étudié les données des répondants sur le nombre de cas de récurrences rencontrés par an en fonction du département des répondants (voir figure 37) et une différence significative a pu être mise en évidence (p -value = 0,03642). Donc d'après notre étude, le nombre de cas de récurrences rencontrés par an en moyenne dépend du département. La Lozère a le nombre le plus important de cas annuels en moyenne de récurrences par an et par répondant (médiane = 4,875).

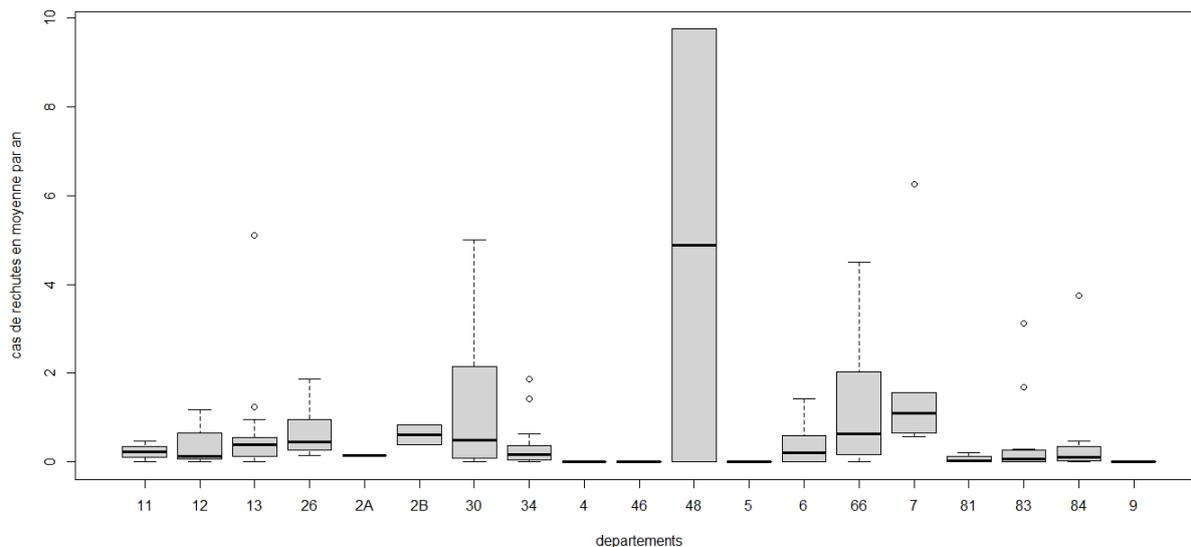


Figure 37 : Diagramme de la répartition des données de cas de récurrences par répondant en moyenne par an en fonction du département

A partir des médianes obtenues par département nous avons cartographié le nombre de cas annuels de récurrences par département (voir figure 38).

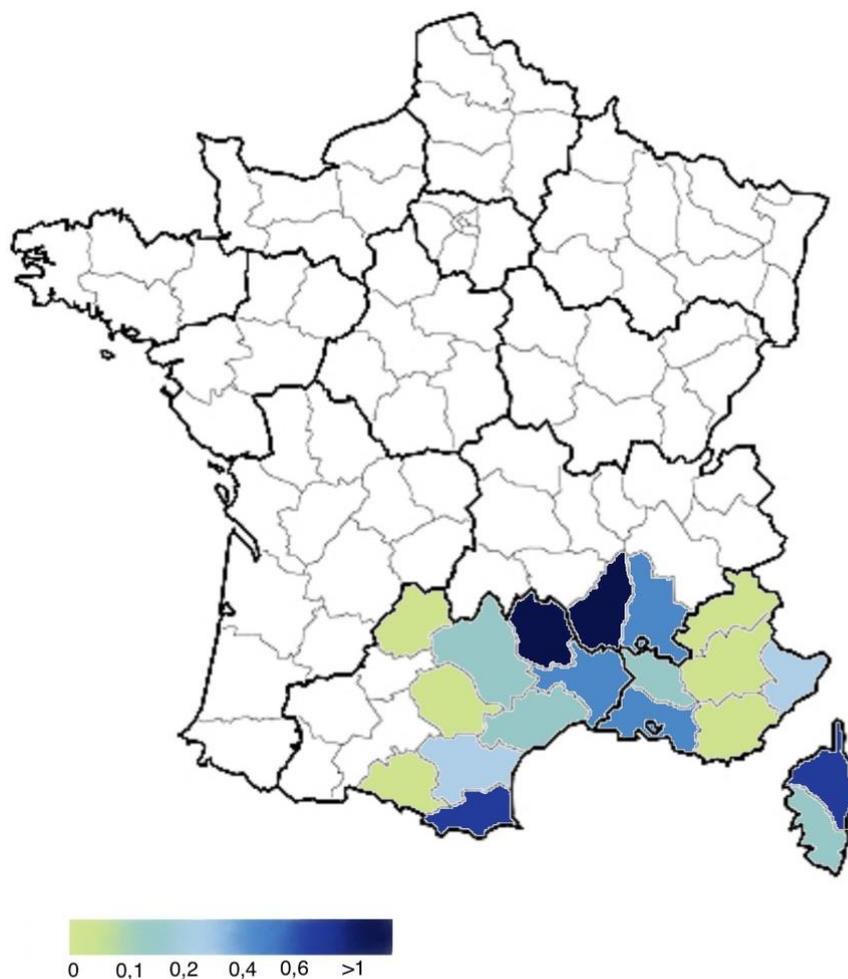


Figure 38 : Carte donnant la répartition du nombre de cas annuels de récurrences en moyenne selon les vétérinaires interrogés

3.8.2 Proportion de chiens récidivants présentant des lésions cutanées

Lorsque l'on s'intéresse à la proportion de chiens récidivants présentant des lésions cutanées (figure 39), on observe que pour 52,1 % des répondants, moins de la moitié des chiens résistants présentaient des lésions cutanées et pour 34,1 % des répondants, plus de la moitié des chiens résistants présentaient des lésions cutanées. Cette différence n'est pas significative (p -value = 0,05891). Pour cette question, 13,8 % des répondants ne savent pas répondre.

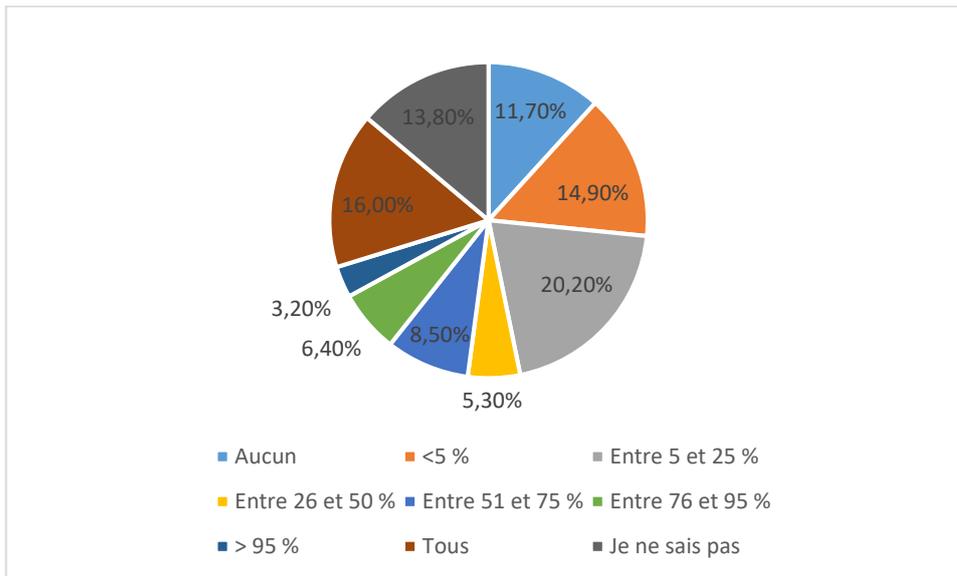


Figure 39 : Diagramme en secteurs de la proportion de chiens résistants présentant des lésions cutanées pour les 94 répondants (question 39)

3.8.3 Proportion des races « à risques de récurrences »

Comme nous avons pu le voir dans la première partie, certaines races sont plus sensibles à l'infection et on peut donc penser qu'elles soient plus à même de développer des récurrences (Boxer, Cocker Spaniel, Rottweiler, Berger Allemand). C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux proportions dans lesquelles ces races étaient rencontrées par les répondants dans les cas de récurrences (voir figure 40).

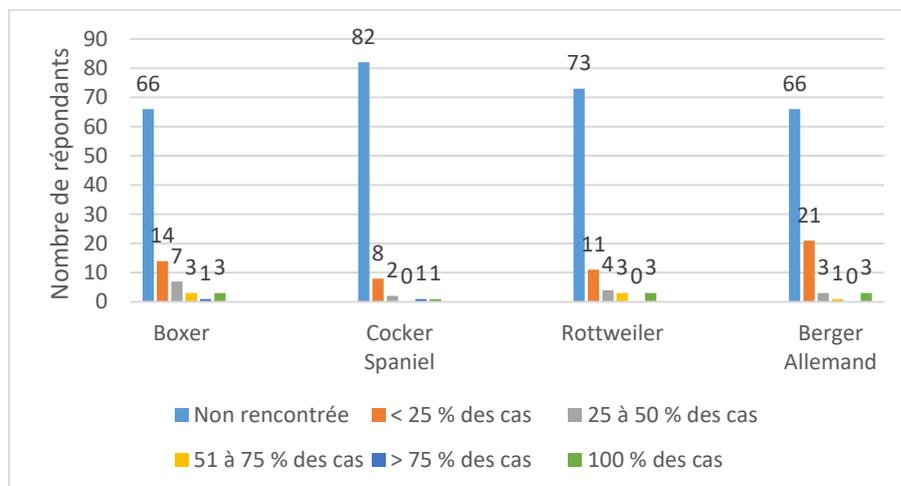


Figure 40 : Proportion des races à risques rencontrées lors des cas de récurrences (question 40)

3.8.4 Protocole de traitement responsable de la récurrence

En majorité, le protocole de traitement en place lors de la mise en évidence de la récurrence est l'association antimoniate de méglumine et allopurinol (56,3 % soit 53/94 des répondants) et nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre ce pourcentage et celui des autres protocoles (p -value = 0,21). Ces observations sont représentées dans la figure 41 ci-dessous et on considère que les doses employées pour chaque molécule lorsqu'elles ne sont pas précisées sont les doses recommandées par le Leishvet. Pour la Marbofloxacine, les répondants n'ont pas précisé la dose employée.

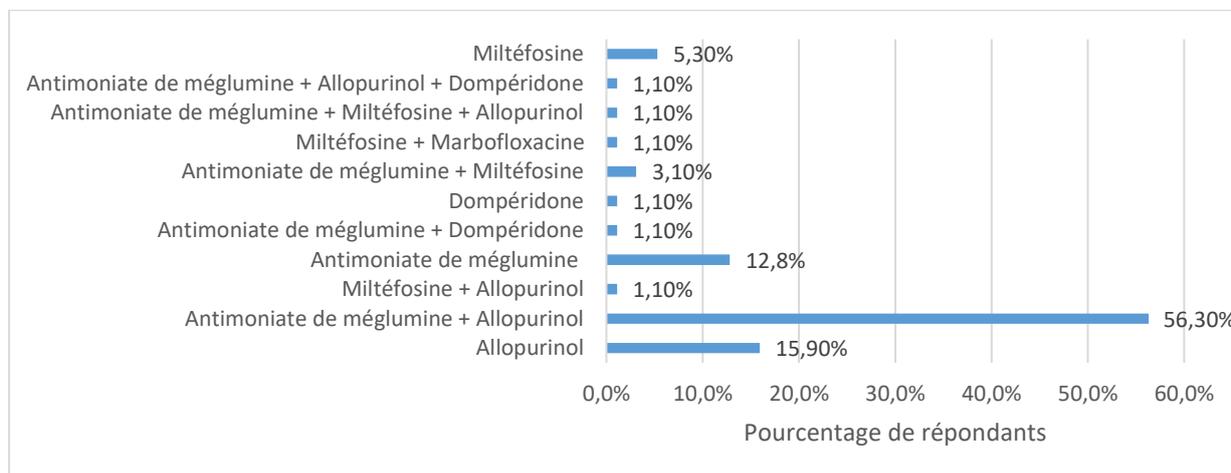


Figure 41 : Diagramme du traitement en place majoritairement lors de la mise en évidence de la récurrence d'après les 94 répondants (question 41)

3.8.5 Suivi et mise en évidence de la récurrence

Moment du suivi

La répartition concernant le moment du suivi où la récurrence est mise en évidence est assez hétérogène ce qui montre que les cas de récurrences peuvent être rencontrés à tout moment du suivi (voir figure 42).

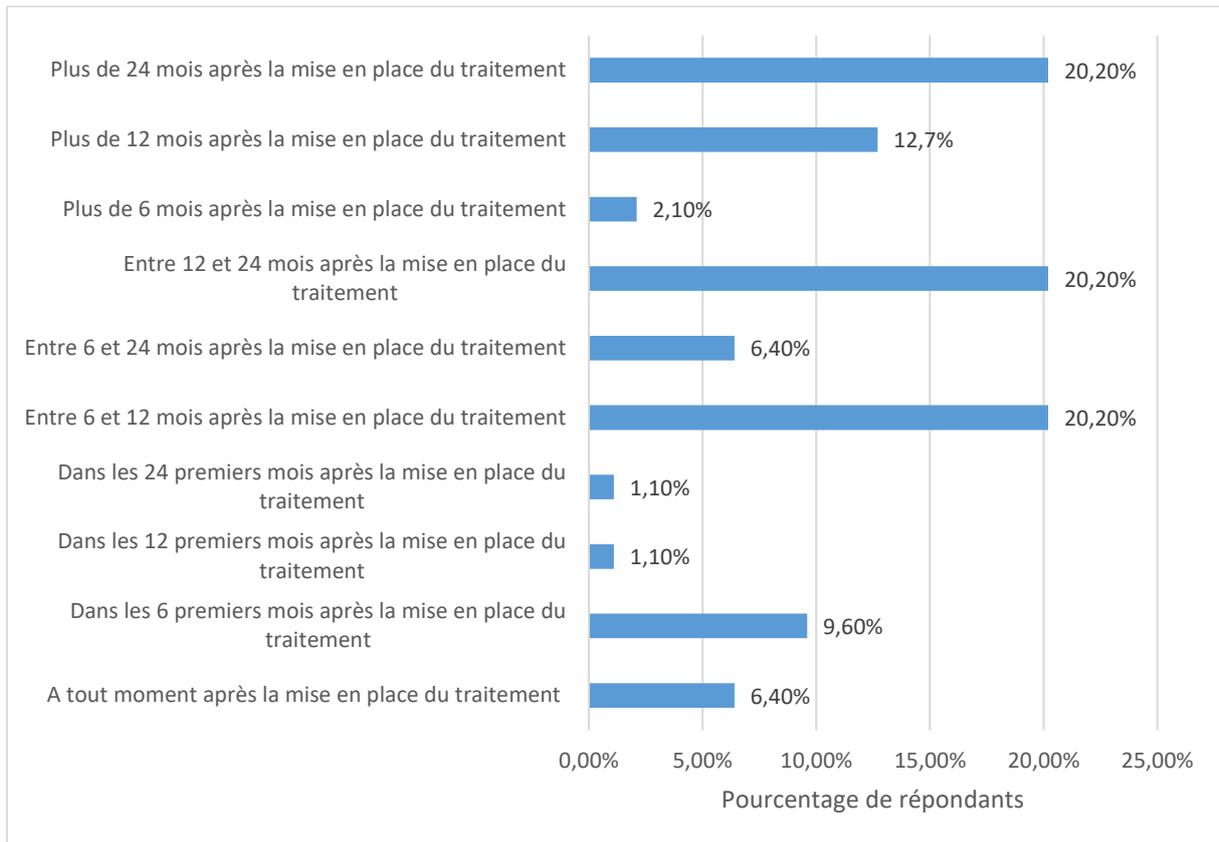


Figure 42 : Diagramme du moment du suivi où les 94 répondants mettent en évidence les récurrences en majorité (question 42)

Paramètres du suivi (figure 43)

En majorité, les répondants mettent en évidence les récurrences grâce au suivi de la clinique (94,7 % des répondants).

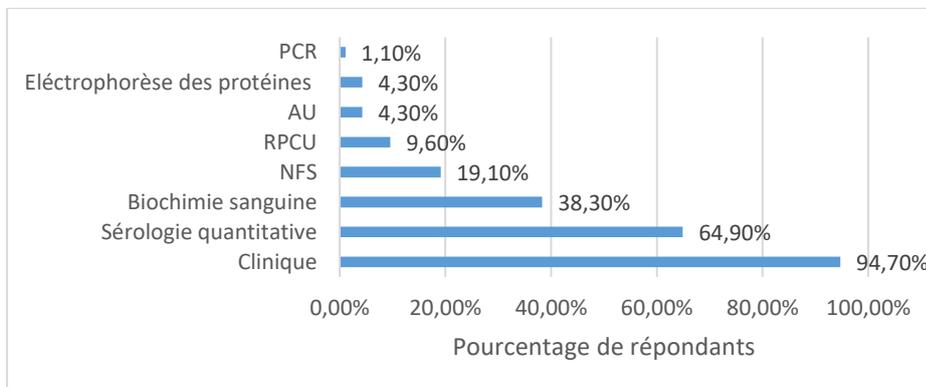


Figure 43 : Diagramme des paramètres suivis ayant permis de mettre en évidence les récurrences d'après les 94 répondants (question 43)

3.9 Prise en charge des cas de récurrences

3.9.1 Changement de traitement

Au total, 37 des 94 répondants (39,4 %) déclarent ne pas changer le traitement après la mise en évidence de récurrences ce qui est significativement inférieur au pourcentage de répondants déclarant changer le traitement après la mise en évidence de la récurrence (p -value = 0,03). Parmi les 57 (60,6 %) restants, les nouveaux traitements mis en place se

répartissent comme représenté dans le tableau XIII. Dans ce tableau, lorsque l'allopurinol figure dans « traitement initial », celui-ci est poursuivi avec le nouveau traitement mis en place même après la découverte de la résistance. Les doses lorsqu'elles ne sont pas précisées sont celles recommandées par le Leishvet. Pour les molécules ne figurant pas dans le Leishvet, les répondants n'ont pas précisé les doses employées.

Tableau XIII : Nouveaux traitements mis en place après la découverte de la récurrence et réponses observées (questions 45, 46 et 47)

Traitement initial mis en place par les répondants	Traitement mis en place après la découverte de la résistance et proportion de répondants associée	Une amélioration est-elle observée ?	Quels paramètres sont améliorés si amélioration il y a ?
Allopurinol	Miltéfosine 28 jours (1/57)	Oui pour une majorité des cas	Clinique, NFS
	Antimoniote de méglumine 4-6 semaines (9/57)	Oui pour une majorité des cas (7/9) ; Oui pour une minorité des cas (1/9) ; Non pour aucun cas (1/9)	Clinique (7/8) ; Sérologie (6/8) ; Biochimie (1/8) ; NFS (1/8) ; Electrophorèse des protéines (1/8)
	Antimoniote de méglumine 4-6 semaines + Dompéridone 1 mois (1/57)	Oui pour une majorité des cas	Clinique, NFS, Biochimie
Allopurinol + Antimoniote de méglumine	Reprise de l'antimoniote de méglumine 4-6 semaines (16/57)	Oui pour une majorité des cas (9/16) ; Oui pour une minorité des cas (3/16) ; Non pour aucun cas (1/16) ; Je ne sais pas (3/16)	Clinique (12/12) ; RPCU (1/12) ; Sérologie (3/12) ; Biochimie (4/12) ; NFS (2/12)
	Miltéfosine 28 jours (5/57)	Oui pour une majorité des cas (4/5) ; Non pour aucun cas (1/5)	Clinique (4/4) ; Sérologie (2/4) ; NFS (1/4)
	Dompéridone 1 mois (1/57)	Oui pour une majorité des cas	Clinique
	Reprise de l'antimoniote de méglumine 4-6 semaines + Miltéfosine 28 jours (2/57)	Oui pour une majorité des cas (1/2) ; Oui pour une minorité des cas (1/2)	Clinique (2/2) ; Biochimie (1/2)
	Augmentation des doses d'allopurinol (2/57)	Oui pour une majorité des cas (2/2)	Clinique (2/2) ; Sérologie (1/2)
	Dompéridone 1 mois (1/57)	Non pour aucun cas	
	Oméga 3 (1/57)	Je ne sais pas	
Miltéfosine	Reprise de la miltéfosine 28 jours (3/57)	Oui pour une majorité des cas (1/3) ; Oui pour une minorité des cas (2/3)	Clinique (3/3) ; Electrophorèse des protéines (1/3) ; Biochimie (1/3) ; Sérologie (2/3)
Antimoniote de méglumine	Allopurinol au moins 6-12 mois (3/57)	Oui pour une majorité des cas (1/3) ; Non pour aucun cas (2/3)	Clinique, Biochimie, Sérologie
	Miltéfosine 28 jours (2/57)	Oui pour une minorité des cas (1/2) ; Non pour aucun cas (1/2)	Clinique, Biochimie, Sérologie
	Reprise de l'antimoniote de méglumine 4-6 semaines (3/57)	Oui pour une majorité des cas (2/3) ; Non pour aucun cas (1/3)	Clinique (1/2) ; Sérologie (1/2)
	Reprise de l'antimoniote de méglumine 4-6 semaines + Allopurinol au moins 6-12 mois (1/57)	Oui pour une majorité des cas	Clinique, Sérologie
Antimoniote de méglumine + Dompéridone	Miltéfosine 28 jours (1/57)	Je ne sais pas	
Antimoniote de méglumine + Dompéridone + Allopurinol	Miltéfosine 28 jours (1/57)	Non pour aucun cas	
Antimoniote de méglumine + Miltéfosine	Reprise Miltéfosine 28 jours + Marbofloxacine (1/57)	Oui pour une minorité des cas	Clinique
	Reprise antimoniote de méglumine 4-6 semaines + reprise miltéfosine 28 jours (1/57)	Non pour aucun cas	
Dompéridone	Reprise Dompéridone 1 mois + Immunothérapie (1/57)	Oui pour une majorité des cas	Clinique, Biochimie, Electrophorèse des protéines
Miltéfosine + Marbofloxacine	Antimoniote de méglumine + Allopurinol (1/57)	Oui pour une majorité des cas	Clinique

3.9.2 Changement de suivi

Au total, 82/94 répondants (87,2 %) déclarent avoir continué le même suivi chez les chiens traités avec rechutes que chez les chiens traités sans rechute ce qui est significativement supérieur au pourcentage de répondants ayant changé le suivi après la découverte de la récurrence (p-value<0,001). Pour les 12 répondants restants (12,8 %), le suivi des chiens avec rechutes a été adapté comme représenté dans le tableau XIV ci-dessous.

Tableau XIV : Nouveau suivi mis en place pour 12 répondants après découverte des rechutes (question 49)

Suivi mis en place chez tous les chiens leishmaniens traités	Suivi mis en place chez les chiens avec rechute
Examen clinique, profil biochimique et électrophorèse des protéines sériques un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative à la fin du traitement à l'antimoniote de méglumine	Sérologies quantitatives plus rapprochées
Examen clinique + Sérologie quantitative + Biochimie sanguine 1 mois après la mise en place du traitement puis tous les 6 mois jusqu'à stabilisation de la sérologie puis tous les 12 mois. NFS si anémie clinique	Examen clinique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative tous les 3 mois
Examen clinique et profil biochimique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois	Idem + sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois
	Idem + numération formule sanguine un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
Profil biochimique 1 mois après la mise en place du traitement puis tous les 12 mois	Profil biochimique tous les 6 mois
Examen clinique et Urée et Créatinine un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois ; NFS et électrophorèse des protéines si des anomalies étaient présentes au départ	Examen clinique, NFS, profil biochimique et électrophorèse des protéines un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois. NFS et électrophorèse des protéines au cas par cas
Sérologie quantitative un mois après la mise en place du traitement puis tous les 4 mois	Examen clinique, NFS et profil biochimique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois
Examen clinique, profil biochimique et électrophorèse des protéines un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois.	Idem + NFS un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois	Idem + examen clinique et électrophorèse des protéines un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
Examen clinique, NFS et analyse urinaire, un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois ; Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois	Idem + électrophorèse des protéines un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
Sérologie quantitative et profil biochimique un mois après la mise en place du traitement	Idem + examen clinique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
RPCU et électrophorèse des protéines un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois	Idem + examen clinique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois

Ainsi, l'incidence des cas de récurrences varie significativement d'un département à un autre. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de données significatives concernant la présence de lésions cutanées pour les cas de récurrences, un protocole de traitement majoritairement responsable des récurrences ou encore une race plus à risque de récurrences. Cependant, nous avons prouvé qu'en majorité les vétérinaires mettent en évidence les récurrences grâce à la clinique. Enfin, pour ce qui est de la gestion des cas de récurrences, la majorité des praticiens interrogés ne changent ni le traitement ni le suivi.

4. Discussion

4.1 Une enquête représentative ?

4.1.1 Territoire ciblé

Le territoire ciblé a été choisi grâce à la carte de répartition de la leishmaniose canine en France métropolitaine par Bourdeau et al en 2011 citée par Bourdoiseau et al en 2015 (7). On peut donc s'interroger sur la fiabilité de ces données puisqu'elles n'ont pas été mises à jour depuis sept ans. De plus, nous nous sommes intéressés uniquement aux départements ayant plus de 50 cas par an mais il aurait été intéressant d'élargir le territoire ciblé aux autres départements (soit les départements des Landes, des Pyrénées-Atlantiques, des Hautes-Pyrénées, du Gers, du Lot-et-Garonne, du Tarn-et-Garonne, de la Haute-Garonne, de l'Isère et du Rhône). De plus, dans la partie concernant la vaccination, 13 répondants (10 %) ne se considèrent pas en zone endémique ce qui remet en cause le territoire ciblé.

4.1.2 Méthode d'échantillonnage

D'après le site national de l'Ordre, en 2020, 2582 vétérinaires sont inscrits et pratiquent la médecine vétérinaire sur les animaux de compagnie dans les régions PACA/Corse, la région Occitanie (hors départements 31, 32 et 65) et dans les départements 26 et 07.

La taille de l'échantillon nécessaire pour obtenir une marge d'erreur de 2 % et un niveau de confiance à 95 %, était de 1245 réponses. Notre échantillon final étant de 131 réponses, notre marge d'erreur est de 8 % avec un niveau de confiance de 95 %.

L'enquête a été envoyée à 2688 contacts. Chaque contact pouvait être soit un vétérinaire soit une structure dans laquelle plusieurs vétérinaires travaillaient. Le taux de réponse à cette enquête est de 4,87 % ce qui est correct pour ce type d'enquête puisque la société de recherche contractuelle Cébiphar estime un taux de réponse de 2 % pour ce type d'enquête. Cependant le taux de réponse obtenu pour notre étude est légèrement biaisé puisque pour une adresse-mail envoyée, plusieurs vétérinaires pouvaient répondre et que pour une même clinique nous avons parfois envoyée l'enquête à toutes les adresses mails trouvées pour la clinique en question. Malgré ce biais, le taux de réponse semble montrer que les vétérinaires s'intéressent à ce sujet.

L'accès à l'enquête par plusieurs vétérinaires d'une même structure permet de cibler les vétérinaires et non pas les cliniques vétérinaires même si nous n'avons pas toujours des adresses individuelles. En effet, des vétérinaires d'une même structure peuvent ne pas avoir

le même point de vue sur les pratiques de traitement, ni les mêmes motivations et donc des pratiques différentes peuvent coexister au sein de la structure. De même, en ciblant les différents vétérinaires d'une clinique cela nous permet de comptabiliser au mieux le nombre de cas de résistances/récidives qu'ils ont rencontré au cours de leur carrière.

4.1.3 Représentativité des données

Les 131 vétérinaires ayant répondu à l'étude sont des vétérinaires de tout âge et travaillant dans tous les types différents de structures.

Nous avons comparé les pourcentages de répondants par tranche d'âge par rapport à la population nationale de vétérinaires canin. Dans l'atlas démographique de la profession vétérinaire de 2022, les données sur les âges sont exprimées en tranches d'âges (20 à 29 ans, 30 à 39 ans, 40 à 49 ans, 50 à 59 ans, 60 à 69 ans et plus de 70 ans) mais les tranches d'âge sont différentes de celles utilisées dans l'étude (moins de 35 ans, 35 à 50 ans, plus de 50 ans). Pour comparer ces données nous avons donc regroupé les tranches d'âge en répondants de moins ou de plus de 50 ans. Les pourcentages de vétérinaires de plus de 50 ans et de moins de 50 ans ayant répondu à l'enquête ne sont pas significativement différents (p -value = 0,8512) des pourcentages de vétérinaires canins de plus et de moins de 50 ans (tableau XV). Ainsi, aucune tranche d'âge n'est surreprésentée dans l'étude.

Tableau XV : Tableau donnant la comparaison des pourcentages de vétérinaires par tranche d'âge d'après l'enquête et l'Atlas démographique

Tranches d'âge	Pourcentage de répondants à l'enquête (n = 131)	Pourcentage de vétérinaires ayant une activité canine (n = 16510)
Moins de 50 ans	67,9	68,6
Plus de 50 ans	32,1	31,4

Nous nous sommes également intéressé au pourcentage de répondants par type de structure en comparaison avec les données de l'atlas démographique de la profession vétérinaire (tableau XVI). Pour tous les types de structure, le pourcentage de répondants à l'enquête est significativement différent du pourcentage des établissements vétérinaires français. Ainsi, la répartition des types de structure dans lesquels travaillent les répondants n'est pas représentative de celle observée en France métropolitaine et les cabinets vétérinaires sont sous-représentés par rapport aux autres types de structures. Puisque les centres de spécialistes et CHV sont légèrement surreprésentés et que ce sont les structures supposées suivant au plus près les pratiques de traitement recommandées on peut s'imaginer que la proportion de vétérinaires suivant les pratiques de traitement et de suivi recommandées par le Leishvet est moindre en réalité. Peut-être aussi que le nombre de cas de récidives/rechutes observé en réalité est moindre puisque ces structures ont tendance à suivre de plus près les chiens leishmaniens et donc à mettre plus facilement en évidence les échecs thérapeutiques.

Tableau XVI : Tableau donnant la comparaison des pourcentages de vétérinaires par type de structure d'après l'enquête et l'Atlas démographique

Type de structure	Pourcentage de répondants à l'enquête (n = 127)	Pourcentage des établissements vétérinaires français (n = 7957)	P-value
Clinique vétérinaire	70,8	58,1	0,003
Cabinet vétérinaire	26,8	41,3	<0,001
Centre de spécialistes	0,8	0	<0,001
CHV	0,8	0,2	0,003

Nous aurions aimé comparer le pourcentage de répondants par départements aux données de l'atlas démographique mais nous n'avons pas réussi à trouver de telles informations sur le site de l'ordre national des vétérinaires. Cependant, comme cette comparaison n'a pas pu être réalisée il faut garder une certaine réserve sur les comparaisons réalisées entre les départements.

4.2 Biais de l'enquête

Il existe d'abord un biais de sélection, dû à la fois au recrutement des répondants mais aussi aux non-réponses. Les non-réponses peuvent s'expliquer de plusieurs façons. D'une part, répondre à un questionnaire demande du temps et de la réflexion voir parfois quelques recherches ce qui a pu démotiver certains vétérinaires. De plus, certains vétérinaires ont pu ne pas se sentir concernés car ils ne rencontrent pas de leishmaniose canine. D'autre part, le format du questionnaire (en ligne dans un mail) a pu faire que certains envois se sont retrouvés directement dans les éléments supprimés ou indésirables. Enfin on a un biais de sélection dû à la potentielle pression exercée sur les vétérinaires pour obtenir leur réponse à l'enquête (diffusion sur les réseaux sociaux, relance réalisée par mail).

Il existe également des biais de mesure dus à un biais de déclaration. En effet, un biais de mémorisation est présent puisque les répondants n'ont sûrement pas compté au cours de leur carrière tous les cas de résistances/récidives rencontrés ni leurs présentations et leur prise en charge. Nous avons pu constater ce biais puisque plusieurs répondants donnaient des réponses assez vagues du type « beaucoup » ; « pleins » ; « je ne sais pas » etc.

Néanmoins, il semblerait que les répondants n'ont pas eu d'appréhension à ce questionnaire puisque beaucoup font preuve d'une certaine honnêteté dans la partie « expression libre de l'enquête » car ils avouent être curieux et demandeurs des résultats de l'enquête et de conseils pour améliorer leur pratique de traitement. L'anonymat a dû aider certaines déclarations et c'est pourquoi nous pensons que les réponses sont sincères.

4.3 Limites de construction du questionnaire

Certaines questions du questionnaire se sont révélées inutiles après analyse des résultats. Par exemple la question concernant le nombre de cas de chiens leishmaniens suivis actuellement n'a pas été exploitée car celle concernant le nombre de cas de leishmaniose diagnostiqués par an était suffisante. La suppression de ces questions non exploitées aurait permis de réduire le temps nécessaire pour répondre au questionnaire et de permettre aux

répondants de se concentrer davantage sur d'autres questions. Également, certaines questions ouvertes auraient pu être formulées différemment afin de faciliter leur analyse. Par exemple pour les questions concernant le nombre de cas de résistances/récidives rencontré par an il aurait fallu indiquer de donner un chiffre en nombre de cas par an afin que tous les répondants donnent le même type de réponses et mettre une question fermée avec des choix d'intervalle. En effet, dans notre cas certains vétérinaires ont donné une réponse en pourcentage ou encore certains ont donné une réponse peu précise comme « une vingtaine en 10 ans » ce qui a rendu l'interprétation de ce chiffre compliqué par la suite. Certaines questions devaient être trop précises ou demandaient trop d'efforts de réflexion de la part des répondants puisque pour celles-ci de nombreux « je ne sais pas » ont été obtenus (par exemple pour la question concernant le nombre de chiens reçus annuellement en consultation). On peut aussi expliquer ces non-réponses car le temps estimé pour répondre au questionnaire n'était peut-être pas le bon et que les vétérinaires ont manqué de temps et ont préféré ne pas prendre le temps de la réflexion lorsque cette possibilité s'offrait à eux. Le nombre de questions ouvertes aurait pu être diminué afin de diminuer le temps de réponse nécessaire pour l'enquête et afin de diminuer le nombre de non-réponses (en effet pour certaines questions ouvertes, les vétérinaires ne répondaient pas à tous les items par exemple ils donnaient les objectifs du traitement mais pas la réponse obtenue au traitement et inversement).

D'autres questions auraient mérité d'être plus précises pour en faciliter l'interprétation par exemple les questions concernant les changements de protocoles thérapeutiques et de suivis pour les cas de résistances/récidives. En effet lorsqu'un répondant déclarait changer de traitement il n'était pas évident de savoir avec la formulation de la question s'il ajoutait une nouvelle molécule ou s'il changeait complètement de traitement. C'est pourquoi nous avons considéré que l'allopurinol était poursuivi mais nous ne pouvons en être sûr. De plus il semblerait que certaines questions n'étaient pas assez claires puisque les réponses obtenues n'étaient pas logiques. C'est le cas des questions 29, 40 et 42 demandant la répartition des cas (par exemple certains vétérinaires déclaraient que 100 % des chiens récidivants étaient de la race boxer et 75 % de la race berger allemand).

De plus, d'autres questions auraient été pertinentes par exemple savoir si les répondants ont exercé dans d'autres départements car ici les cas de résistances/rechutes ont été comptabilisés pour le département d'exercice actuel mais rien ne nous dit qu'ils n'ont pas pu les rencontrer dans d'autres départements et certains répondants le précisent dans la section « expression libre ». Nous aurions pu également nous intéresser aux méthodes de diagnostics de la leishmaniose canine des praticiens. En effet une sérologie reste plus précise qu'un test rapide et cela influe sur le nombre de cas « vrais » diagnostiqués par an. Nous aurions également pu interroger les vétérinaires sur l'influence ou non de l'âge et du genre sur l'apparition de résistances puisque ces facteurs semblent intervenir dans la réponse immunitaire de l'hôte (43–47)

Enfin, il nous est impossible ici d'affirmer que les cas de résistances et récidives observés sont des vrais cas de résistances avec des Leishmanies résistantes associées.

4.4 Mise en perspective des résultats et pistes de réflexion pour les vétérinaires

4.4.1 Cas de *Leishmaniose canine*

On a montré une différence dans le nombre de cas de leishmaniose diagnostiqués par an par les vétérinaires au sein d'un même département et cette observation peut s'expliquer sans doute par les modes de vie variés des chiens qui présentent ainsi plus ou moins de chance de se faire infecter par des phlébotomes (chien de chasse vivant en extérieur versus chien de compagnie en appartement, température, végétation, humidité et vent différents selon la localité,...) (2).

Pour ce qui est de la moyenne annuelle du nombre de cas diagnostiqués, une différence significative a été mise en évidence entre les différents départements. On obtient alors à partir des médianes par département, la carte représentée dans la figure 44 ci-dessous.

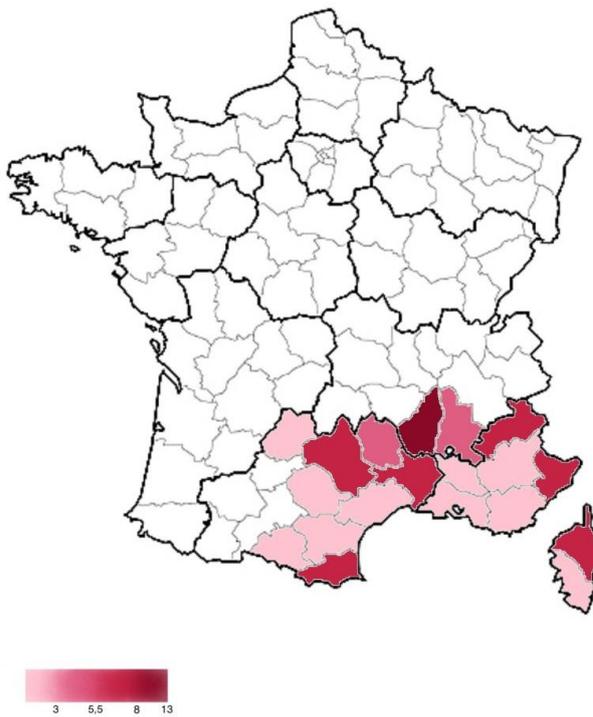
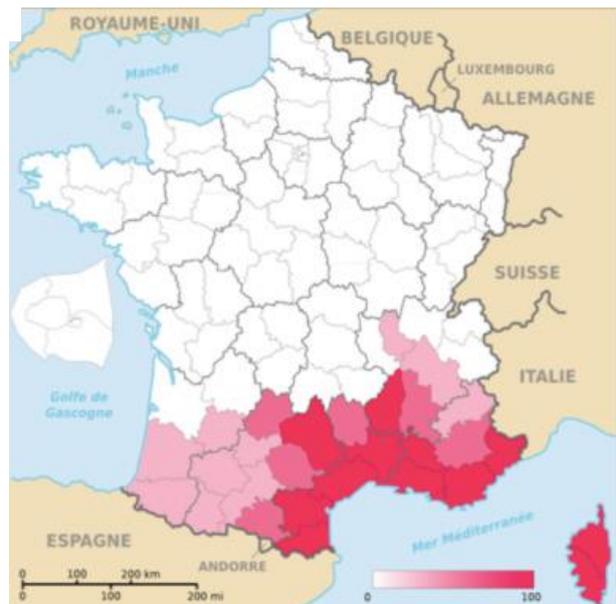


Figure 44 : Carte donnant la répartition du nombre de cas annuels de leishmaniose en moyenne selon les vétérinaires interrogés

Lorsqu'on compare cette carte avec celle de Bourdoiseau et Chermette (figure 45) on constate que notre étude semble sous-estimer le nombre de cas de leishmaniose pour les départements de l'Aude (11), des Bouches-du-Rhône (13), de l'Hérault (34), du Var (83), du Vaucluse (84) et de la Corse du Sud (2A) alors qu'elle semble sur estimer le nombre de cas pour le département des Hautes-Alpes (05). Cependant, cette comparaison est approximative puisque dans notre étude nous raisonnons en médiane du nombre de cas annuel diagnostiqué par département alors que Bourdoiseau et Chermette raisonnent en termes de nombre total de cas par an.

Figure 45 : Carte de répartition des cas autochtones de la leishmaniose canine en France métropolitaine

Source : Bourdoiseau et Chermette (7)



4.4.2 Pratiques de traitement

Plus d'un quart des vétérinaires interrogés ne proposent pas systématiquement la vaccination contre la leishmaniose principalement parce qu'ils ne se considèrent pas en zone d'endémie mais également à cause du coût élevé et d'une efficacité vaccinale considérée comme moyenne (21 répondants). Ainsi, il apparaît que les vétérinaires eux-mêmes ne semblent pas convaincus par la vaccination contre la leishmaniose canine comme mesure préventive et certains commentaires nous font penser que ceux-ci favorisent les protections antiparasitaires répulsives. On peut aussi s'imaginer que le frein à la vaccination vient des potentiels effets indésirables des vaccins puisque d'après une autre enquête réalisée en 2019 « Les vétérinaires sont majoritairement convaincus que les effets indésirables dus au Canileish® sont plus fréquents et plus sévères que ceux provoqués par les vaccins de base CHP » mais on peut expliquer le fait qu'on observe tout de même des « gros consommateurs » puisque « la plupart des vétérinaires pensent également que les bénéfices du vaccin sont largement plus importants face aux risques liés à la leishmaniose et aux effets secondaires du vaccin. » (186)

Pour ce qui est des différents types de consommateurs de vaccins, les départements des Alpes-Maritimes (06), des Bouches-du-Rhône (13), de l'Hérault (34), des Pyrénées Orientales (66) et du Var (83) sont les plus gros consommateurs de vaccins ce qui paraît logique puisqu'ils font partis des départements regroupant le plus grand nombre de cas autochtones de leishmaniose canine d'après Bourdoiseau et Chermette. Cependant dans les départements de la Corse du Sud (2A) et de la Haute Corse (2B) les répondants sont tous des petits consommateurs de vaccins alors que ces deux départements font aussi partis de ceux regroupant le plus grand nombre de cas autochtone de leishmaniose canine d'après Bourdoiseau et Chermette.

Également, les proportions observées d'utilisation des vaccins CaniLeish® et Letifend® s'expliquent surtout par le fait que le vaccin CaniLeish® n'est plus commercialisé en France depuis un an et on peut donc penser que les répondants ayant encore recours à ce vaccin cherchent à écouler leurs stocks avant de passer uniquement au vaccin Letifend®.

4.4.3 Résistance et prise en charge

Comme nous avons pu le voir, les cas de récurrences peuvent être mis en évidence à tout moment du suivi et les cas de résistances au sens strict préférentiellement dans les six premiers mois. La majorité des vétérinaires interrogés mettent en évidence ces cas de récurrences/résistances grâce au suivi de la clinique. On voit donc ici l'importance d'un suivi rapproché des chiens leishmaniens que ce soit biologique mais avant tout clinique afin de s'assurer de la bonne réponse au traitement.

Si nous nous intéressons aux potentiels facteurs de risques pour ces résistances, d'après notre étude, le protocole de traitement mis en place ne semble pas influencer, tout comme la présence ou non de lésions cutanées et la race de l'animal. Pour ce qui est des lésions cutanées, nous nous sommes intéressés à ce facteur car plusieurs études chez l'homme et la souris et d'autres chez le chien ont montré qu'il existait des interactions entre le système immunitaire et le microbiote cutané (187,188). Pour ce qui est de la race nous

nous sommes intéressés à ce facteurs car plusieurs études ont montré que les chances d'être infecté variait selon celle-ci (43,44,48,49).

Nous avons mis en évidence une différence significative selon les départements pour le nombre de cas de récurrences mais pas pour les résistances au sens strict. Cependant comme nous avons pu le voir, résistance et récurrence sont étroitement liées, ainsi il existe bien une différence significative selon les départements pour le nombre de cas annuels de résistance au sens large du terme. Les départements de la Lozère (48), de l'Ardèche (07), des Pyrénées Orientales (66) et de la Haute-Corse (2B) sont ceux avec le plus grand nombre annuel de cas de récurrences. D'une part, les départements de la Lozère (48), de l'Ardèche (07), des Hautes-Alpes (05) et de l'Aveyron (12) sont ceux ayant le plus de répondants ne suivant pas les recommandations du Leishvet pour le suivi des chiens leishmaniens (et cette différence est significative). D'autre part, les départements de la Corse du Sud (2A), de l'Ardèche (07), de la Lozère (48), de la Haute Corse (2B) et des Pyrénées Orientales (66) sont ceux ayant le plus de répondants ne suivant pas les recommandations du Leishvet pour le traitement des chiens leishmaniens (mais la différence n'est pas significative). Ainsi, les départements avec le plus de cas de récurrences sont aussi ceux suivant le moins les recommandations du Leishvet pour le traitement et le suivi (même si cette différence n'est pas significative pour le traitement). On comprend donc l'importance des recommandations mis en place que nous avons pu étudier précédemment (52) et que ces recommandations sont le gold standard pour le traitement et le suivi des chiens leishmaniens.

Avec cette enquête nous avons pu atteindre nos différents objectifs de recueillir les zones les plus à risques de leishmaniose en France, de récolter les pratiques de traitement des vétérinaires de ces zones à risques et de cartographier les résistances. Nous avons également relevé les facteurs favorisant ces résistances. Ces retours d'expérience des vétérinaires nous montrent ainsi l'importance de suivre les recommandations officielles concernant la prise en charge et le suivi des chiens leishmaniens.

Conclusion

Cette enquête s'est intéressée aux pratiques de traitement et de suivis des chiens leishmaniens des praticiens du sud de la France afin d'en faire un état des lieux et de les comparer aux recommandations fournies par le Leishvet.

Nous avons observé qu'une partie des vétérinaires restaient réticents à la vaccination contre la leishmaniose et favorisaient les antiparasitaires externes alors que l'utilisation combinée des deux est recommandée dans les zones à risques afin d'optimiser le niveau de protection.

Nous avons montré qu'une grande majorité des praticiens respectaient au moins en partie les recommandations pour le traitement et le suivi. Il est intéressant de noter qu'une partie des vétérinaires, tout en suivant les lignes directrices, ont recours à la Miltéfosine, molécule non commercialisée en France mais qui justifie son usage par son mode d'administration plus simple et ses effets indésirables moins importants que l'antimoniote de méglumine.

Concernant les échecs thérapeutiques rencontrés par les vétérinaires, nous avons pu les cartographier et montrer que certains départements semblaient plus à risque. Ces départements à risque s'avèrent être ceux comprenant les vétérinaires respectant le moins les recommandations de traitement et de suivi fournies par le Leishvet. Cette observation montre aux praticiens qu'il est essentiel de suivre les recommandations afin de limiter les échecs thérapeutiques.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu montrer que certains facteurs comme la race ou la présence de lésions cutanées favorisaient la résistance mais des études de terrain supplémentaires sont nécessaires. Également nous n'avons pas pu montrer que ces cas d'échecs thérapeutiques étaient associés à des parasites résistants. C'est pourquoi, une étude est en cours (projet ANR LeishHealth) et s'intéresse au microbiote cutané des chiens leishmaniens mais aussi à la résistance de *Leishmania infantum* en France à travers son cycle de vie naturel.

Bibliographie

1. Ribeiro RR, Michalick MSM, da Silva ME, dos Santos CCP, Frézard FJG, da Silva SM. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *Biomed Res Int.* 29 mars 2018;2018:3296893.
2. Alvar J, Cañavate C, Molina R, Moreno J, Nieto J. Canine Leishmaniasis. In: *Advances in Parasitology* [Internet]. Academic Press; 2004 [cité 20 avr 2022]. p. 1-88. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X0457001X>
3. Clinical management of canine leishmaniosis versus human leishmaniasis due to *Leishmania infantum*_ Putting “One Health” principles into practice | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S030440171830102X?token=9BD161633FB10AD849E7AEA403B9E8CFA0DC67C85D5017A7AD8D5789A7B842D24FA1F8593BD73B66A9C1B403655CA68E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220420155332>
4. Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology.* 28 oct 2009;165(1):1-18.
5. Impact of climate change in the epidemiology of vector-borne diseases in domestic carnivores | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S014795711300057X?token=B4A7E7AE7F70AB8D5AA2D8C71DA609E011D5C612A52F5F977424DD4D09ADA802985B4744F6B01F48C53534C1322D8&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220420170014>
6. Bourdoiseau G. Le vétérinaire acteur de santé publique : exemple de la leishmaniose canine, zoonose vectorielle. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 1 juin 2015;199(6):909-20.
7. Bourdoiseau G, Chermette R. La leishmaniose canine à *Leishmania infantum* : données actuelles sur une zoonose négligée. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 déc 2015;2015(477):25-34.
8. Ribeiro RR, Silva SM da, Fulgêncio G de O, Michalick MSM, Frézard FJG. Relationship between clinical and pathological signs and severity of canine leishmaniasis. *Rev Bras Parasitol Vet.* sept 2013;22:373-8.
9. Dantas-Torres F. The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Veterinary Parasitology.* 10 nov 2007;149(3):139-46.
10. Courtenay O, Quinnell RJ, Garcez LM, Dye C. Low infectiousness of a wildlife host of *Leishmania infantum*: the crab-eating fox is not important for transmission. *Parasitology.* nov 2002;125(Pt 5):407-14.
11. Mol JPS, Soave SA, Turchetti AP, Pinheiro GRG, Pessanha AT, Malta MCC, et al. Transmissibility of *Leishmania infantum* from maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) and bush dogs (*Speothos venaticus*) to *Lutzomyia longipalpis*. *Veterinary Parasitology.* 15 sept 2015;212(3):86-91.
12. Luppi MM, Malta MCC, Silva TMA, Silva FL, Motta ROC, Miranda I, et al. Visceral leishmaniasis in captive wild canids in Brazil. *Veterinary Parasitology.* 1 août 2008;155(1):146-51.

13. Cardoso L, Schallig H, Persichetti MF, Pennisi MG. New Epidemiological Aspects of Animal Leishmaniosis in Europe: The Role of Vertebrate Hosts Other Than Dogs. *Pathogens*. mars 2021;10(3):307.
14. Pennisi MG, Persichetti MF. Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog? *Veterinary Parasitology*. 15 févr 2018;251:131-7.
15. Ferreira MGPA, Fattori KR, Souza F, Lima VMF. Potential role for dog fleas in the cycle of *Leishmania* spp. *Veterinary Parasitology*. 28 oct 2009;165(1):150-4.
16. Coutinho MTZ, Linardi PM. Can fleas from dogs infected with canine visceral leishmaniasis transfer the infection to other mammals? *Veterinary Parasitology*. 20 juill 2007;147(3):320-5.
17. Coutinho MTZ, Bueno LL, Sterzik A, Fujiwara RT, Botelho JR, De Maria M, et al. Participation of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in the epidemiology of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*. 10 mars 2005;128(1):149-55.
18. Paz GF, Ribeiro MFB, de Magalhães DF, Sathler KPB, Morais MHF, Fiúza VOP, et al. Association between the prevalence of infestation by *Rhipicephalus sanguineus* and *Ctenocephalides felis felis* and the presence of anti-*Leishmania* antibodies: A case-control study in dogs from a Brazilian endemic area. *Preventive Veterinary Medicine*. 1 nov 2010;97(2):131-3.
19. Oliveira VVG de, Alves LC, Silva Junior VA da. Transmission routes of visceral leishmaniasis in mammals. *Cienc Rural*. 30 juin 2015;45:1622-8.
20. Trotta M, Nicetto M, Fogliazza A, Montarsi F, Caldin M, Furlanello T, et al. Detection of *Leishmania infantum*, *Babesia canis*, and *rickettsiae* in ticks removed from dogs living in Italy. *Ticks and Tick-borne Diseases*. déc 2012;3(5-6):294-7.
21. Dantas-Torres F, Lorusso V, Testini G, de Paiva-Cavalcanti M, Figueredo LA, Stanneck D, et al. Detection of *Leishmania infantum* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from Brazil and Italy. *Parasitology Research*. 1 mars 2010;106(4):857-60.
22. Dantas-Torres F, Latrofa MS, Otranto D. Quantification of *Leishmania infantum* DNA in females, eggs and larvae of *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasites & Vectors*. 13 avr 2011;4(1):56.
23. Transovarial passage of *Leishmania infantum* kDNA in artificially infected *Rhipicephalus sanguineus* | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0014489410000457?token=4E5940C62FFE77B2A8F5CBD6271A489CF3A116894A2F4D434E466F66B99382C520A7E515D2A468125BF0C31F746D8578&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220422165309>
24. Symmers WS. Leishmaniasis acquired by contagion: a case of marital infection in Britain. *Lancet*. 16 janv 1960;1(7116):127-32.
25. Riera C, Valladares JE. Viable *Leishmania infantum* in urine and semen in experimentally infected dogs. *Parasitology Today*. 1 oct 1996;12(10):412.
26. Diniz SA, Melo MS, Borges AM, Bueno R, Reis BP, Tafuri WL, et al. Genital lesions associated with visceral leishmaniasis and shedding of *Leishmania* sp. in the semen of naturally infected dogs. *Vet Pathol*. sept 2005;42(5):650-8.

27. Carvalho Junior CG, Teixeira Neto RG, Lopes VV, Belo VS, Alves NR, de Paula TB, et al. Parasitism and inflammation in ear skin and in genital tissues of symptomatic and asymptomatic male dogs with visceral leishmaniasis. *Parasitol Res.* mars 2017;116(3):987-95.
28. Silva FL, Rodrigues AAM, Rego IOP, Santos RLH, Oliveira RG, Silva TMA, et al. Genital lesions and distribution of amastigotes in bitches naturally infected with *Leishmania chagasi*. *Veterinary Parasitology.* 25 janv 2008;151(1):86-90.
29. Silva FL, Oliveira RG, Silva TMA, Xavier MN, Nascimento EF, Santos RL. Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology.* 9 mars 2009;160(1):55-9.
30. Mandanti F, Sozzi S. Isolation of *Leishmania* from a newborn puppy. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1 août 1995;89(4):402.
31. Gibson-Corley KN, Hostetter JM, Hostetter SJ, Mullin K, Ramer-Tait AE, Boggiatto PM, et al. Disseminated *Leishmania infantum* infection in two sibling foxhounds due to possible vertical transmission. *Can Vet J.* oct 2008;49(10):1005-8.
32. Freeman KS, Miller MD, Breitschwerdt EB, Lappin MR. Leishmaniasis in a dog native to Colorado. *J Am Vet Med Assoc.* 1 déc 2010;237(11):1288-91.
33. Boggiatto PM, Gibson-Corley KN, Metz K, Gallup JM, Hostetter JM, Mullin K, et al. Transplacental transmission of *Leishmania infantum* as a means for continued disease incidence in North America. *PLoS Negl Trop Dis.* 12 avr 2011;5(4):e1019.
34. Pangrazio KK, Costa EA, Amarilla SP, Cino AG, Silva TMA, Paixão TA, et al. Tissue distribution of *Leishmania chagasi* and lesions in transplacentally infected fetuses from symptomatic and asymptomatic naturally infected bitches. *Vet Parasitol.* 12 nov 2009;165(3-4):327-31.
35. Rosypal AC, Troy GC, Zajac AM, Frank G, Lindsay DS. Transplacental Transmission of a North American Isolate of *Leishmania infantum* in an Experimentally Infected Beagle. *para.* août 2005;91(4):970-2.
36. Dubey JP, Rosypal AC, Pierce V, Scheinberg SN, Lindsay DS. Placentitis associated with leishmaniasis in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 15 oct 2005;227(8):1266-9, 1250.
37. Owens SD, Oakley DA, Marryott K, Hatchett W, Walton R, Nolan TJ, et al. Transmission of visceral leishmaniasis through blood transfusions from infected English foxhounds to anemic dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 15 oct 2001;219(8):1076-83.
38. Tabar MD, Roura X, Francino O, Altet L, Ruiz de Gopegui R. Detection of *Leishmania infantum* by real-time PCR in a canine blood bank. *J Small Anim Pract.* juill 2008;49(7):325-8.
39. de Freitas E, Melo MN, da Costa-Val AP, Michalick MSM. Transmission of *Leishmania infantum* via blood transfusion in dogs: potential for infection and importance of clinical factors. *Vet Parasitol.* 15 avr 2006;137(1-2):159-67.
40. Naucke TJ, Amelung S, Lorentz S. First report of transmission of canine leishmaniosis through bite wounds from a naturally infected dog in Germany. *Parasit Vectors.* 10 mai 2016;9(1):256.
41. Karkamo V, Kaistinen A, Näreaho A, Dillard K, Vainio-Siukola K, Vidgrén G, et al. The first report of autochthonous non-vector-borne transmission of canine leishmaniosis in the Nordic countries. *Acta Vet Scand.* 10 déc 2014;56:84.

42. Experimental Parasitology | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0014489401946788?token=8CADC01897DD6F164030F33B14EF8CAD2FE3F53D73A2BDBF8B57930DAA28A85CA96BB67B7D78B01024EB8C6CD18677BB&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220424080940>
43. Miranda S, Roura X, Picado A, Ferrer L, Ramis A. Characterization of sex, age, and breed for a population of canine leishmaniosis diseased dogs. *Research in Veterinary Science*. 1 août 2008;85(1):35-8.
44. Cabré M, Planellas M, Ordeix L, Solano-Gallego L. Is signalment associated with clinicopathological findings in dogs with leishmaniosis? *Veterinary Record*. 2021;189(10):e451.
45. Ciaramella P, Oliva G, Luna RD, Gradoni L, Ambrosio R, Cortese L, et al. A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet Rec*. 22 nov 1997;141(21):539-43.
46. Koutinas AF, Polizopoulou ZS, Saridomichelakis MN, Argyriadis D, Fytianou A, Plevraki KG. Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *J Am Anim Hosp Assoc*. oct 1999;35(5):376-83.
47. Travi BL, Osorio Y, Melby PC, Chandrasekar B, Arteaga L, Saravia NG. Gender is a major determinant of the clinical evolution and immune response in hamsters infected with *Leishmania* spp. *Infect Immun*. mai 2002;70(5):2288-96.
48. França-Silva JC, da Costa RT, Siqueira AM, Machado-Coelho GLL, da Costa CA, Mayrink W, et al. Epidemiology of canine visceral leishmaniosis in the endemic area of Montes Claros Municipality, Minas Gerais State, Brazil. *Vet Parasitol*. 13 févr 2003;111(2-3):161-73.
49. Solano-Gallego L, Llull J, Ramos G, Riera C, Arboix M, Alberola J, et al. The Ibizian hound presents a predominantly cellular immune response against natural *Leishmania* infection. *Vet Parasitol*. 10 juin 2000;90(1-2):37-45.
50. Tarekegn Z. A Review on Canine Leishmaniasis; Etiology, Clinical Sign, Pathogenesis, Treatment and Control Methods. *Global Veterinaria*. 20 sept 2016;17:10.
51. Gharbi M, Mhadhbi M, Rejeb A, Jaouadi K, Rouatbi M, Darghouth MA. Leishmaniosis (*Leishmania infantum* infection) in dogs. *Rev Sci Tech*. août 2015;34(2):613-26.
52. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasit Vectors*. 20 mai 2011;4:86.
53. Koutinas AF, Koutinas CK. Pathologic Mechanisms Underlying the Clinical Findings in Canine Leishmaniosis due to *Leishmania infantum*/chagasi. *Vet Pathol*. 1 mars 2014;51(2):527-38.
54. Gilles B, HUGNET C, PAPIEROK GM, Lemesre JL. La leishmaniose canine à *Leishmania infantum*: essais d'immunothérapie. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 1 janv 2004;157:63.
55. Cacheiro-Llaguno C, Parody N, Escutia MR, Carnés J. Role of Circulating Immune Complexes in the Pathogenesis of Canine Leishmaniasis: New Players in Vaccine Development. *Microorganisms*. 30 mars 2021;9(4):712.

56. Noli C, Saridomichelakis MN. An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*). *The Veterinary Journal*. 1 déc 2014;202(3):425-35.
57. Naranjo C, Fondevila D, Leiva M, Roura X, Peña T. Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniosis. *Vet Parasitol*. 10 oct 2005;133(1):37-47.
58. Peña M t., Roura X, Davidson M g. Ocular and periocular manifestations of leishmaniasis in dogs: 105 cases (1993–1998). *Veterinary Ophthalmology*. 2000;3(1):35-41.
59. Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends in Parasitology*. juill 2008;24(7):324-30.
60. Manzillo VF, Muccio TD, Cappiello S, Scalone A, Paparccone R, Fiorentino E, et al. Prospective Study on the Incidence and Progression of Clinical Signs in Naïve Dogs Naturally Infected by *Leishmania infantum*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 9 mai 2013;7(5):e2225.
61. Sbrana S, Marchetti V, Mancianti F, Guidi G, Bennett D. Retrospective study of 14 cases of canine arthritis secondary to *Leishmania* infection. *J Small Anim Pract*. juin 2014;55(6):309-13.
62. Blavier A, Keroack S, Denerolle Ph, Goy-thollot I, Chabanne L, Cadoré JL, et al. Atypical Forms of Canine Leishmaniosis. *The Veterinary Journal*. 1 sept 2001;162(2):108-20.
63. Giannuzzi AP, Ricciardi M, De Simone A, Gernone F. Neurological manifestations in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*: descriptions of 10 cases and a review of the literature. *J Small Anim Pract*. mars 2017;58(3):125-38.
64. Vamvakidis CD, Koutinas AE, Saridomichelakis M, Kanakoudis G, Georgiadis G. Masticatory and skeletal muscle myositis in canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Veterinary Record*. 2000;146(24):698-703.
65. José-López R, Fuente C de la, Pumarola M, Añor S. Intramedullary spinal cord mass presumptively associated with leishmaniasis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 janv 2014;244(2):200-4.
66. Viñuelas J, García-Alonso M, Ferrando L, Navarrete I, Molano I, Mirón C, et al. Meningeal leishmaniosis induced by *Leishmania infantum* in naturally infected dogs. *Veterinary Parasitology*. 1 oct 2001;101(1):23-7.
67. Cauduro A, Favole P, Lorenzo V, Simonetto L, Barda B, Cantile C, et al. Paraparesis Caused by Vertebral Canal Leishmaniotic Granuloma in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011;25(2):398-9.
68. José-López R, la Fuente CD, Añor S. Presumed brain infarctions in two dogs with systemic leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*. 2012;53(9):554-7.
69. Plevraki K, Rallis TS, Adamama-Moraitou KK, Tontis D, Kritsepi M, Koytinas AF. ASYMPTOMATIC COLITIS IN NATURALLY INFECTED DOGS WITH LEISHMANIA INFANTUM: A PROSPECTIVE STUDY. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 janv 2007;76(1):53-7.

70. Torrent E, Leiva M, Segalés J, Franch J, Peña T, Cabrera B, et al. Myocarditis and generalised vasculitis associated with leishmaniosis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 2005;46(11):549-52.
71. Petanides T a., Koutinas A f., Mylonakis M e., Day M j., Saridomichelakis M n., Leontides L s., et al. Factors Associated with the Occurrence of Epistaxis in Natural Canine Leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008;22(4):866-72.
72. Rallis T, Day MJ, Saridomichelakis MN, Adamama-Moraitou KK, Papazoglou L, Fytianou A, et al. Chronic Hepatitis Associated with Canine Leishmaniosis (*Leishmania infantum*): a Clinicopathological Study of 26 Cases. *Journal of Comparative Pathology*. 1 févr 2005;132(2):145-52.
73. Cortadellas O, del Palacio MJF, Bayón A, Albert A, Talavera J. Systemic Hypertension in Dogs with Leishmaniasis: Prevalence and Clinical Consequences. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006;20(4):941-7.
74. Coluzzi M. A publication of "Sapienza" University of Rome Official Journal of the Italian Society of Parasitology. :88.
75. Roura X, Fondati A, Lubas G, Gradoni L, Maroli M, Oliva G, et al. Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dogs: A working group report. *The Veterinary Journal*. 1 oct 2013;198(1):43-7.
76. Zatelli A, Borgarelli M, Santilli R, Bonfanti U, Nigrisoli E, Zanatta R, et al. Glomerular lesions in dogs infected with *Leishmania* organisms. *American Journal of Veterinary Research*. 1 mai 2003;64(5):558-61.
77. Costa FAL, Goto H, Saldanha LCB, Silva SMMS, Sinhorini IL, Silva TC, et al. Histopathologic Patterns of Nephropathy in Naturally Acquired Canine Visceral Leishmaniasis. *Vet Pathol*. 1 nov 2003;40(6):677-84.
78. Plevraki K, Koutinas A f., Kaldrymidou H, Roumpies N, Papazoglou L g., Saridomichelakis M n., et al. Effects of Allopurinol Treatment on the Progression of Chronic Nephritis in Canine Leishmaniosis (*Leishmania infantum*). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006;20(2):228-33.
79. Proverbio D, Perego R, Spada E. The Use of Two Clinical Staging Systems of Canine Leishmaniasis in A Clin- ical Setting: A Critical Evaluation. 2016;1:8.
80. Solano-Gallego L, Fernández-Bellon H, Morell P, Fondevila D, Alberola J, Ramis A, et al. Histological and Immunohistochemical Study of Clinically Normal Skin of *Leishmania infantum*-infected Dogs. *Journal of Comparative Pathology*. 1 janv 2004;130(1):7-12.
81. Papadogiannakis EI, Koutinas AF, Saridomichelakis MN, Vlemmas J, Lekkas S, Karameris A, et al. Cellular immunophenotyping of exfoliative dermatitis in canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*). *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 8 avr 2005;104(3):227-37.
82. Giunchetti RC, Mayrink W, Genaro O, Carneiro CM, Corrêa-Oliveira R, Martins-Filho OA, et al. Relationship between Canine Visceral Leishmaniosis and the *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* Burden in Dermal Inflammatory Foci. *Journal of Comparative Pathology*. 1 août 2006;135(2):100-7.

83. Giunchetti RC, Martins-Filho OA, Carneiro CM, Mayrink W, Marques MJ, Tafuri WL, et al. Histopathology, parasite density and cell phenotypes of the popliteal lymph node in canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 janv 2008;121(1):23-33.
84. Mylonakis ME, Papaioannou N, Saridomichelakis MN, Koutinas AF, Billinis C, Kontos VI. Cytologic patterns of lymphadenopathy in dogs infected with *Leishmania infantum*. *Veterinary Clinical Pathology*. 2005;34(3):243-7.
85. Peña MT, Naranjo C, Klauss G, Fondevila D, Leiva M, Roura X, et al. Histopathological Features of Ocular Leishmaniasis in the Dog. *Journal of Comparative Pathology*. 1 janv 2008;138(1):32-9.
86. Juttner C, Rodriguez Sinchez M, Rollin Landeras E, Fragio Arnold C, Slappendel RJ. Evaluation of the potential causes of epistaxis in dogs with natural visceral leishmaniasis. *Veterinary Record*. 2001;149(6):176-9.
87. Reis AB, Martins-Filho OA, Teixeira-Carvalho A, Carvalho MG, Mayrink W, França-Silva JC, et al. Parasite density and impaired biochemical/hematological status are associated with severe clinical aspects of canine visceral leishmaniasis. *Research in Veterinary Science*. 1 août 2006;81(1):68-75.
88. Paltrinieri S, Gradoni L, Roura X, Zatelli A, Zini E. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. *Vet Clin Pathol*. déc 2016;45(4):552-78.
89. Cortadellas O, Fernández-del Palacio MJ, Talavera J, Bayón A. Serum phosphorus concentrations in dogs with leishmaniasis at different stages of chronic kidney disease. *Veterinary Record*. 2009;164(16):487-90.
90. Silvestrini P, Piviani M, Alberola J, Rodríguez-Cortés A, Planellas M, Roura X, et al. Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with leishmaniasis: correlation with age and clinicopathologic abnormalities. *Vet Clin Pathol*. déc 2012;41(4):568-74.
91. Ferroglio E, Centaro E, Mignone W, Trisciuglio A. Evaluation of an ELISA rapid device for the serological diagnosis of *Leishmania infantum* infection in dog as compared with immunofluorescence assay and Western blot. *Veterinary Parasitology*. 15 mars 2007;144(1):162-6.
92. Mettler M, Grimm F, Capelli G, Camp H, Deplazes P. Evaluation of Enzyme-Linked Immunosorbent Assays, an Immunofluorescent-Antibody Test, and Two Rapid Tests (Immunochromatographic-Dipstick and Gel Tests) for Serological Diagnosis of Symptomatic and Asymptomatic *Leishmania* Infections in Dogs. *J Clin Microbiol*. nov 2005;43(11):5515-9.
93. Mohebbi M, Taran M, Zarei Z. Rapid detection of *Leishmania infantum* infection in dogs: comparative study using an immunochromatographic dipstick rk39 test and direct agglutination. *Veterinary Parasitology*. 26 mai 2004;121(3):239-45.
94. Alexander B, Maroli M. Control of phlebotomine sandflies. *Medical and Veterinary Entomology*. 2003;17(1):1-18.
95. Foglia Manzillo V, Oliva G, Pagano A, Manna L, Maroli M, Gradoni L. Deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis: evaluation of the protective effect and influence on the clinical outcome of *Leishmania* infection in kennelled stray dogs. *Vet Parasitol*. 30 nov 2006;142(1-2):142-5.

96. Maroli M, Mizzon V, Siragusa C, D'Oorazi A, Gradoni L. Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. *Med Vet Entomol.* déc 2001;15(4):358-63.
97. Gavvani ASM, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial. *Lancet.* 3 août 2002;360(9330):374-9.
98. Otranto D, de Caprariis D, Lia RP, Tarallo V, Lorusso V, Testini G, et al. Prevention of endemic canine vector-borne diseases using imidacloprid 10% and permethrin 50% in young dogs: A longitudinal field study. *Veterinary Parasitology.* 20 sept 2010;172(3):323-32.
99. Otranto D, Paradies P, Lia RP, Latrofa MS, Testini G, Cantacessi C, et al. Efficacy of a combination of 10% imidacloprid/50% permethrin for the prevention of leishmaniasis in kennelled dogs in an endemic area. *Vet Parasitol.* 31 mars 2007;144(3-4):270-8.
100. Miró G, Gálvez R, Mateo M, Montoya A, Descalzo MA, Molina R. Evaluation of the efficacy of a topically administered combination of imidacloprid and permethrin against *Phlebotomus perniciosus* in dog. *Vet Parasitol.* 28 févr 2007;143(3-4):375-9.
101. Mencke N, Volf P, Volfova V, Stanneck D. Repellent efficacy of a combination containing imidacloprid and permethrin against sand flies (*Phlebotomus papatasi*) in dogs. *Parasitol Res.* juill 2003;90 Suppl 3:S108-111.
102. Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Focheux C, Dereure J, Puech MP, Cadiergues MC. Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. *Med Vet Entomol.* avr 1997;11(2):105-11.
103. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1471492213000755?token=BD216D5E3796AC21B5FC4FD6281AF40D7C724568087A91F2C51D8435F84C37D08ED20C1406761AF89C0D5BD6FC89ACA7&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220420164047>
104. Velez R, Gállego M. Commercially approved vaccines for canine leishmaniosis: a review of available data on their safety and efficacy. *Tropical Medicine & International Health.* 2020;25(5):540-57.
105. LEISH-TEC / Lista de Produtos / Produtos / Ceva Brasil [Internet]. Ceva Brasil. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ceva.com.br/Produtos/Lista-de-Produtos/LEISH-TEC>
106. canileish-epar-summary-public_en.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/canileish-epar-summary-public_en.pdf
107. Oliva G, Nieto J, Foglia Manzillo V, Cappiello S, Fiorentino E, Di Muccio T, et al. A randomised, double-blind, controlled efficacy trial of the LiESP/QA-21 vaccine in naïve dogs exposed to two leishmania infantum transmission seasons. *PLoS Negl Trop Dis.* oct 2014;8(10):e3213.
108. E B, E N, G G, L F, S G, F SB, et al. Field Evaluation of Two Different Treatment Approaches and Their Ability to Control Fleas and Prevent Canine Leishmaniosis in a Highly Endemic Area. *PLoS neglected tropical diseases* [Internet]. 15 sept 2016 [cité 19 mai 2022];10(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27632527/>

109. Evaluation of canine leishmaniosis vaccine CaniLeish (R) under field conditions in native dog populations from an endemic Mediterranean area-A randomized controlled trial-Web of Science Core Collection [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000525801200025?SID=EUW1ED0CE5RAaKDpNxvA759paaNq5>
110. Velez R, Domenech E, Cairó J, Gállego M. The impact of canine leishmaniosis vaccination with Canileish® in Leishmania infantum infection seroprevalence studies. *Acta Trop.* févr 2020;202:105259.
111. LETIFEND, Canine leishmaniasis vaccine (recombinant protein). :2.
112. Fernández Cotrina J, Iniesta V, Monroy I, Baz V, Hugnet C, Marañon F, et al. A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine.* 5 avr 2018;36(15):1972-82.
113. Iniesta V, Fernández-Cotrina J, Solano-Gallego L, Monroy I, Gómez-Luque A, Muñoz-Madrid R, et al. Vaccination With LetiFend®, A Novel Canine Leishmaniosis Vaccine, Does Not Interfere With Serological Diagnostic Tests. :1.
114. Miró G, Gálvez R, Fraile C, Descalzo MA, Molina R. Infectivity to Phlebotomus perniciosus of dogs naturally parasitized with Leishmania infantum after different treatments. *Parasites & Vectors.* 13 avr 2011;4(1):52.
115. Gradoni L, Maroli M, Gramiccia M, Manciantp F. Leishmania infantum infection rates in Phlebotomus perniciosus fed on naturally infected dogs under antimonial treatment. *Medical and Veterinary Entomology.* 1987;1(4):339-42.
116. Costa CHN. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? a critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1 avr 2011;44(2):232-42.
117. Costa CHN, Vieira JBF. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* avr 2001;34:223-8.
118. Romero GAS, Boelaert M. Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America—A Systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 19 janv 2010;4(1):e584.
119. Geisweid K, Mueller R, Sauter-Louis C, Hartmann K. Prognostic analytes in dogs with *Leishmania infantum* infection living in a non-endemic area. *Veterinary Record.* oct 2012;171(16):399-399.
120. Diaha S. L'allopurinol dans la leishmaniose canine. :154.
121. Manna L, Reale S, Vitale F, Picillo E, Pavone LM, Gravino AE. Real-time PCR assay in Leishmania-infected dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *The Veterinary Journal.* 1 août 2008;177(2):279-82.
122. Denerolle P, Bourdoiseau G. Combination Allopurinol and Antimony Treatment versus Antimony Alone and Allopurinol Alone in the Treatment of Canine Leishmaniasis (96 Cases). *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 1999;13(5):413-5.

123. Torres M, Bardagí M, Roura X, Zanna G, Ravera I, Ferrer L. Long term follow-up of dogs diagnosed with leishmaniosis (clinical stage II) and treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *The Veterinary Journal*. 1 juin 2011;188(3):346-51.
124. Koutinas AF, Saridomichelakis MN, Mylonakis ME, Leontides L, Polizopoulou Z, Billinis C, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 27 juill 2001;98(4):247-61.
125. Manna L, Corso R, Galiero G, Cerrone A, Muzj P, Gravino AE. Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. *Parasit Vectors*. 28 mai 2015;8:289.
126. Torres M, Pastor J, Roura X, Tabar MD, Espada Y, Font A, et al. Adverse urinary effects of allopurinol in dogs with leishmaniasis: Urinary adverse effects of allopurinol. *J Small Anim Pract*. juin 2016;57(6):299-304.
127. Manna L, Vitale F, Reale S, Picillo E, Neglia G, Vescio F, et al. Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. *Vet J*. déc 2009;182(3):441-5.
128. Mateo M, Maynard L, Vischer C, Bianciardi P, Miró G. Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis. *Parasitol Res*. 24 févr 2009;105(1):155.
129. Bianciardi P, Brovida C, Valente M, Aresu L, Cavicchioli L, Vischer C, et al. Administration of Miltefosine and Meglumine Antimoniate in Healthy Dogs: Clinicopathological Evaluation of the Impact on the Kidneys. *Toxicol Pathol*. 1 oct 2009;37(6):770-5.
130. Lamothe J. Activity of amphotericin B in lipid emulsion in the initial treatment of canine leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*. 2001;42(4):170-5.
131. Cortadellas O. Initial and Long-Term Efficacy of a Lipid Emulsion of Amphotericin B Desoxycholate in the Management of Canine Leishmaniasis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2003;17(6):808-12.
132. Noli C, Auxilia ST. Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. *Veterinary Dermatology*. 2005;16(4):213-32.
133. Athanasiou LV, Saridomichelakis MN, Kontos VI, Spanakos G, Rallis TS. Treatment of canine leishmaniosis with aminosidine at an optimized dosage regimen: A pilot open clinical trial. *Veterinary Parasitology*. 18 févr 2013;192(1):91-7.
134. Vouldoukis I, Rougier S, Dugas B, Pino P, Mazier D, Woehrlé F. Canine visceral leishmaniasis: Comparison of in vitro leishmanicidal activity of marbofloxacin, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate. *Veterinary Parasitology*. 30 janv 2006;135(2):137-46.
135. Farca AM, Miniscalco B, Badino P, Odore R, Monticelli P, Trisciuglio A, et al. Canine leishmaniosis: in vitro efficacy of miltefosine and marbofloxacin alone or in combination with allopurinol against clinical strains of *Leishmania infantum*. *Parasitol Res*. juin 2012;110(6):2509-13.
136. Rougier S, Vouldoukis I, Fournel S, Pérès S, Woehrlé F. Efficacy of different treatment regimens of marbofloxacin in canine visceral leishmaniosis: A pilot study. *Veterinary Parasitology*. 31 mai 2008;153(3):244-54.

137. Rougier S, Hasseine L, Delaunay P, Michel G, Marty P. One-year clinical and parasitological follow-up of dogs treated with marbofloxacin for canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 25 mai 2012;186(3):245-53.
138. Rhalem A, Sahibi H, Lasri S, Jaffe CL. Analysis of immune responses in dogs with canine visceral leishmaniasis before, and after, drug treatment. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1 oct 1999;71(1):69-76.
139. Lasri S, Sahibi H, Natami A, Rhalem A. Western blot analysis of *Leishmania infantum* antigens using sera from pentamidine-treated dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 10 janv 2003;91(1):13-8.
140. Goad LJ, Holz GG, Beach DH. Sterols of ketoconazole-inhibited *Leishmania mexicana mexicana* promastigotes. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 1 juin 1985;15(3):257-79.
141. Bianciardi P, Fasanella A, Foglia Manzillo V, Trotta T, Pagano A, Sorino S, et al. The efficacy of enrofloxacin, alone or combined with metronidazole, in the therapy of canine leishmaniasis. *Parasitol Res*. 1 août 2004;93(6):486-92.
142. Pennisi MG, De Majo M, Masucci M, Britti D, Vitale F, Del Maso R. Efficacy of the treatment of dogs with leishmaniosis with a combination of metronidazole and spiramycin. *Veterinary Record*. mars 2005;156(11):346-9.
143. Vexenat JA, Croft SL, Furtado Campos JH, Miles MA. Failure of buparvaquone (Butalex) in the treatment of canine visceral leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 1 mai 1998;77(1):71-3.
144. Baxarias M, Martínez-Orellana P, Baneth G, Solano-Gallego L. Immunotherapy in clinical canine leishmaniosis: a comparative update. *Research in Veterinary Science*. 1 août 2019;125:218-26.
145. Gómez-Ochoa P, Castillo JA, Gascón M, Zarate JJ, Alvarez F, Couto CG. Use of domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniasis: A clinical trial. *The Veterinary Journal*. 1 févr 2009;179(2):259-63.
146. Gómez-Ochoa P, Sabate D, Homedes J, Ferrer L. Use of the nitroblue tetrazolium reduction test for the evaluation of Domperidone effects on the neutrophilic function of healthy dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 mars 2012;146(1):97-9.
147. Passos SR, Rodrigues T de A, Madureira AP, Giunchetti RC, Zanini MS. Clinical treatment of cutaneous leishmaniasis in dogs with furazolidone and domperidone. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 nov 2014;44(5):463-5.
148. Sabaté D, Llinás J, Homedes J, Sust M, Ferrer L. A single-centre, open-label, controlled, randomized clinical trial to assess the preventive efficacy of a domperidone-based treatment programme against clinical canine leishmaniasis in a high prevalence area. *Preventive Veterinary Medicine*. 1 juill 2014;115(1):56-63.
149. Travi BL, Miró G. Use of domperidone in canine visceral leishmaniasis: gaps in veterinary knowledge and epidemiological implications. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 18 oct 2018;113(11):e180301.
150. Segarra S, Miró G, Montoya A, Pardo-Marín L, Boqué N, Ferrer L, et al. Randomized, allopurinol-controlled trial of the effects of dietary nucleotides and active hexose correlated

compound in the treatment of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 30 mai 2017;239:50-6.

151. Santiago MEB, Neto LS, Alexandre EC, Munari DP, Andrade MMC, Somenzari MA, et al. Improvement in clinical signs and cellular immunity of dogs with visceral leishmaniasis using the immunomodulator P-MAPA. *Acta Tropica*. 1 sept 2013;127(3):174-80.
152. Melo LM, Perosso J, Almeida BFM, Silva KLO, Somenzari MA, de Lima VMF. Effects of P-MAPA immunomodulator on Toll-like receptor 2, ROS, nitric oxide, MAPKp38 and IKK in PBMC and macrophages from dogs with visceral leishmaniasis. *International Immunopharmacology*. 1 févr 2014;18(2):373-8.
153. Shakya N, Sane SA, Shankar S, Gupta S. Effect of Pam3Cys induced protection on the therapeutic efficacy of miltefosine against experimental visceral leishmaniasis. *Peptides*. 1 oct 2011;32(10):2131-3.
154. Roatt BM, Aguiar-Soares RD de O, Reis LES, Cardoso JM de O, Mathias FAS, Brito RCF de, et al. A Vaccine Therapy for Canine Visceral Leishmaniasis Promoted Significant Improvement of Clinical and Immune Status with Reduction in Parasite Burden. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2017 [cité 1 juin 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00217>
155. Allopurinol therapy provides long term clinical improvement, but additional immunotherapy is required for sustained parasite clearance, in *L. infantum*-infected dogs | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S259013621930049X?token=928E4989C6FE1EA8A3A2B848F6533E9D36C7390B5659B29FF0F36BA0F072FB60D551F54A95D6962A31E3427D65E94558&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220420165708>
156. Hervás JA, Martín-Santiago A, Hervás D, Rojo E, Mena A, Rocamora V, et al. Old World *Leishmania infantum* Cutaneous Leishmaniasis Unresponsive to Liposomal Amphotericin B Treated With Topical Imiquimod. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. janv 2012;31(1):97-100.
157. Raman VS, Bhatia A, Picone A, Whittle J, Bailor HR, O'Donnell J, et al. Applying TLR Synergy in Immunotherapy: Implications in Cutaneous Leishmaniasis. *The Journal of Immunology*. 1 août 2010;185(3):1701-10.
158. Zimmermann S, Egeter O, Hausmann S, Lipford GB, Röcken M, Wagner H, et al. Cutting Edge: CpG Oligodeoxynucleotides Trigger Protective and Curative Th1 Responses in Lethal Murine Leishmaniasis. *The Journal of Immunology*. 15 avr 1998;160(8):3627-30.
159. Ehrlich AK, Fernández OL, Rodriguez-Pinto D, Castilho TM, Corral Caridad MJ, Goldsmith-Pestana K, et al. Local Delivery of the Toll-Like Receptor 9 Ligand CpG Downregulates Host Immune and Inflammatory Responses, Ameliorating Established *Leishmania (Viannia) panamensis* Chronic Infection. *Infection and Immunity*. mars 2017;85(3):e00981-16.
160. Badaro R, Falcoff E, Badaro FS, Carvalho EM, Pedral-Sampaio D, Barral A, et al. Treatment of Visceral Leishmaniasis with Pentavalent Antimony and Interferon Gamma. *New England Journal of Medicine*. 4 janv 1990;322(1):16-21.

161. Gautam S, Kumar R, Maurya R, Nylén S, Ansari N, Rai M, et al. IL-10 Neutralization Promotes Parasite Clearance in Splenic Aspirate Cells From Patients With Visceral Leishmaniasis. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 oct 2011;204(7):1134-7.
162. Murray HW, Lu CM, Mauze S, Freeman S, Moreira AL, Kaplan G, et al. Interleukin-10 (IL-10) in Experimental Visceral Leishmaniasis and IL-10 Receptor Blockade as Immunotherapy. *Infection and Immunity*. nov 2002;70(11):6284-93.
163. Erfe MCB, David CV, Huang C, Lu V, Maretti-Mira AC, Haskell J, et al. Efficacy of Synthetic Peptides RP-1 and AA-RP-1 against *Leishmania* Species In Vitro and In Vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. févr 2012;56(2):658-65.
164. Marr A, Cen S, Hancock R, McMaster W. Identification of Synthetic and Natural Host Defense Peptides with Leishmanicidal Activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. avr 2016;60(4):2484-91.
165. Tripathi CDP, Kushawaha PK, Sangwan RS, Mandal C, Misra-Bhattacharya S, Dube A. *Withania somnifera* chemotype NMITLI 101R significantly increases the efficacy of antileishmanial drugs by generating strong IFN- γ and IL-12 mediated immune responses in *Leishmania donovani* infected hamsters. *Phytomedicine*. 15 janv 2017;24:87-95.
166. Das A, Jawed JJ, Das MC, Sandhu P, De UC, Dinda B, et al. Antileishmanial and immunomodulatory activities of lupeol, a triterpene compound isolated from *Sterculia villosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 oct 2017;50(4):512-22.
167. Sultana SS, Ghosh J, Chakraborty S, Mukherjee D, Dey S, Mallick S, et al. Selective in vitro inhibition of *Leishmania donovani* by a semi-purified fraction of wild mushroom *Grifola frondosa*. *Experimental Parasitology*. 1 sept 2018;192:73-84.
168. Nahrevanian H, Jalalian M, Farahmand M, Assmar M, Rastaghi AE, Sayyah M. Inhibition of Murine Systemic Leishmaniasis by Acetyl Salicylic Acid via Nitric Oxide Immunomodulation. *Iran J Parasitol*. 2012;7(2):21-8.
169. Francino O, Altet L, Sánchez-Robert E, Rodriguez A, Solano-Gallego L, Alberola J, et al. Advantages of real-time PCR assay for diagnosis and monitoring of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*. 30 avr 2006;137(3):214-21.
170. Martínez V, Quilez J, Sanchez A, Roura X, Francino O, Altet L. Canine leishmaniasis: the key points for qPCR result interpretation. *Parasites & Vectors*. 13 avr 2011;4(1):57.
171. Manna L, Gravino AE, Picillo E, Decaro N, Buonavoglia C. *Leishmania* DNA Quantification by Real-time PCR in Naturally Infected Dogs Treated with Miltefosine. *Annals of the New York Academy of Sciences*. déc 2008;1149(1):358-60.
172. MARIE C. ETUDE DE LA PREVALENCE DES CALCULS URINAIRES CHEZ DES CHIENS LEISHMANIENS TRAITES A L'ALLOPURINOL, DANS LE SUD DE LA FRANCE [Thèse de doctorat vétérinaire]. Lyon : Université Claude Bernard; 2017.
173. Oliva G, Scalone A, Foglia Manzillo V, Gramiccia M, Pagano A, Di Muccio T, et al. Incidence and Time Course of *Leishmania infantum* Infections Examined by Parasitological, Serologic, and Nested-PCR Techniques in a Cohort of Naïve Dogs Exposed to Three Consecutive Transmission Seasons. *Journal of Clinical Microbiology*. avr 2006;44(4):1318-22.

174. Antimicrobial resistance [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
175. Gramiccia M, Gradoni L, Orsini S. Decreased sensitivity to meglumine antimoniate (Glucantime) of *Leishmania infantum* isolated from dogs after several courses of drug treatment. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. janv 1992;86(6):613-20.
176. Carrió J, Portús M. In vitro susceptibility to pentavalent antimony in *Leishmania infantum* strains is not modified during in vitro or in vivo passages but is modified after host treatment with meglumine antimoniate. *BMC Pharmacology*. 2 mai 2002;2(1):11.
177. Sereno D, Maia C, Aït-Oudhia K. Antimony resistance and environment: Elusive links to explore during *Leishmania* life cycle. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 1 déc 2012;2:200-3.
178. Aït-Oudhia K, Gazanion E, Sereno D, Oury B, Dedet JP, Pratlong F, et al. In vitro susceptibility to antimonials and amphotericin B of *Leishmania infantum* strains isolated from dogs in a region lacking drug selection pressure. *Veterinary Parasitology*. 6 juill 2012;187(3):386-93.
179. Gómez Pérez V, García-Hernandez R, Corpas-López V, Tomás AM, Martín-Sánchez J, Castanys S, et al. Decreased antimony uptake and overexpression of genes of thiol metabolism are associated with drug resistance in a canine isolate of *Leishmania infantum*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 4 juin 2016;6(2):133-9.
180. Yasur-Landau D, Jaffe CL, David L, Baneth G. Allopurinol Resistance in *Leishmania infantum* from Dogs with Disease Relapse. *PLoS Negl Trop Dis*. 6 janv 2016;10(1):e0004341.
181. Yasur-Landau D, Jaffe CL, Doron-Faigenboim A, David L, Baneth G. Induction of allopurinol resistance in *Leishmania infantum* isolated from dogs. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 11 sept 2017;11(9):e0005910.
182. Yasur-Landau D, Jaffe CL, David L, Doron-Faigenboim A, Baneth G. Resistance of *Leishmania infantum* to allopurinol is associated with chromosome and gene copy number variations including decrease in the S-adenosylmethionine synthetase (METK) gene copy number. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 23 août 2018;8(3):403-10.
183. Gonçalves G, Campos MP, Gonçalves AS, Medeiros LCS, Figueiredo FB. Increased *Leishmania infantum* resistance to miltefosine and amphotericin B after treatment of a dog with miltefosine and allopurinol. *Parasit Vectors*. 9 déc 2021;14:599.
184. Faral-Tello P, Greif G, Satragno D, Basmadjian Y, Robello C. *Leishmania infantum* isolates exhibit high infectivity and reduced susceptibility to amphotericin B †Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/d0md00073f. *RSC Med Chem*. 6 juill 2020;11(8):913-8.
185. ODV-ATLAS 2022-BD.pdf [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.veterinaire.fr/system/files/files/2022-07/ODV-ATLAS%202022-BD.pdf>
186. Coant SL. Les effets indésirables du vaccin CaniLeish ND d'après un questionnaire envoyé aux vétérinaires susceptible de l'utiliser. :113.
187. García-Fonticoba R, Ferrer L, Francino O, Cuscó A. The microbiota of the surface, dermis and subcutaneous tissue of dog skin. *Animal Microbiome*. 22 sept 2020;2(1):34.

188. Tizard IR, Jones SW. The Microbiota Regulates Immunity and Immunologic Diseases in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mars 2018;48(2):307-22.

ANNEXE 1 : ENQUETE

Questionnaire à destination des praticiens du Sud de L'Europe : pratiques de traitement de la Leishmaniose canine et cas de résistances aux leishmanicides ou de rechutes de la maladie

Tout d'abord merci d'avoir cliqué sur le lien du questionnaire, vos réponses seront précieuses dans le cadre de ma thèse d'exercice vétérinaire !

Actuellement étudiante en dernière année d'école à Lyon, j'étudie dans le cadre de ma thèse les pratiques de traitement de la leishmaniose canine et les résistances aux leishmanicides chez le chien et chez l'homme.

Si vous exercez ou avez exercé dans des régions où la leishmaniose canine est présente (par exemple en France dans les régions Provence Alpes Côtes d'Azur, Languedoc Roussillon, en Corse ou encore dans les vallées du Rhône ou du Sud-Ouest et en Europe autour du bassin méditerranéen), votre témoignage et votre aide précieux m'intéressent ! Pour ce faire, il vous suffit de répondre à ce questionnaire rapide (10 à 15 minutes environ).

Ce questionnaire a été créé avec l'aide des professeurs de Vetagro Sup et a pour objectif de faire un état des lieux sur les pratiques de traitement de la Leishmaniose canine dans le Sud de L'Europe et sur la gestion des cas de résistances aux leishmanicides et de rechutes de la maladie.

Pour toutes questions ou informations complémentaires, vous pouvez me joindre par mail.

Encore merci,

Léa DESMARECAUX
Etudiante en A6 Vetagro Sup Campus vétérinaire
lea.desmarecaux@vetagro-sup.fr

***Obligatoire**

Pour mieux vous connaître

1. Où exercez vous ? (Donner au minimum le département d'exercice) *

2. Quelle est votre tranche d'âge ? *

Une seule réponse possible.

- <35 ans
- Entre 35 et 50 ans
- > 50 ans

3. Fourchette d'expérience clinique en activité canine en zone d'endémie de la leishmaniose *

Une seule réponse possible.

- Moins de 5 ans
- Entre 6 et 10 ans
- Entre 11 et 15 ans
- Entre 15 et 20 ans
- Plus de 21 ans

4. Dans quelle type de structure travaillez vous ? *

Une seule réponse possible.

- Cabinet vétérinaire
- Clinique vétérinaire
- Centre de vétérinaires spécialistes
- Centre hospitalier vétérinaire
- Autre : _____

5. Combien de vétérinaires comporte votre structure ? *

Une seule réponse possible.

- < 5
- Entre 5 et 10
- > 10

6. Combien de chiens viennent en consultation au moins une fois par an dans votre clinique ? *

Une seule réponse possible.

- Entre 0 et 1000
- Entre 1000 et 2000
- Entre 2000 et 3000
- > 3000
- Je ne sais pas

7. Si des précisions à ce questionnaire sont nécessaires, à quelle adresse e-mail puis-je vous contacter ?

Prévalence de la leishmaniose canine dans votre structure et mesures préventives

8. Combien de cas de Leishmaniose canine suivez vous actuellement dans votre clientèle ? *

Une seule réponse possible.

- <5
- Entre 5 et 10
- Entre 11 et 15
- Entre 16 et 20
- Entre 21 et 30
- Entre 31 et 40
- Entre 41 et 50
- Entre 51 et 75
- Entre 76 et 100
- >100
- Je ne sais pas

9. En moyenne, combien de nouveaux cas de Leishmaniose canine diagnostiquez vous chaque année ? *

Une seule réponse possible.

- <5
- Entre 5 et 10
- Entre 11 et 15
- Entre 16 et 20
- Entre 21 et 30
- Entre 31 et 40
- Entre 41 et 50
- Entre 51 et 75
- Entre 76 et 100
- >100
- Je ne sais pas

10. Proposez-vous systématiquement la vaccination contre la Leishmaniose canine aux propriétaires de chien ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

11. Si non, pour quelle(s) raison(s) ?

12. Quelle est la proportion de chiens vaccinés contre la leishmaniose canine dans votre clientèle ? *

Une seule réponse possible.

- <5 %
 Entre 5 et 10%
 Entre 11 et 15%
 Entre 16 et 20%
 Entre 21 et 25%
 Entre 26 et 30%
 Entre 31 et 40%
 Entre 41 et 50%
 >50%
 Je ne sais pas

13. Quel(s) vaccin(s) utilisez-vous actuellement ? (Classer les par ordre d'importance d'utilisation) *

Une seule réponse possible par ligne.

	Le plus utilisé	Le moins utilisé	Pas d'usage	Usage équivalent
Canileish® (Virbac Santé Animale)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Letifend® (Laboratoires Leti)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14. Pour le vaccin Canileish® (Virbac Santé Animale), quel pourcentage de chiens vaccinés ont contracté la leishmaniose canine ? *

Une seule réponse possible.

- Pas de cas de leishmaniose canine avec ce vaccin
- <5%
- Entre 5 et 10 %
- Entre 11 et 15 %
- Entre 16 et 20 %
- Entre 21 et 25 %
- >25 %
- Je ne sais pas

15. Pour le vaccin Letifend® (Laboratoires Leti), quel pourcentage de chiens vaccinés ont contracté la leishmaniose canine ? *

Une seule réponse possible.

- Pas de cas de leishmaniose canine avec ce vaccin
- <5 %
- Entre 5 et 10 %
- Entre 11 et 15 %
- Entre 16 et 20 %
- Entre 21 et 25 %
- >25 %
- Je ne sais pas

Gestion des cas de Leishmaniose canine par votre structure

16. Traitez vous systématiquement les chiens atteints de leishmaniose ? *

Une seule réponse possible.

- Oui, je traite systématiquement
- Non, je ne mets pas en place de traitement si l'animal est en stade I (maladie légère, d'après Leishvet)
- Autre : _____

17. Quel protocole de traitement utilisez vous en première intention ? (Plusieurs réponses sont possibles si plusieurs molécules sont associées, si aucune case ne correspond au protocole précisez dans "autre" molécules et doses) *

Plusieurs réponses possibles.

- Antimoniote de méglumine 100 mg/kg une fois par jour ou divisé en deux doses, par voie sous cutanée pendant 4-6 semaines
- Miltéfosine 2 mg/kg per os, une fois par jour pendant 28 jours
- Allopurinol 10 mg/kg per os, deux fois par jour pendant au moins 6-12 mois
- Domperidone 0,5 mg/kg per os, une fois par jour pendant un mois
- Autre : _____

18. Vous est-il déjà arrivé d'utiliser un autre protocole que celui de première intention ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

19. Si vous avez répondu "oui" à la question précédente, veuillez préciser la(les) molécule(s) utilisée(s) et la(leur) dose. Quels étaient les circonstances d'utilisation et les objectifs de ce traitement ?

20. Lors du suivi des chiens leishmaniens malades et traités, quels paramètres suivez vous et à quelle fréquence ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Examen clinique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Numération formule sanguine un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Profil biochimique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Electrophorèse des protéines sériques un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Analyse urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Rapport Protéine/Créatinine urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois
- PCR temps réel simultanément à la sérologie
- Autre : _____

21. Lors du suivi des chiens leishmaniens, arrêtez vous le traitement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

22. Si oui, sur quel(s) critère(s) ?

23. Avez-vous déjà eu recours à une ou plusieurs de ces molécules d'immunothérapie lors du suivi des chiens leishmaniens ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Non, je n'ai jamais eu recours à l'immunothérapie
 Oui, Domperidone (Leisguard®)
 Oui, AHCC (Impromune®)
 Oui, Protéine-Q (Letifend®)
 Oui, Protéines excrétées secrétées de Leishmania infantum (CaniLeish®)
 Autre : _____

24. Si oui, veuillez préciser les circonstances d'utilisation, les objectifs de ce traitement et la réponse obtenue :

25. Avez-vous déjà observé un ou des cas de résistances/échecs thérapeutiques après mise en place d'un traitement leishmanicide (c'est-à-dire une absence de réponse au traitement) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui *Passer à la question 26*
- Non *Passer à la question 37*

Cas de résistances/échecs thérapeutiques aux leishmanicides (molécules ayant une activité anti-leishmanies)

26. Combien de cas de résistances aux leishmanicides avez-vous rencontré ? *

27. Pour les cas de résistances, quelle proportion de chiens présentait des lésions cutanées ? *

Une seule réponse possible.

- Aucun
- <5%
- Entre 5 et 25%
- Entre 26 et 50%
- Entre 51 et 75%
- Entre 76 et 95%
- >95%
- Tous
- Je ne sais pas

Gestion des cas de résistance aux leishmanicides par votre structure

28. Pour les cas de résistances, quel était le protocole de traitement majoritairement mis en place initialement ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Antimoniote de méglumine 100 mg/kg une fois par jour ou divisé en deux doses, par voie sous cutanée pendant 4-6 semaines
- Miltéfosine 2 mg/kg per os, une fois par jour pendant 28 jours
- Allopurinol 10 mg/kg per os, deux fois par jour pendant au moins 6-12 mois
- Domperidone 0,5 mg/kg per os, une fois par jour pendant un mois
- Autre : _____

29. A quel moment du suivi avez-vous mis en évidence la résistance ? Donner la répartition des différents cas de résistances rencontrés *

Une seule réponse possible par ligne.

	Aucun chien concerné	<25% des chiens concernés	25 à 50% des chiens concernés	51 à 75% des chiens concernés	>75% des chiens concernés	Tous les chiens concernés
Dans les 6 premiers mois après la mise en place du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dans les 6 à 12 mois après la mise en place du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dans les 12 à 24 mois après la mise en place du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plus de 24 mois après la mise en place du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

30. Quel(s) paramètre(s) vous ont permis de mettre en évidence ces résistances ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Clinique
- Numération formule sanguine
- Biochimie sanguine
- Analyse urinaire
- Rapport protéine/créatinine urinaire
- Sérologie quantitative
- Autre : _____

31. Après la découverte de la résistance, avez-vous adapté le traitement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

32. Si vous avez répondu "oui" à la question précédente, quel était ce nouveau traitement ?

Plusieurs réponses possibles.

- Antimoniate de méglumine 100 mg/kg une fois par jour ou divisé en deux doses, par voie sous cutanée pendant 4-6 semaines
- Miltéfosine 2 mg/kg per os, une fois par jour pendant 28 jours
- Allopurinol 10 mg/kg per os, deux fois par jour pendant au moins 6-12 mois
- Domperidone 0,5 mg/kg per os, une fois par jour pendant un mois
- Autre : _____

33. Si un nouveau traitement a été mis en place, a-t-il mieux fonctionné ?

Une seule réponse possible.

- Oui, pour une majorité des cas
- Oui, pour une minorité des cas
- Non pour aucun des cas
- Autre : _____

34. Si ce nouveau traitement a mieux fonctionné, quel(s) paramètre(s) vous ont permis de mettre en évidence cette différence ?

Plusieurs réponses possibles.

- Clinique
- Numération formule sanguine
- Biochimie sanguine
- Analyse urinaire
- Rapport protéine/créatinine urinaire
- Sérologie quantitative
- Autre : _____

35. Avez-vous mis en place un suivi différent après la découverte de la résistance ?

*

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

36. Si vous avez répondu "oui" à la question précédente, quel était ce nouveau suivi ?

Plusieurs réponses possibles.

- Examen clinique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Numération formule sanguine un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Profil biochimique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Électrophorèse des protéines sériques un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Analyse urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Rapport Protéine/Créatinine urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois
- PCR temps réel simultanément à la sérologie
- Autre : _____

Cas de récurrences/rechutes de la maladie rencontrés par votre structure

37. Avez-vous déjà observé des cas de récurrences/rechutes de la maladie chez des chiens leishmaniens (c'est-à-dire une réponse transitoire au traitement) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui Passer à la question 38
- Non Passer à la question 50

Cas de récurrences/rechutes de la maladie rencontrés par votre structure

38. Combien de cas de récurrences de leishmaniose canine avez-vous rencontré ? *

39. Pour les cas de récurrences, quelle proportion de chiens présentaient des lésions cutanées ? *

Une seule réponse possible.

- Aucun
- <5%
- Entre 5 et 25%
- Entre 26 et 50%
- Entre 51 et 75%
- Entre 76 et 95%
- >95%
- Tous
- Je ne sais pas

40. Pour les cas de récurrences, en quelle proportion avez-vous rencontré les races *
suivantes ?

Une seule réponse possible par ligne.

	Non rencontrée	<25%	25 à 50%	51 à 75%	>75%	J'ai rencontré uniquement des chiens de cette race
Boxer	<input type="radio"/>					
Cocker Spaniel	<input type="radio"/>					
Rottweiler	<input type="radio"/>					
Berger Allemand	<input type="radio"/>					

Gestion des cas de récurrences aux leishmanicides par votre structure

41. Pour les cas de récurrences, quel était le protocole de traitement
majoritairement mis en place initialement ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Antimoniote de méglumine 100 mg/kg une fois par jour ou divisé en deux doses, par voie sous cutanée pendant 4-6 semaines
- Miltéfosine 2 mg/kg per os, une fois par jour pendant 28 jours
- Allopurinol 10 mg/kg per os, deux fois par jour pendant au moins 6-12 mois
- Domperidone 0,5 mg/kg per os, une fois par jour pendant un mois
- Autre : _____

42. A quel moment du suivi avez-vous mis en évidence la rechute de maladie ? *
Donner la répartition des différents cas de récurrences rencontrés

Une seule réponse possible par ligne.

	Aucun chien concerné	<25% des chiens concernés	25 à 50% des chiens concernés	51 à 75% des chiens concernés	>75% des chiens concernés	Tous les chiens concernés
Dans les 6 premiers mois après la mise en place du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dans les 6 à 12 mois après la mise en place du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dans les 12 à 24 mois après la mise en place du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plus de 24 mois après la mise en place du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

43. Quels paramètres vous ont permis de mettre en évidence ces rechutes ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Clinique
- Numération formule sanguine
- Biochimie sanguine
- Analyse urinaire
- Rapport protéine/créatinine urinaire
- Sérologie quantitative
- Autre : _____

44. Après la découverte de la récurrence, avez-vous adapté le traitement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

45. Si vous avez répondu "oui" à la question précédente, quel était ce nouveau traitement ?

Plusieurs réponses possibles.

- Antimoniote de méglumine 100 mg/kg une fois par jour ou divisé en deux doses, par voie sous cutanée pendant 4-6 semaines
- Miltéfosine 2 mg/kg per os, une fois par jour pendant 28 jours
- Allopurinol 10 mg/kg per os, deux fois par jour pendant au moins 6-12 mois
- Domperidone 0,5 mg/kg per os, une fois par jour pendant un mois
- Autre : _____

46. Si un nouveau traitement a été mis en place, a-t-il mieux fonctionné ?

Une seule réponse possible.

- Oui, pour une majorité des cas
- Oui, pour une minorité des cas
- Non pour aucun des cas
- Autre : _____

47. Si ce nouveau traitement a mieux fonctionné, quel(s) paramètre(s) vous ont permis de mettre en évidence cette différence ?

Plusieurs réponses possibles.

- Clinique
- Numération formule sanguine
- Biochimie sanguine
- Analyse urinaire
- Rapport protéine/créatinine urinaire
- Sérologie quantitative
- Autre : _____

48. Avez-vous mis en place un suivi différent après la découverte de la récurrence ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

49. Si vous avez répondu "oui" à la question précédente, quel était ce nouveau suivi ?

Plusieurs réponses possibles.

- Examen clinique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Numération formule sanguine un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Profil biochimique un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Electrophorèse des protéines sériques un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Analyse urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Rapport Protéine/Créatinine urinaire un mois après la mise en place du traitement puis tous les 3-4 mois la première année puis tous les 6-12 mois
- Sérologie quantitative pas avant 6 mois après le premier traitement puis tous les 6-12 mois
- PCR temps réel simultanément à la sérologie
- Autre : _____

Expression libre

50. Si vous avez des suggestions ou des questions, cette section est faite pour vous ! Je vous remercie encore grandement pour vos réponses !

ENQUÊTE SUR LES PRATIQUES DE TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE CANINE DANS LE SUD DE LA FRANCE ET RISQUES D'APPARITION DE RÉSISTANCES AUX LEISHMANICIDES

Auteur

DESMARECAUX Léa

Résumé

La leishmaniose est une maladie parasitaire en recrudescence en France. La difficulté pour traiter cette maladie zoonotique rend le respect des lignes directrices indispensable pour limiter son expansion. Dans le cadre du concept « One Health » et du développement croissant d'antibiorésistances, la résistance aux traitements antiprotozoaires doit être au cœur des préoccupations en santé publique tout comme leur usage raisonné. Dans ce contexte, une enquête a été réalisée auprès des vétérinaires du Sud de la France. Elle avait pour but de récolter leur pratique de traitement contre la leishmaniose canine, leur suivi mis en place chez les chiens leishmaniens mais aussi de les questionner sur les éventuels cas de résistances qu'ils avaient pu rencontrer. Les résultats ont montré qu'une majorité des praticiens, suivaient les lignes directrices fournies par le Leishvet et que leur non-respect favorisait le développement de résistances aux leishmanicides. Ce travail représente une synthèse actualisée des recommandations pour la prise en charge diagnostiques et thérapeutiques des chiens leishmaniens et des connaissances en termes de résistance aux leishmanicides. Elle apporte un également un premier retour d'expérience de certains vétérinaires.

Mots-clés

Leishmaniose, Chien, Thérapeutique, Résistance, Leishmanicides, Enquêtes

Jury

Président du jury : Pr **WALLON Martine**
1er assesseur : Pr **CADORÉ Jean-Luc**
2ème assesseur : Dr **RENE MARTELLET Magalie**