



HAL
open science

Étude des agents transmissibles par voie transvaginale, spermatique, transplacentaire et lactée chez les carnivores domestiques

Arthur Melouk

► **To cite this version:**

Arthur Melouk. Étude des agents transmissibles par voie transvaginale, spermatique, transplacentaire et lactée chez les carnivores domestiques. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04243912

HAL Id: dumas-04243912

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04243912v1>

Submitted on 16 Oct 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.

ANNEE 2023 THESE : 2023 – TOU 3 – 4056

ETUDE DES AGENTS TRANSMISSIBLES PAR VOIE TRANSVAGINALE, SPERMATIQUE, TRANSPLACENTAIRE ET LACTEE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présenté et soutenue
publiquement devant l'Université Paul-
Sabatier de Toulouse*

par

MELOUK Arthur Mickaël

Directrice de thèse : Mme Sylvie CHASTANT

JURY

PRESIDENTE :
Mme Nicole HAGEN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Sylvie CHASTANT
M. Laurent-Xavier NOUVEL

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/ assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALYMPHOCYTES BERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Nicole Hagen, présidente du jury de thèse,

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie de la reproduction

Merci d'avoir accepté de présider mon jury ainsi que pour vos enseignements en pathologie de la reproduction.

A Madame le Professeur Sylvie Chastant, directrice de thèse,

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Praticien hospitalier

Pathologie de la reproduction

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, merci pour votre investissement et votre aide précieuse dans l'organisation et la rédaction de ce travail. Merci par ailleurs pour vos enseignements en pathologie de la reproduction.

A Monsieur le Professeur Laurent-Xavier Nouvel, assesseur,

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie de la reproduction

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury et merci également pour vos enseignements en pathologie de la reproduction.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	15
PARTIE 1 : MONOGRAPHIES DES AGENTS.....	17
1. AU SEIN DE L'ESPECE CANINE.....	17
1.1. AGENT DE NATURE VIRALE.....	17
1.1.1. L'HERPESVIRUS CANIN.....	17
1.1.1.1 Nature et description de l'agent	17
1.1.1.2 Fréquence et aire de répartition	18
1.1.1.3 Les caractéristiques de la transmission du CHV-1.....	19
1.1.1.3.1 Espèces cibles	19
1.1.1.3.2 Pénétration dans les cellules cibles	20
1.1.1.3.3 Mode de transmission et matières virulentes	20
1.1.1.4 Pathogénie et signes cliniques observés	24
1.1.1.4.1 Pathogénie	24
1.1.1.4.2 Latence	25
1.1.1.4.3 Symptômes	26
1.1.1.4.4 Lésions	27
1.1.1.5 Diagnostic de la maladie et dépistage du portage	28
1.1.1.6 Traitement	32
1.1.1.7 Prévention.....	33
1.1.1.7.1 Prophylaxie sanitaire	33
1.1.1.7.2 Prophylaxie médicale.....	34
1.2. LES AGENTS BACTERIENS	35
1.2.1. LES AGENTS DE LA BRUCELLOSE CANINE.....	35
1.2.1.1 Nature et description des agents	35
1.2.1.1.1 <i>Brucella canis</i>	35
1.2.1.1.2 <i>Brucella abortus, melitensis et suis</i>	36
1.2.1.2 Fréquence et aire de répartition	36
1.2.1.3 Les caractéristiques de la transmission	39
1.2.1.3.1 Espèces cibles	39
1.2.1.3.2 Matières virulentes	39
1.2.1.3.3 Modes de transmission	40

1.2.1.4	Pathogénie et signes cliniques observés.....	44
1.2.1.4.1	Pathogénie.....	44
1.2.1.4.2	Symptômes.....	44
1.2.1.5	Diagnostic de la maladie et dépistage du portage.....	47
1.2.1.5.1	Diagnostic clinique et épidémiologique.....	47
1.2.1.5.2	Diagnostic direct.....	47
1.2.1.5.3	Diagnostic sérologique.....	48
1.2.1.6	Traitement.....	50
1.2.1.7	Prévention.....	52
1.2.2.	LES AGENTS DE LA MYCOPLASMOSE VAGINALE.....	53
1.2.2.1	Nature et description des agents.....	53
1.2.2.2	Fréquence du portage et aire de répartition.....	54
1.2.2.3	Les caractéristiques de la transmission.....	54
1.2.2.3.1	Espèces cibles.....	54
1.2.2.3.2	Modes de transmission.....	54
1.2.2.3.3	Sensibilité et facteurs de risque.....	57
1.2.2.4	Pathogénie et signes cliniques observés.....	57
1.2.2.4.1	Les mécanismes de pathogénicité.....	57
1.2.2.4.2	Une pathogénicité encore à démontrer.....	58
1.2.2.5	Symptômes.....	59
1.2.2.6	Diagnostic de la maladie et dépistage du portage.....	60
1.2.2.6.1	La méthode de prélèvement.....	60
1.2.2.6.2	Les différentes méthodes directes.....	61
1.2.2.7	Traitement.....	63
1.2.2.7.1	Abord du traitement.....	63
1.2.2.7.2	Les phénomènes de résistance.....	63
1.2.2.7.3	Les recommandations.....	64
1.2.2.8	Prévention.....	65
1.3.	AGENT DE NATURE TUMORALE.....	66
1.3.1.	LE SARCOMME DE STICKER.....	66
1.3.1.1	Nature et description de l'agent.....	66
1.3.1.2	Fréquence et aire de répartition.....	67
1.3.1.3	Les caractéristiques de la transmission.....	68
1.3.1.3.1	Espèces cibles et hôte d'origine.....	68
1.3.1.3.2	Modes de transmission.....	68
1.3.1.3.3	Facteurs de risque de transmission.....	69
1.3.1.4	Pathogénie et signes cliniques observés.....	70

1.3.1.4.1	Particularité génétique et pathogénie	70
1.3.1.4.2	Immunité de l'hôte face à la TVT	71
1.3.1.4.3	Symptômes et lésions	72
1.3.1.5	Diagnostic.....	73
1.3.1.5.1	Cytologie et histologie	74
1.3.1.5.2	La méthode PCR.....	75
1.3.1.5.3	Autres méthodes	75
1.3.1.6	Traitement	75
1.3.1.6.1	La chimiothérapie	76
1.3.1.6.2	L'immunothérapie	76
1.3.1.6.3	L'exérèse chirurgicale	76
1.3.1.6.4	La radiothérapie.....	77
1.3.1.7	Prévention.....	77
1.4.	AGENT DE NATURE PARASITAIRE.....	79
1.4.1.	<i>NEOSPORA CANINUM</i>	79
1.4.1.1	Nature de l'agent et étude de son cycle	79
1.4.1.1.1	Agent	79
1.4.1.1.2	Son cycle	80
1.4.1.2	Fréquence et aire de répartition	81
1.4.1.3	Les caractéristiques de la transmission	82
1.4.1.3.1	Espèces cibles	82
1.4.1.3.2	Modes de transmission.....	83
1.4.1.3.3	Facteurs de risque d'infection	85
1.4.1.4	Pathogénie et signes cliniques observés.....	85
1.4.1.4.1	Pathogénie.....	85
1.4.1.4.2	Symptômes	86
1.4.1.5	Diagnostic de la maladie et dépistage du portage	88
1.4.1.5.1	Diagnostic direct	88
1.4.1.5.2	Diagnostic indirect	89
1.4.1.6	Traitement	90
1.4.1.7	Prévention.....	91
1.4.2.	<i>LEISHMANIA INFANTUM</i>	92
1.4.2.1	Nature et description de l'agent et du vecteur	92
1.4.2.1.1	L'agent	92
1.4.2.1.2	Le vecteur	93
1.4.2.2	Fréquence et aire de répartition	94
1.4.2.2.1	<i>Leishmania infantum</i>	94

1.4.2.2.2	Des phlébotomes	95
1.4.2.3	Les caractéristiques de la transmission	96
1.4.2.3.1	Espèces cibles	96
1.4.2.3.2	Modes de transmission	96
1.4.2.4	Les facteurs de risque d'infection	99
1.4.2.4.1	Type de réponse immunitaire et sensibilité	99
1.4.2.4.2	Age	101
1.4.2.4.3	Mode de vie	101
1.4.2.4.4	Race et type de poil	101
1.4.2.4.5	Facteurs génétiques	101
1.4.2.4.6	Maladies concomitantes	102
1.4.2.4.7	Environnement	102
1.4.2.5	Pathogénie et signes cliniques observés	102
1.4.2.5.1	Pathogénie	102
1.4.2.5.2	Symptômes et lésions associés	104
1.4.2.6	Diagnostic de la maladie et dépistage du portage	108
1.4.2.6.1	Les méthodes de diagnostic direct	108
1.4.2.6.2	Les méthodes sérologiques	110
1.4.2.7	Traitement	113
1.4.2.8	Prévention	114
1.4.2.8.1	Prophylaxie sanitaire	114
1.4.2.8.2	Prophylaxie médicale	115
2.	AU SEIN DE L'ESPECE FELINE	116
2.1.	LES AGENTS VIRAUX	116
2.1.1.	LE FIV	116
2.1.1.1	Nature et description de l'agent	116
2.1.1.2	Fréquence et aire de répartition	117
2.1.1.3	Les caractéristiques de la transmission	118
2.1.1.3.1	Espèces cibles	118
2.1.1.3.2	Modes de transmission	118
2.1.1.3.3	Les facteurs de risque d'infection	121
2.1.1.4	Pathogénie et signes cliniques observés	122
2.1.1.4.1	La pathogénie à l'échelle cellulaire	122
2.1.1.4.2	Les différents stades d'évolution	123
2.1.1.4.3	Les symptômes et affections associées au FIV	124
2.1.1.5	Diagnostic de la maladie et dépistage du portage	126
2.1.1.5.1	Le diagnostic direct	126

2.1.1.5.2	Le diagnostic indirect	127
2.1.1.6	Traitement	130
2.1.1.7	Prévention.....	131
2.1.1.7.1	Prophylaxie sanitaire	131
2.1.1.7.2	Prophylaxie médicale.....	131
2.1.2.	<i>LE FeLV</i>	133
2.1.2.1	Nature et description de l'agent	133
2.1.2.2	Fréquence et aire de répartition	134
2.1.2.3	Les caractéristiques de la transmission	134
2.1.2.3.1	Espèces cibles	134
2.1.2.3.2	Modes de transmission.....	134
2.1.2.3.3	Facteurs de risque d'infection	136
2.1.2.4	Pathogénie et signes cliniques observés	137
2.1.2.4.1	La pathogénie à l'échelle cellulaire	137
2.1.2.4.2	Les différents états infectieux du FeLV	138
2.1.2.4.3	Les différents stades de l'infection progressive.....	140
2.1.2.4.4	Les symptômes et affections associées	141
2.1.2.5	Diagnostic de la maladie et dépistage du portage	143
2.1.2.5.1	Les méthodes de mise en évidence de l'ADN viral	144
2.1.2.5.2	Les méthodes de mise en évidence de l'antigène viral.....	144
2.1.2.6	Traitement	147
2.1.2.7	Prévention.....	148
2.1.2.7.1	Prophylaxie sanitaire	148
2.1.2.7.2	Prophylaxie médicale.....	149
2.1.3.	<i>L'HERPESVIRUS FELIN</i>	150

PARTIE 2 : ETAT DES LIEUX ACTUEL DE LA REGLEMENTATION DANS LE CADRE DE LA SURVEILLANCE ET LE CONTROLE DE L'ETAT SANITAIRE DES REPRODUCTEURS CANINS ET FELINS 153

1. LA REGLEMENTATION EN FRANCE..... 153

1.1. UNE REGLEMENTATION FRANÇAISE LEGERE VIS-A-VIS DE LA RECHERCHE ET DE LA MAITRISE DES AGENTS PATHOGENES ETUDIES 153

 1.1.1. *L'absence de réglementation* 153

 1.1.2. *La rage, seule maladie à vaccination et dépistage obligatoire* 155

2. SUGGESTIONS DE MESURES REGLEMENTAIRES VISANT A UN CONTROLE ET UNE MAITRISE ACCRUE DES AGENTS ETUDIES AU SEIN DES ELEVAGES CANINS ET FELINS 157

2.1. CONCERNANT LES IMPORTATIONS..... 157

2.2. CONCERNANT LA GESTION DE L'ACTIVITE DE REPRODUCTION AU SEIN DE L'ELEVAGE 158

3. CAHIER DES CHARGES A RESPECTER PAR UN ANIMAL REPRODUCTEUR AFIN D'ETRE APTE A LA REPRODUCTION D'UN POINT DE VUE SANITAIRE	160
CONCLUSION.....	167
BIBLIOGRAPHIE	169
RESUME	195

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Rôle des glycoprotéines de l'herpesvirus canin dans les interactions avec les récepteurs cellulaires de la cellule cible (Azab, Osterrieder 2017)	20
Tableau 2 : Modalités de gestion des prélèvements en vue de la recherche du CHV-1 par la technique PCR (d'après Cerbavet, 2022)	31
Tableau 3 : Moyens diagnostiques de l'herpesvirose canine selon diverses situations (d'après Fontbonne 2011)	32
Tableau 4 : Les tests sérologiques pour la détection de <i>Brucella canis</i> et leur spécificité (Wanke 2004)	49
Tableau 5 : Démarche diagnostique lors d'une suspicion de brucellose canine	50
Tableau 6 : Mesures de maîtrise mises en place dans un élevage touché par la brucellose canine – Avantages et limites	51
Tableau 7 : Stades cliniques lors d'une infection par <i>Leishmania infantum</i> (d'après Morales-Yuste, 2022)	108
Tableau 8 : Caractéristiques des différentes méthodes de dépistage sérologiques (Hubert 2006)	111
Tableau 9 : Démarche diagnostique et conduite à tenir lors d'une infection par le FIV selon la présence de signes cliniques et le résultat d'un premier test de recherche d'anticorps	129
Tableau 10 : Résultats obtenus suite à la réalisation de différents tests diagnostiques selon le type d'infection par le FeLV (d'après Sykes et al. 2014)	140
Tableau 11 : Caractéristiques des différentes méthodes de mise en évidence de l'antigène du FeLV	145
Tableau 12 : Résultats obtenus selon les différentes méthodes diagnostiques utilisées et selon le type d'infection par le FeLV (d'après Andreu 2016)	147
Tableau 13 : Temps d'incubation et de séroconversion associés aux maladies étudiées	158
Tableau 14 : Modes de transmission des agents pathogènes étudiés	161
Tableau 15 : Bilan sanitaire des reproducteurs canins	162
Tableau 16 : Bilan sanitaire des reproducteurs félins	163
Tableau 17 : Symptômes liés à la présence de différents agents pathogènes au sein d'un élevage canin et mesures de prévention et de maîtrise	164
Tableau 18 : Symptômes liés à la présence de différents agents pathogènes au sein d'un élevage félin et mesures de prévention et de maîtrise	165

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Structure d'un virion d'herpesvirus canin (d'après l'institut de bio-informatique Suisse, 2017)</i>	18
<i>Figure 2 : Schéma récapitulatif de la pathogénèse du CHV-1 (Fontbonne 2011)</i>	26
<i>Figure 3 : Rein d'un chiot âgé de 7 jours mort d'herpesvirose et présentant des pétéchies (Ronsse 2003)</i>	28
<i>Figure 4 : Répartition mondiale de <i>Brucella canis</i> selon les taux de prévalence observés de brucellose canine (Santos 2019)</i>	38
<i>Figure 5 : Fœtus de chiens autolysés issus d'un avortement à <i>Brucella canis</i> (ANSES, 2022)</i>	45
<i>Figure 6 : Nécrose testiculaire associée à une infection à <i>Brucella canis</i> (ANSES, 2022)</i>	46
<i>Figure 7 : Observation microscopique de colonies de mycoplasmes (d'après D. Le Grand, UMR Mycoplasmoses des Ruminants, 2017)</i>	62
<i>Figure 8 : Pourcentage de résistance d'<i>Escherichia coli</i> vaginaux chez la chienne vis-à-vis différents antibiotiques (d'après Groppetti et al. 2012)</i>	64
<i>Figure 9 : Carte représentant la prévalence moyenne estimée de la tumeur vénérienne transmissible selon les pays (d'après Boyé, 2016)</i>	68
<i>Figure 10 : Mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la phase progressive et régressive du Sarcome de Sticker (d'après Murchison 2008)</i>	72
<i>Figure 11 : Cellules de TVT à l'objectif 100 (d'après Goudet, 2014)</i>	74
<i>Figure 12 : Cycle de développement de <i>Neospora caninum</i> (d'après Dubey, 1999)</i>	81
<i>Figure 13 : Séroprévalence mondiale de la néosporose canine (d'après Anvari et al. 2020)</i>	82
<i>Figure 14 : Leishmanies promastigotes à gauche et amastigotes à droite à l'objectif 100 (d'après Global Health 2017, Vicari 2021)</i>	93
<i>Figure 15 : Diptère du genre <i>Phlebotomus</i> (d'après ESCCAP France, 2010)</i>	93
<i>Figure 16 : Répartition et progression des cas de leishmaniose canine selon les départements français (d'après Bourdeau, 2017)</i>	95
<i>Figure 17 : Les deux types de réponses immunitaires pouvant être stimulées par une infection à <i>Leishmania infantum</i> (d'après Bossa, 2022)</i>	100
<i>Figure 18 : Démarche diagnostique lors d'une infection à <i>Leishmania infantum</i> (d'après Hubert 2006)</i>	112
<i>Figure 19 : Répartition mondiale du FIV. Les sous-types dominants sont indiqués par des cartouches sur chaque pays (d'après Yamamoto, 2002)</i>	117
<i>Figure 20 : Cycle de répllication virale du FIV dans une cellule hôte (d'après Kenyon et al. 2011)</i>	123
<i>Figure 21 : Exemple de Snap Test s'appuyant sur une méthode ELISA, le SNAP FIV/FeLV Combo plus® (d'après IDEXX, 2017)</i>	127

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac = Anticorps

AMM = Autorisation de mise sur le marché

ATB = Antibiotique

ARN = Acide ribonucléique

CHV-1 = Canine Herpes Virus de type 1

CMHx = Complexe Majeur d'Histocompatibilité x

ELISA = Technique d'immunoabsorption par enzyme liée

FeLV = Virus leucémique félin

FIV = Virus de l'immunodéficience féline

gX= Glycoprotéine X

HS = Récepteur Héparane-Sulfate

HIS = Hybridation in situ

IA = Insémination artificielle

IFA = Recherche d'anticorps par immunofluorescence

IFN = Interféron

IgX = Immunoglobuline X

IL = Interleukine

LCS = Liquide cérébro-spinal

LT = Lymphocyte T

NK = Natural Killer

NO = Monoxyde d'azote

PCR = Réaction de polymérisation en chaîne

qPCR = PCR quantitative en temps réel

RPCU = Rapport protéine / créatinine urinaire

TLR = Récepteur de type Toll

TVT = Tumeurs vénériennes transmissibles

Ufc = Unité formant colonie

UI = Unité internationale

INTRODUCTION

Les élevages canins et félins constituent un lieu d'échange fréquent et important de divers agents pathogènes qui vont être transmis par différentes voies. En effet, lors de l'accouplement entre un mâle et une femelle, lors de la gestation ou lors de l'allaitement, les agents pathogènes de nature virale, bactérienne ou tumorale peuvent infecter des animaux sains et ainsi entraîner l'apparition de diverses maladies et affections, certaines provoquant des troubles graves liés à la reproduction. Un animal reproducteur est amené à venir en contact étroit au long de sa vie, avec d'autres animaux éventuellement issus de plusieurs élevages, lors de la mise à la reproduction, lors de la gestation ainsi que lors de la mise bas et de la lactation. Son état sanitaire nécessite donc d'être contrôlé pour éviter la transmission de maladies aux animaux à proximité directe mais aussi à sa descendance.

S'assurer d'avoir un animal sain destiné à une activité de reproduction dans un élevage va nécessiter une bonne connaissance des agents qu'il est susceptible de transmettre, la mise en place de mesures de dépistage de l'animal vis-à-vis de ces agents afin d'avoir des garanties sanitaires mais aussi la mise en place de mesure de prévention pour éviter la dissémination de ces agents au sein de l'élevage.

Dans ce contexte, ce travail de thèse va avoir pour objectif de répertorier les différents agents transmissibles chez le chien et le chat lors de la mise à la reproduction, la gestation, la mise bas et la lactation, afin d'établir un cahier des charges que l'animal reproducteur devra remplir pour être apte à la reproduction d'un point de vue sanitaire.

La monographie des agents pathogènes d'intérêt sera développée dans la première partie de ce travail, en insistant particulièrement sur l'impact de ces derniers sur la reproduction canine et féline. Ces agents seront regroupés selon leur nature et selon l'espèce qu'ils sont capables d'infecter. Concernant les agents viraux, seront étudiés le virus de l'herpesvirose canine, de l'immunodéficience féline et de la leucose féline ; *Brucella canis* et *Mycoplasma canis* seront les agents bactériens étudiés tandis que *Neospora canis* et *Leishmania infantum* seront les agents parasitaires étudiés. Le Sarcome de Sticker sera le seul agent de nature tumorale étudié. Puis, dans un second temps, nous aborderons l'aspect règlementaire et législatif concernant la surveillance

et la maîtrise des agents pathogènes étudiés, tout en suggérant de nouvelles mesures de contrôle. Lors de cette même partie et dans une optique d'informations des éleveurs canins et félins, nous mettrons en évidence sous forme de tableaux récapitulatifs, les principaux modes de transmission de ces agents, les méthodes de dépistage permettant de les identifier mais aussi les mesures permettant de prévenir leur apparition.

PARTIE 1 : MONOGRAPHIES DES AGENTS

Cette partie a pour objectif de présenter l'essentiel des connaissances actuelles relatives aux agents pathogènes étudiés au travers de leur description biologique, de leur caractère épidémiologique et clinique et des méthodes de diagnostic et de prévention existantes afin de les identifier et dans certain cas de les éliminer. Nous nous intéresserons dans un premier temps aux agents pathogènes retrouvés en élevage canin, regroupés selon leur nature virale, bactérienne, parasitaire ou tumorale, puis dans un second temps, aux agents viraux rencontrés en élevage félins.

1. AU SEIN DE L'ESPECE CANINE

1.1. Agent de nature virale

1.1.1. L'HERPESVIRUS CANIN

L'Herpesvirus canin de type 1 ou CHV-1 (pour Canine Herpes Virus) est à l'origine de l'herpesvirose canine, une maladie infectieuse et contagieuse pouvant prendre diverses formes et touchant à la fois les adultes et les chiots. Ce virus peut notamment entraîner des troubles de la reproduction, de la mortalité chez les chiots jusqu'à trois semaines, mais aussi de l'infertilité, des avortements et/ou de la mortinatalité. Ce virus est également connu pour être impliqué dans le syndrome de la toux de chenil. A ce jour, la présence de l'herpesvirus canin a été rapporté dans presque tous les pays du monde et représente par conséquent une réelle préoccupation des vétérinaires et des éleveurs. La caractéristique principale de ce virus, qui constitue un obstacle à sa maîtrise, est sa capacité à causer une infection latente, suivie d'une réactivation éventuelle, à tout moment, à la faveur d'un stress.

1.1.1.1 Nature et description de l'agent

Le CHV-1 est un virus à ADN bicaténaire appartenant à l'ordre des *Herpesvirales*. Il appartient à la famille des *Herpesviridae*, à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* et au genre *Varicellovirus*, comme beaucoup de virus responsables de diverses maladies

chez les mammifères. La molécule d'ADN du virus réside dans une nucléocapside icosaédrique, elle-même entourée d'un tégument majoritairement constitué de protéines (Strandberg, Carmichael 1965). Ce virus est enveloppé par une bicouche phospholipidique contenant plusieurs glycoprotéines dont les glycoprotéines gB, gC et gD, jouant un rôle majeur dans l'immunité contre le CHV-1. Ce sont ces glycoprotéines qui vont être la cible des anticorps neutralisants produits par l'hôte du virus (Xuan et al. 1992). Une récente étude du génome du CHV-1 a permis d'identifier 11 de ces glycoprotéines ainsi qu'au moins 4 protéines membranaires différentes (Papageorgiou et al. 2016). Sa structure générale est représentée dans la Figure 1.

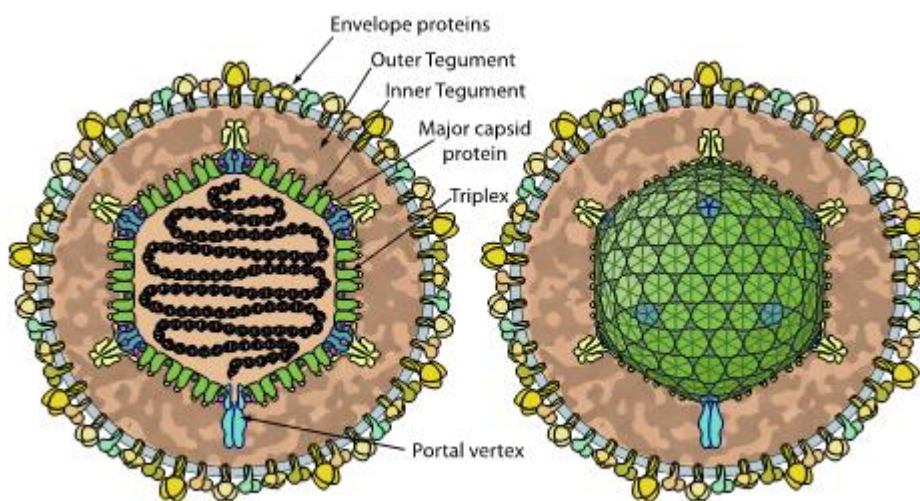


Figure 1 : Structure d'un virion d'herpesvirus canin (d'après l'institut de bio-informatique Suisse, 2017)

Envelope proteins = Enveloppe protéique ; Outer Tegument = Tégument extérieur ; Inner Tegument = Tégument intérieur ; Major capsid protein = Protéine majeure de la capside ; Portal vertex = portail nucléique ; Triplex = glycoprotéine de la capside

1.1.1.2 Fréquence et aire de répartition

Plusieurs études dont la première en 1969 (Lundgren et al., 1969) ainsi que d'autres plus récentes (Babaei et al. 2010 ; Larsen et al. 2015 ; Rota et al. 2020), ont été menées pour déterminer la séroprévalence du CHV-1 dans de nombreux pays du monde grâce aux méthodes ELISA et de séroneutralisation. Le CHV-1 est en effet présent sur tous les continents, la séroprévalence pouvant être plus ou moins

importante selon les pays et les années : elle oscille en moyenne entre 30 et 50% pour les chiens vivant en collectivité atteignant parfois jusqu'à 100% de séroprévalence. En France, une étude réalisée en 2011 s'est appuyé sur le dépistage sérologique de plus de 80 élevages avec des effectifs allant de 5 à 75 chiens et a constaté une séroprévalence de près de 30% (Fontbonne 2011a). Toujours en France, une étude plus récente encore s'est intéressée aux chiens de particuliers et a obtenu la même séroprévalence (Charles 2022). On note tout de même une séroprévalence plus marquée dans les pays Scandinave (Larsen et al. 2015). L'infection par le CHV-1 est donc mondialement rependue au sein de la population canine et d'allure enzootique. De plus, sa répartition ne peut être que sous-estimée du fait de sa capacité d'entrée en latence car un chien séronégatif peut être en réalité porteur du virus à l'état de latence lors du prélèvement sanguin.

1.1.1.3 Les caractéristiques de la transmission du CHV-1

1.1.1.3.1 Espèces cibles

Le CHV-1 n'est pas uniquement présent chez les chiens. D'autres types de canidés y sont sensibles tels que le renard roux, le loup, le chacal ou encore le coyote, des animaux chez lesquels des Ac (anticorps) anti CHV-1 ont été mis en évidence et ce sur plusieurs continents (Robinson et al. 2005). De façon plus étonnante, des Ac anti CHV-1 ont également été détecté chez la loutre de rivière (Kimber 2000). Cependant aucune transmission inter-espèce du CHV-1 n'a encore pu être avéré et de ce fait mise en évidence dans un contexte épidémiologique. La séroprévalence, la pathogénie et l'impact du CHV-1 concernant les populations de canidés sauvages restent peu documentées dans la littérature scientifique et les rares études qui s'y sont intéressés, en ont déduit que l'infection des canidés sauvages ne représentait pas un risque pour les chiens domestiques (Robinson et al. 2005 ; Watts, Benson 2016). Les chiens infectés latent semblent constituer le réservoir principal du CHV-1 et une source de contamination lors de la réactivation et la réexcrétion du virus tout comme les chiens primo-infectés (Sykes 2014).

1.1.1.3.2 Pénétration dans les cellules cibles

Le mécanisme de pénétration du virus dans sa cellule cible n'est pas encore totalement élucidé. Ce n'est que très récemment que des études menées sur des *alphaherpèsvirus* ont permis d'approcher le mécanisme d'entrée du CHV-1 dans une cellule cible et plus précisément les interactions existantes entre glycoprotéines virales et récepteurs cellulaires (Tableau 1) (Azab, Osterrieder 2017). Une étude réalisée dans les années 2000 (Nakamichi et al. 2000) avait déjà permis de fortement suspecter l'intervention de récepteurs de type Héparane-Sulfate (HS) dans l'attachement du CHV-1 aux cellules qu'il infecte. De plus une étude beaucoup plus récente (Eisa et al. 2021) suggère le rôle joué par un mécanisme proche de celui de la macropinocytose lors de l'entrée du CHV-1 dans les cellules cibles.

Tableau 1 : Rôle des glycoprotéines de l'herpesvirus canin dans les interactions avec les récepteurs cellulaires de la cellule cible (Azab, Osterrieder 2017)

Glycoprotéine	Rôle	Récepteurs cellules cibles
gC	➤ Attachement à la cellule cible	Héparate-sulfate
gD	➤ Liaison à la cellule cible ➤ Initiation de la fusion membranaire	Nectine-1
gB	➤ Catalyse de la fusion membranaire	Héparate-sulfate

Concernant son tropisme cellulaire, l'ADN viral du CHV-1 a été retrouvé dans de nombreux types cellulaires à savoir des cellules épithéliales alvéolaires, des hépatocytes, des neurones, des cardiomyocytes, des cellules endothéliales, des macrophages ou encore des cellules tubulaires rénales (Sykes 2014).

1.1.1.3.3 Mode de transmission et matières virulentes

Plusieurs modes de transmission du CHV-1 ont été mis en évidence. Le mode de transmission qui va intervenir lors de l'infection va également différer selon l'âge de l'individu.

➤ Transmission transplacentaire :

La transmission placentaire du CHV-1 a été mise en évidence pour la première fois par une équipe de chercheurs japonais en 1982 (Hashimoto et al. 1982). Lors de cette étude, les chercheurs ont inoculé le CHV-1 par voie intra-veineuse à 7 chiennes entre le 25^{ème} et le 53^{ème} jours de leur gestation. Parmi ces 7 chiennes, 4 ont pu mettre bas tandis que les 3 autres ont avorté. Les chercheurs ont décrit l'infection par le CHV-1 chez 28 des 33 chiots issus de ces 7 chiennes en s'appuyant sur des examens histopathologiques, PCR et de microscopie par immunofluorescence d'organes prélevés sur les fœtus ou les chiots morts (foie, rate, rein, poumons). L'ADN viral a notamment été mis en évidence dans les cellules trophoblastiques du placenta ainsi que dans la paroi des vaisseaux sanguins maternels et fœtaux, des lésions de nécrose focale ont également été retrouvées sur le placenta, touchant les cellules des vaisseaux sanguins fœtaux et maternels ainsi que des inclusions intranucléaires caractéristiques dans les cellules trophoblastiques en dégénérescence. 60% des chiots nés sont morts lors dès la première semaine de vie. L'étude ayant été réalisée avec des mères à différents stades de gestation, primo-infectées ou déjà porteuses, elle a également permis de déduire que le fœtus avait plus de chance d'être infecté *in utero* en cas de primo-infection et si celle-ci avait lieu lors du dernier tiers de gestation. Une étude similaire menée en 1983 (Hashimoto et al. 1983) s'est appuyée sur la même méthode expérimentale en inoculant par voie intra-veineuse le CHV-1 à une chienne au 40^{ème} jour de gestation et a deux autres chiennes se trouvant dans le premier tiers de gestation. La première chienne a donné naissance à 10 chiots prématurés qui ont été autopsiés et sur lesquels les chercheurs ont observé des lésions semblables à celles citées dans l'étude précédente. Les chercheurs ont constaté suite à la mise bas et l'autopsie des deux autres chiennes inoculées plus précocement, la présence de 4 fœtus momifiés, deux chiots mort-nés et seulement 3 chiots vivants. L'analyse histopathologique des organes de tous les chiots a permis dans 100% des cas d'observer des lésions caractéristiques d'une infection par le CHV-1. Ces deux études montrent qu'ils existent peu de doute quant à l'existence de cette voie de contamination même si elle revêt d'une faible importance dans l'épidémiologie de l'herpesvirose canine (Krogenæs et al. 2012 ; 2014). Dans la pratique vétérinaire

courante, il est rare d'identifier le CHV-1 lors d'un avortement (Nauwynck 2010).

➤ Transmission vénérienne :

C'est lors d'une étude menée en 1999 qu'une transmission transvaginales du CHV-1 a été démontrée pour la première fois (Miyoshi et al. 1999). Suite à l'inoculation de CHV-1 par voie intravaginale sur 3 chiennes puis la réalisation et l'analyse par PCR d'écouvillonnages nasaux et vaginaux ainsi que de prélèvements de ganglions trigémiques (lieu préférentiel de multiplication et d'entrée en latence du virus), les chercheurs sont parvenus à mettre en évidence l'ADN viral sur chacune des chiennes. Une observation permettant de fortement suggérer le passage du virus à travers la muqueuse vaginale lors d'un accouplement où la semence du chien mâle pourrait être contaminante.

Une étude menée en 2004 (Ronsse et al. 2004) s'est appuyée sur la réalisation de titrages en Ac anti CHV-1 en sélectionnant aléatoirement une quarantaine d'élevages canins et en ayant prélevée 136 mâles et plus de 409 femelles. Les chercheurs se sont ensuite intéressés à la gestion de la reproduction dans chacun des élevages en établissant des liens avec les titrages en anticorps obtenus. Ils ont alors remarqué que le taux de séroconversion augmentait avec le nombre d'accouplements (mâles ou femelles) et que l'utilisation de mâle reproducteur extérieur à l'élevage était corrélée à des titres en anticorps plus élevés à l'échelle de l'élevage. Des observations semblant renforcer l'idée d'une transmission vénérienne.

Plus récemment, Castro et al. (2021) ont réalisé des écouvillonnages préputiaux et vaginaux sur 160 chiens âgés de 6 à 60 mois et provenant de milieux divers (chiens errants, d'élevage ou de particulier) afin rechercher le CHV-1 par PCR. Il s'est avéré que 11.1% des mâles et 5.6% des femelles étaient contaminés, et que les chiens errants étaient proportionnellement plus contaminés par rapport aux autres. Cette expérience était également la première parvenant à mettre en évidence le CHV-1 à partir de prélèvements génitaux. Aucune étude n'a encore pu clairement démontrer l'infection d'un chien mâle au contact de muqueuses vaginales contaminées, mais les

nombreuses observations épidémiologiques suggèrent tout de même fortement une transmission réciproque du virus lors de l'accouplement.

Enfin, un récent travail de thèse mené par Charles (2022) a mis en évidence pour la première fois grâce à une méthode qPCR (PCR quantitative) la présence d'ADN du CHV-1 dans du sperme de chien. Pour cela, elle s'est appuyée sur le prélèvement de sperme et l'écouvillonnage préputial de 18 chiens. Seul 3 chiens sur 18 ont présenté de l'ADN viral dans leur sperme et il est important de noter que leur écouvillon préputial ainsi que leur test sérologique étaient négatifs. Il n'existe donc pas de lien entre sérologie positive et excrétion dans le sperme et la réalisation seule d'écouvillonnage préputial n'a pas de valeur diagnostique. De plus, aucun travail à l'heure actuelle n'est parvenu à observer des composants viraux au sein d'un prélèvement de sperme, la localisation du virus dans les différentes fractions spermatiques reste donc inconnue.

➤ Transmission directe par voie oro-nasale :

La transmission directe par voie oro-nasale reste le principal mode de contamination des animaux entre eux. En effet, le virus étant excrété de manière importante au niveau buccal et nasal, les sécrétions nasales, salivaires et également respiratoires sont une source majeure de contamination entre chiens (Hashimoto et al. 1983). Les chiots pouvant être infectés *in utero*, les produits d'avortement constituent de ce fait également une source de matière virulente importante pour les autres chiens à proximité. Une transmission directe oro-nasale des chiots avec les sécrétions vaginales lors du part a également déjà été démontrée (Cornwell, Wright 1969) ; ceci conduit à suspecter que les sécrétions vaginales émises lors des chaleurs constituent également une source de matière virulente. Enfin, lors d'une étude menée en 2018 qui s'est appuyée sur les prélèvements rectaux de chiots issus de chiennes infectés naturellement par le CHV-1 et analysés par PCR, les chercheurs ont montré que les fèces constituaient également une source de contamination (Losurdo et al. 2018).

D'autres études se sont intéressées aux facteurs qui pouvaient prédisposer un animal à une infection par le CHV-1 en s'appuyant notamment sur des titrages en anticorps

d'animaux choisis selon des critères d'âge, de sexe, de race ou de mode de vie (chien d'élevage, de concours, de particulier ou chien errant) (Fontbonne 2011). Aucun de ces facteurs ne semblent être prédisposants à l'infection. En revanche, il a été montré que lorsque plus d'une vingtaine de chiens vivent en collectivité et qu'une procédure de nettoyage et désinfection n'est pas mise en place chaque mois, une circulation accrue du virus est observable (Fontbonne 2011).

1.1.1.4 Pathogénie et signes cliniques observés

1.1.1.4.1 Pathogénie

La période d'incubation du virus du CHV-1 est définie comme s'étendant de 4 à 6 jours (Fontbonne 2011), elle correspond au délai entre le moment de l'infection virale et les premiers symptômes. Il a également été démontré que l'apparition de ces premiers symptômes était très souvent accompagnée du début de l'excrétion du virus, celle-ci pouvant ensuite perdurer jusqu'à 18 jours post-infection (Karpas et al. 1968).

➤ Chez le chiot de moins de 3 semaines :

Un chiot de moins de 3 semaines va s'infecter de manière directe par voie oro-nasale au contact d'animaux infectés excréteurs, lors de la gestation mais aussi lors de la parturition. La multiplication du virus va d'abord se dérouler au niveau de la muqueuse nasopharyngée et des amygdales puis en suivant dans les nœuds lymphatiques bronchiques et rétropharyngés (Appel et al. 1969). Apparaît ensuite une virémie par l'intermédiaire des lymphocytes et des monocytes assurant une dissémination du virus par voie hématogène jusque dans plusieurs organes notamment les reins, la rate, les poumons, ou encore le cœur et le foie mais également au sein du système nerveux central (Carmichael 1970). Les chiots avant 3 semaines ne bénéficiant pas d'une immunité et d'une thermorégulation efficaces, ils meurent généralement d'une maladie hémorragique systémique avant que des signes neurologiques puissent être constatés (Ronsse et al. 2004).

➤ Chez le chiot de plus de 3 semaines et l'adulte :

Les chiens plus âgés vont se contaminer essentiellement par voie oro-nasale. Dans ce cas, la réplication virale débute au sein des amygdales, des glandes salivaires parotidiennes, du nasopharynx et également au niveau conjonctival (Sykes, Greene 2015). Les nœuds lymphatiques rétropharyngés et bronchiques constituent des lieux de réplication secondaire (Appel et al. 1969). S'ensuit le même mécanisme de dissémination par voie hématogène décrit précédemment sauf que la réponse immunitaire de l'individu va cette fois-ci permettre l'élimination du virus ou son entrée en latence. Lorsqu'un animal est réinfecté par le CHV-1, les symptômes respiratoires sont plus discrets, ils perdurent moins longtemps et peuvent même être absents. Dans le cadre d'une transmission vénérienne, le virus semble se répliquer plus rapidement au sein des muqueuses génitales (vagin et prépuce), il parviendrait à établir une latence dans le ganglion lombo-sacré, importante dans la pathogénie de la transmission vénérienne (Li et al. 2016). Enfin, une transmission oculaire avec réplication virale au niveau du sac conjonctival a également été envisagée (Carmichael 1970).

1.1.1.4.2 Latence

Comme plusieurs autres Herpesvirus, le CHV-1 est capable de rentrer en latence (Miyoshi et al. 1999). Le virus latent peut être retrouvé dans divers organes, notamment au niveau des ganglions lymphatiques trigéminés, connus pour être un lieu de latence d'Herpesvirus chez d'autres espèces (FHV-1, BoHV-1, EHV-1). Le génome viral du CHV-1 est également retrouvé dans les ganglions lymphatiques rétropharyngés, lombo-sacrés, médiastinaux, hypogastriques ou encore dans les amygdales (Sykes, Greene 2015a). Plusieurs facteurs pourraient être à l'origine d'une sortie de latence du virus comme notamment l'administration de prednisolone à dose immunosuppressive permettant une réactivation virale et l'excrétion du CHV-1 (Okuda et al. 1993). Des traitements de chimiothérapie seraient également associés à une réactivation du virus notamment lors du traitement de certains lymphomes et le stress serait aussi un facteur prédisposant à la réactivation du virus. La période du cycle et plus précisément le pro-œstrus serait une période liée à l'apparition de signes locaux

et à l'origine d'une réactivation virale, qui régresserait au moment de l'anœstrus (Krogenæs et al. 2012). Enfin, une atteinte de l'état général causée par une affection respiratoire ou un lymphome par exemple semble aussi être liée à une sortie de latence du CHV-1 (Sykes, Greene 2015). Un récapitulatif du mécanisme pathogénique du CHV-1 précédemment décrit est présenté en Figure 2.

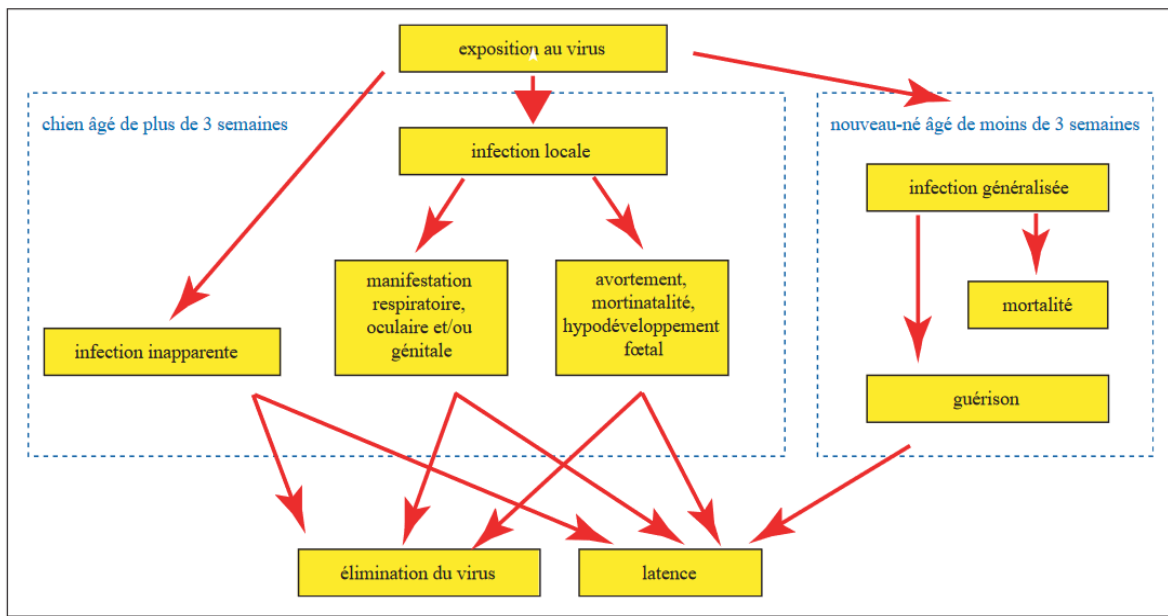


Figure 2 : Schéma récapitulatif de la pathogénèse du CHV-1 (Fontbonne 2011)

1.1.1.4.3 Symptômes

➤ Chez les chiots de moins de trois semaines :

C'est à cet âge que se développe la forme clinique la plus grave. La gravité des symptômes est inversement proportionnelle à la concentration d'anticorps transmis par le colostrum maternel (Sykes, Greene 2015a). Les chiots vont présenter une anorexie, des selles peu abondantes, des douleurs abdominales, des vomissements ainsi qu'une incapacité à téter. Dans certains cas graves, un opisthotonos est observable ou bien des mouvements de pédalage pouvant traduire une encéphalomyélite. En fin d'évolution, on constate une hypothermie marquée et un rejet de la part de la mère et très rarement, des pétéchies sur l'abdomen ou les muqueuses buccales (Fontbonne

2011).

➤ Chez les chiens adultes :

Le virus entraîne très souvent une infection asymptomatique. Chez le jeune ou l'adulte immunodéprimé, des rhinites, pharyngites ou conjonctivites sans hyperthermie sont observables. Le CHV-1 est également régulièrement cité pour son rôle dans le syndrome toux de chenil, mais il n'interviendrait toutefois que tardivement et entrainerait en revanche des signes cliniques graves (Decaro 2008). Il peut également provoquer une inflammation érythémateuse des muqueuses génitales externes (prépuce ou vestibule du vagin) ainsi que la présence de vésicules pouvant évoluer vers l'ulcération puis la guérison et pouvant réapparaître plus tardivement. Le CHV-1 est surtout à l'origine de troubles de la reproduction chez la femelle, entraînant de l'infertilité, des résorptions et/ou momifications fœtales *in utero*, une diminution de la taille des portées ainsi que des avortements (Fontbonne 2011).

1.1.1.4.4 Lésions

Les animaux chez lesquels les lésions sont caractéristiques de l'herpesvirose canine et permettent un diagnostic nécropsique, sont les chiots mort-nés. En effet, on observe fréquemment chez ces derniers une décoloration des organes majeurs (foie, rate, poumons, reins) ; (Figure 3) et surtout la présence de foyers de nécrose et d'hémorragies multifocales, visibles sur les organes cités précédemment ainsi que sur le thymus, le cerveau, l'estomac et les intestins, le myocarde, le pancréas, ou encore les surrénales. Des hémorragies sont aussi retrouvées dans les cavités thoracique et abdominale, et également dans les organes lymphatiques (Ronsse et al. 2005 ; Sykes, Greene 2015). Ces lésions sont également retrouvées lors d'un avortement, sur le placenta ou l'avorton bien conservé mais il est possible d'observer ces lésions uniquement sur le placenta si l'infection n'est pas parvenue jusqu'au chiot (Fontbonne 2011).

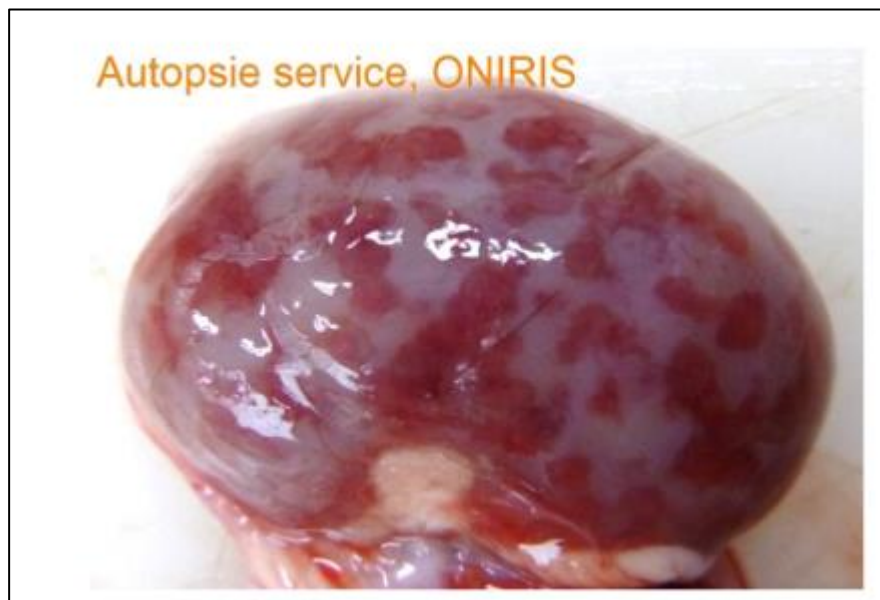


Figure 3 : Rein d'un chiot âgé de 7 jours mort d'herpesvirose et présentant des pétéchies (Ronsse 2003)

1.1.1.5 Diagnostic de la maladie et dépistage du portage

➤ Diagnostic clinique et nécropsique :

Le diagnostic est difficile aux vues de la rareté des symptômes et des lésions chez l'adulte mais il peut être établis plus fréquemment chez un chiot mort-né. Une suspicion épidémiologique peut en revanche être faite lors de la coexistence dans un élevage, d'une mortalité accrue des chiots de moins de trois semaines, de troubles de la reproduction et de symptômes respiratoires.

➤ Diagnostic histologique :

Ce dernier est possible mais nécessite un état quasi parfait de conservation des tissus. Il nécessite une fixation immédiate des tissus qui doivent être divers (placenta et plusieurs organes) dans du formol lors de l'autopsie. Malgré la spécificité des lésions, la suspicion doit toujours être confirmée par une recherche par PCR.

➤ Diagnostic virologique :

Le diagnostic virologique est une méthode impliquant la mise en évidence directe du virus ou d'un de ses constituants. Cette méthode a été utilisée pour la première en fois en 1965 lors de la découverte du CHV-1 et de son effet cytopathogène sur des cellules canines rénales infectées (Carmichael et al. 1965). Bien que spécifique, cette technique demeure assez lourde, nécessitant une étape de culture virale exigeante. Une autre méthode telle que la microscopie électronique permet d'observer directement le virus ou ses particules virales (Strandberg, Carmichael 1965), mais elle reste peu utilisée actuellement, tout comme d'autres techniques plus récentes tel que l'immunomarquage (mise en évidence d'antigènes viraux) (Li et al. 2016) ou l'hybridation *in situ* (mise en évidence du génome viral ou de ses transcrits au sein de cellules infectés) (Larsen et al. 2015). En pratique, actuellement, la présence du CHV-1 est mise en évidence par PCR. Cette technique est très sensible et permet également de révéler la présence du virus à l'état latent. Lorsque le résultat est positif, on peut en déduire de manière certaine la présence du CHV-1 chez l'individu testé mais pas forcément que celui-ci ait été actif dans l'organisme (sauf sur des prélèvements d'organes de chiots morts). Aujourd'hui, la plupart des laboratoires proposent de réaliser une qPCR, qui permet d'avoir une idée précise de la charge virale chez l'individu étudié. Cette technique permet par exemple en s'appuyant sur des organes de chiots décédés, de dire s'ils sont morts de la maladie ou s'ils étaient simplement porteurs sains, lorsque leur mère était par exemple vaccinée. Cette méthode qPCR peut être mise en œuvre sur des écouvillons vaginaux, préputiaux, oro-pharyngés, ou réalisés dans les sacs conjonctivaux ou encore sur des vésicules herpétiques (Fontbonne 2011), mais aussi sur des prélèvements de placenta ou d'organes de chiots ainsi que sur des prélèvements de sang total sur EDTA. Les écouvillonnages sont de préférence réalisés avec une cytobrosse (Fontbonne 2011). Le virus peut également être mise en évidence dans du sperme de chien (Charles 2022). Les échantillons analysables par PCR doivent être conservés à 4°C (ou congelés à -20°C) et parvenir au laboratoire dans les 24 heures (ils peuvent être conservés sur plusieurs mois ou années à -70°C). Concernant le dépistage des animaux reproducteurs, les études démontrent qu'il est judicieux de rechercher le virus au niveau des organes où il se réplique le plus à savoir, les cellules conjonctivales, le

vagin ou encore le prépuce et surtout de multiplier les zones de prélèvement chez un même animal afin que le résultat gagne en fiabilité car un animal infecté peut ne pas excréter le virus simultanément dans les différents organes (Fontbonne 2011).

➤ Diagnostic sérologique :

Il s'agit de mettre en évidence la présence d'anticorps anti CHV-1 dans le sérum des animaux testés. La production d'anticorps peut être liée soit à un premier contact avec le virus, soit à une réactivation suite à une sortie de latence. Sachant que les adultes présentent très peu de symptômes, les tests sérologiques vont surtout permettre d'identifier les animaux porteurs sains (même si la durée de vie des Ac neutralisants n'est que de quelques mois (Ronsse et al. 2005)) et par conséquent caractériser la circulation du virus au sein d'un élevage par exemple. La présence ou l'absence d'anticorps dans le sang d'un animal ne peut servir ni dans le cas d'un diagnostic de circulation virale, ni pour établir un diagnostic d'exclusion, les anticorps pouvant avoir été produit antérieurement aux symptômes observés à un moment précis, il est important de rajouter ce critère dans une démarche diagnostique plus globale, appuyée par d'autres éléments épidémiologiques ou cliniques. Concernant le temps de séroconversion, il a été démontré que les premiers anticorps séroneutralisants apparaissent une à deux semaines après le début de l'infection par le CHV-1 et qu'ils pouvaient perdurer en moyenne 4 mois dans l'organisme et jusqu'à 8 mois dans certain cas (Sykes, Greene 2015a). Lors d'une sortie de latence du virus suivie d'une réactivation virale, le titre en anticorps anti CHV-1 n'augmente seulement qu'après une semaine. Les deux techniques sérologiques les plus utilisées sont la séroneutralisation et l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Cependant des réactions croisées existent notamment avec le FVH-1 (Xuan et al. 1992), ce qui en fait une méthode moins spécifique que la PCR. Il a également été démontré que la technique ELISA était plus sensible que la séroneutralisation pour la mise en évidence d'anticorps anti CHV-1 (Ronsse et al. 2005) mais en pratique les deux techniques sont couramment utilisées.

Le diagnostic de l'herpesvirose canine reste donc complexe du fait de la latence virale et doit pousser le vétérinaire à réfléchir quant au choix des prélèvements et analyses à réaliser (Tableau 2 et Tableau 3).

Tableau 2 : Modalités de gestion des prélèvements en vue de la recherche du CHV-1 par la technique PCR (d'après Cerbavet, 2022)

Indications	Circonstances de l'analyse	Ecouvillon buccal	Ecouvillon vaginal ou préputial	Ecouvillon conjonctival	Sperme sans séparation des phases (>1ml)	Organe réfrigéré
Dépistage des reproducteurs	Chienne : pendant les chaleurs, la gestation, après un avortement ou une mise-bas	Indispensable	X	Indispensable		
Dépistage des reproducteurs	Mâle reproducteur	Indispensable	Indispensable		X (avant insémination artificielle) et même si sérologie négative	
Diagnostic d'infection chez le chiot nouveau-né	Troubles nerveux ou occulo-respiratoires	Indispensable	X			
Diagnostic d'infection chez le chiot nouveau-né	Post-mortem					X (Poumon, foie, rein, rate, ganglions)

Tableau 3 : Moyens diagnostiques de l'herpesvirose canine selon diverses situations (d'après Fontbonne 2011)

Sujet	Période	Prélèvement	Méthode de diagnostic
Chiot nouveau-né	Post-mortem	Rein, rate, foie, poumons	PCR
Chien mâle	Avant un accouplement	Sperme Sang	PCR Sérologie
Chienne	Avant un accouplement	Ecouvillon oro-pharyngé et vaginale Sang	PCR Sérologie
	Après un arrêt de gestation ou un avortement	Sang Placenta	Sérologies à 3 semaines d'intervalle PCR
	Après la perte d'une portée	Sang Ecouvillon nasal	Sérologies à 3 semaines d'intervalle PCR

1.1.1.6 Traitement

Aujourd'hui il n'existe toujours pas de traitement spécifique pour les animaux infectés par le CHV-1. Si les formes génitales et respiratoires fréquemment rencontrées chez les adultes sont souvent traitées de manière symptomatique, plusieurs antiviraux ont été testés pour les formes oculaires (Sykes, Greene 2015). Les formes néonatales systémiques restent clairement les plus difficiles à gérer. Des traitements à base d'antiviraux et de sérums immuns ont été testés (Sykes, Greene 2015) mais également à base de lactoferrine (Tanaka et al. 2003). L'administration par voies orale et intranasale d'une solution de complexes liposomes-TLR (Toll-Like Receptor) activerait spécifiquement les défenses immunitaires des muqueuses contre le CHV-1 mais les résultats de ces traitements restent insuffisants (Wheat et al. 2019). Le traitement le plus efficace de l'herpesvirose néonatale reste le maintien de la température interne des chiots au-dessus de 38°C, afin de limiter la multiplication virale qui est maximale entre 35 et 36°C (Fontbonne 2011).

1.1.1.7 Prévention

1.1.1.7.1 Prophylaxie sanitaire

Les mesures de prophylaxie sanitaire ne vont pas permettre l'éradication du CHV-1 avec lequel il faut nécessairement cohabiter, mais elles vont permettre de limiter sa diffusion et ses répercussions cliniques surtout chez les animaux vivant en collectivité. Elle va se baser sur plusieurs points à savoir :

- Une désinfection régulière des locaux car le virus est sensible à la plupart des désinfectants (ammoniums quaternaires, dérivés phénolés...) mais aussi aux rayons UV. Cette désinfection a également pour vertu de limiter la multiplication de bactéries qui peuvent fragiliser le système immunitaire des chiens et favoriser le développement du CHV-1 (Ronsse et al. 2004).

- Protéger les animaux en isolant les femelles dans les semaines qui précèdent (permet d'éviter les contaminations verticales) et suivent la mise-bas où l'excrétion virale est maximale.

- Eviter l'accouplement en monte naturelle permettra au moins d'éliminer le risque d'infection du mâle par la femelle par contact des muqueuses. Etant donné l'absence de lien entre séroconversion et excrétion du virus dans les sécrétions génitales (Charles 2022), il est préférable de favoriser l'IA en analysant préalablement le sperme du mâle reproducteur par PCR et d'autant plus s'il est extérieur à l'élevage. Pratiquer des saillies avec des mâles extérieurs à l'élevage peut conduire à une augmentation de la séroprévalence au sein d'un élevage dans 45% des cas (Ronsse et al. 2004).

- Il est aussi important d'éviter d'introduire un nouveau chien au contact de femelles gestantes et de le mettre à la reproduction avant d'avoir respecté une période d'isolement correspondant à la durée d'excrétion du virus en partant du principe que l'animal soit positif afin d'avoir la plus grande probabilité de dépister un animal qui serait contaminé. Il est également important de rappeler que l'achat et le passage d'animaux reproducteurs d'un élevage à un autre est une source de stress, donc une situation favorisant la réactivation du CHV-1.

- Essayer de définir le statut (porteur, excréteur, sain) de chaque nouvel animal introduit sur l'élevage par recherche PCR du virus dans le sperme et/ou par la réalisation de sérologie à J0 et J+3 semaines afin de maîtriser le plus efficacement possible la circulation du CHV-1 au sein de l'élevage. Dans ce contexte, il sera conseillé de n'introduire que des animaux négatifs (Fontbonne 2011).

1.1.1.7.2 Prophylaxie médicale

Un seul vaccin purifié sous-unités existe actuellement en Europe et est exclusivement destiné à protéger les nouveau-nés contre l'herpesvirose néonatale (Eurican Herpes® ; Boehringer Ingelheim, Lyon). Il doit être administré à la chienne gestante avec pour objectif d'augmenter considérablement la concentration en Ac anti CHV-1 dans le colostrum mais aussi de limiter l'excrétion virale au moment de la mise-bas et par conséquent diminuer la charge virale à laquelle les nouveau-nés sont exposés. Le protocole se base sur une injection 7 à 10 jours après les chaleurs et une seconde 10 à 15 jours avant la date présumée du terme (soit à un mois d'intervalle). Une étude menée en 2007 a permis de constater un taux de mortalité beaucoup plus important chez les chiots issus de mère non vaccinées par rapport aux chiots de mères vaccinées (Pravieux et al. 2007) et donc de démontrer une certaine efficacité du vaccin. En revanche l'immunité conférée semble être de courte durée, les mères devant donc être vaccinées à chaque gestation surtout en milieu déjà contaminé. Le prix actuel d'une dose de vaccin oscille entre 16 et 18 euros. La sérothérapie à l'aide de sérums collectés chez des chiennes avec un titre en anticorps anti-CHV-1 élevé semble également être une alternative intéressante (Nauwynck 2010), lors de gestation plus à risque par exemple (milieu fortement contaminé).

1.2. Les agents bactériens

1.2.1. LES AGENTS DE LA BRUCELLOSE CANINE

La brucellose canine est une maladie infectieuse et contagieuse liée à des bactéries du genre *Brucella*, dont 4 espèces pathogènes chez le chien et la chienne (*canis*, *abortus*, *melitensis* et *suis*). Elle se traduit principalement par des avortements épizootiques et enzootiques, de la stérilité chez la femelle, des orchites, des épididymites et des inflammations articulaires chez le mâle. De plus, cette maladie est une zoonose pouvant entraîner l'apparition d'un certain nombre de symptômes chez l'Homme, c'est la raison pour laquelle elle fait partie des maladies à déclaration obligatoire et qu'elle est classée comme étant un danger sanitaire de première catégorie. Devant la recrudescence de cas de brucellose canine en France et en Europe de l'Ouest, la brucellose canine est considérée comme une maladie émergente par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). En effet, entre 2021 et 2022 l'infection à *Brucella canis* a été confirmée dans 4 élevages de chiens situés dans 4 départements différents suite à l'introduction de chiennes provenant de Russie et de Biélorussie. Une chienne de 3 ans provenant de Roumanie et un chiot de 5 mois provenant d'un élevage parisien et tous deux atteints de spondylodiscite, ont été déclarés infectés par *Brucella canis* (Fontbonne, Ponsart 2022).

1.2.1.1 Nature et description des agents

1.2.1.1.1 *Brucella canis*

Brucella canis est une bactérie en forme de coccobacille à gram négatif, mesurant entre 0,6 et 1,5 µm, immobile, flagellée, aérobic stricte et appartenant au genre *Brucella sp*, lui-même composé de 9 espèces différentes dont *B. abortus*, *melitensis*, *suis* ou encore *ovis* pour les plus connues (Alton, Forsyth 1996). *Brucella canis* est antigéniquement semblable à *Brucella ovis* (agent de la brucellose ovine), ces deux bactéries possédant notamment un polysaccharide défini comme étant « rugueux », ce qui nécessitera par la suite l'utilisation de tests sérologiques spécifiques pour la

mise en évidence de leur présence (Alton, Forsyth 1996). *Brucella canis* se caractérise également par une bactériémie très longue et une température de multiplication optimale de 37°C. C'est l'agent à l'origine de la brucellose canine le plus fréquemment isolé, notamment lors de la réalisation de diagnostic sérologique (Fontbonne, Ponsart 2022).

1.2.1.1.2 *Brucella abortus, melitensis et suis*

B. abortus, melitensis et suis sont les agents que l'on retrouve respectivement le plus fréquemment chez les bovins, les petits ruminants et les suidés. On peut également les identifier de manière beaucoup plus rare chez le chien comme cela a été le cas pour *Brucella suis* que l'on a identifié en 2016, comme étant à l'origine de plusieurs cas de brucellose canine dans le sud de l'Australie suite au contact de chiens avec des suidés sauvages en forêt (Mor et al. 2016). Wareth et al. (2017) ont mis en évidence le rôle biologique des chiens dans la réémergence et la dissémination de *Brucella abortus* plus communément retrouvé chez les bovins. Il est donc important d'envisager aussi ces espèces lors de l'observation de symptômes évocateurs de brucellose canine. Cependant, il ne faut pas oublier que ces trois espèces de *Brucella sp* présentent un polysaccharide de surface « lisse », différent de celui présenté par *Brucella canis et Brucella ovis*, il sera donc important d'utiliser les tests sérologiques adéquats lors du diagnostic.

Le reste de ce travail se portera sur l'étude spécifique de l'espèce *Brucella canis* qui est celle la plus communément retrouvée chez chien.

1.2.1.2 Fréquence et aire de répartition

On peut affirmer la présence de *Brucella canis* sur chacun des continents, avec une forte fréquence en Amérique du Nord, Centrale et du Sud ainsi qu'en Asie, même s'il manque encore des informations en rapport avec sa circulation dans de nombreux autres pays (Figure 4). Plus récemment, *Brucella canis* s'est rapidement disséminée sur le continent européen avec une très nette augmentation du nombre de cas de brucellose canine depuis les 8 dernières années. Des enquêtes rétrospectives

menées en 2019 par les laboratoires nationaux de références européens, ont identifié la présence de *Brucella canis* par PCR dans près de 4% des cas sur plus de 1700 chiens prélevés et ont mis en évidence des sérologies positives dans 5.5 % des cas sur plus de 2700 prélèvements. Ces résultats démontrent indiscutablement la présence et la circulation active de la bactérie. En 2022 un élevage de 600 chiens a été touché pour la première fois en Italie avec un tiers des animaux séropositifs ; au Royaume-Uni suite à la crise du COVID qui a très largement fait augmenter le nombre d'adoptions de chiots provenant d'Europe de l'Est, le nombre de cas a explosé avec près de 90 nouveaux cas, ce qui a même poussé le gouvernement à durcir les règles sanitaires lors d'importations (Chamard 2022) . La France a connu son premier cas de brucellose canine en 1996 (Fontbonne, Ponsart 2022). Depuis elle n'est pas épargnée par la recrudescence des cas, l'arrivée de « Vuitton » un American Bully provenant des Etats-Unis et détecté PCR positif à *Brucella canis* a entraîné la contamination d'un élevage en France et de plusieurs autres dans d'autres pays d'Europe ; 5 autres élevages réalisant des importations depuis des pays de l'Est ont été déclarés infectés suite à l'analyse d'écouvillons fait sur des produits avortements. Le cas d'un Border Collie de 3 ans importé de Roumanie avec une discospondylite chronique a également été rapporté suite à l'analyse des urines et du sperme. Conséquence de cette dissémination rapide, le premier cas de brucellose humaine en Europe ayant pour origine *Brucella canis* a été identifié aux Pays-Bas chez une éleveuse de chien de 55 ans en 2016.

1.2.1.3 Les caractéristiques de la transmission

1.2.1.3.1 Espèces cibles

Le chien, sans prédisposition de sexe ni d'âge, est la principale espèce chez laquelle on retrouve *Brucella canis* dans les conditions naturelles. Dans de rares cas, cet agent est également transmissible à l'Homme ce qui fait de la brucellose canine une zoonose, pouvant entraîner l'apparition de symptômes tels qu'une fièvre ondulante, des maux de tête, des douleurs articulaires ou encore une perte de poids (ANSES 2014). Pas moins de 19 cas de brucellose humaine dus à *Brucella canis* ont été rapportés depuis sa découverte en 1966 (Carmichael 1966). On signale également une réceptivité chez certains carnivores sauvages (loup, renard, coyote, lynx) et une sensibilité à l'infection plus marquée chez le Beagle (Sykes, Greene 2015).

1.2.1.3.2 Matières virulentes

L'une des explications à une dissémination rapide de *Brucella canis* dans un élevage notamment, est la diversité des matières virulentes à partir desquelles le chien peut se contaminer mais aussi le fait que la bactérie puisse perdurer 2 mois dans l'environnement avec des températures fraîches et la présence de déchets organiques et ce même jusqu'à 4 mois sur un sol humide (Graham, Taylor 2012).

Les principales matières virulentes ayant été démontrées comme jouant un rôle majeur dans la transmission de la bactérie sont les écoulements vulvaires de la chienne suivant un avortement. Ils peuvent contenir jusqu'à 10^{10} bactéries / ml, soit 500 fois la dose infectante, et la bactérie est excrétée durant au moins 4 à 6 semaines dans ces sécrétions (Carmichael, Kenney 1970). La bactérie peut également être excrétée dans des écoulements vulvaires de chienne sans symptômes ou avortements, notamment lors des chaleurs et après la mise bas (Hollett 2006). Les produits d'avortements constituent également des matières virulentes hautement infectés (Carmichael, Kenney 1970).

La semence de chien symptomatique ou asymptomatique peut également être infectée, faisant du mâle reproducteur un vecteur de propagation souvent silencieux

mais efficace de l'agent. *Brucella canis* a été identifiée par immunofluorescence et microscopie électronique dans le cytoplasme des macrophages et des cellules épithéliales des testicules, de l'épididyme et de la prostate (Serikawa et al. 1984). La bactérie peut donc être retrouvée dans chaque fraction spermatique. Les bactéries peuvent être excrétées en quantité importante lors des 8 premières semaines post-infection, avant de fortement décliner au-delà de 12 semaines jusqu'à devenir indétectable (Wanke 2004). L'excrétion par cette voie peut également rester intermittente pendant plusieurs années (Hollett 2006).

L'urine constitue aussi une matière très virulente, l'excrétion des *Brucella canis* dans ce liquide biologique ayant été constatée à la fois de façon expérimentale et naturelle. L'urine peut contenir 1 à 2 x 10¹⁰ bactéries / ml, l'excrétion débutant 4 à 6 semaines post-infection et atteignant un pic entre 6 et 14 semaines pour ensuite persister jusqu'à un an et demi (Serikawa et al. 1978). L'urine des mâles semble plus souvent contaminante que celle des femelles du fait du mélange avec les sécrétions prostatiques, la prostate étant un lieu de multiplication secondaire de la bactérie (Serikawa et al. 1981).

Brucella canis peut également être excrétée en quantité importante dans le lait (Wanke 2004) mais aussi plus rarement dans les fèces (Weber, Christoph 1982). De façon plus anecdotique, la littérature scientifique a permis de rapporter l'existence d'autres types de matières virulentes telles que les sécrétions oculaires, nasales et salivaires mais jouant un faible rôle dans la transmission de la bactérie (Sykes, Greene 2015).

1.2.1.3.3 Modes de transmission

➤ Transmission transplacentaire :

A ce jour plusieurs études ont permis de démontrer la transmission transplacentaire de *Brucella canis*.

La première étude menée en 1970 et suggérant ce mode de transmission (Carmichael, Kenney 1970), a observé le déroulé des gestations de 20 chiennes infectées

naturellement par *Brucella canis*. 14 des 20 chiennes ont avorté sans prodrome de la sixième à la huitième semaine de gestation avec une majorité d'avortements autour du 50ième jour (dans 85% des cas). Une observation en faveur d'une transmission transplacentaire de la bactérie et d'un effet pathogène induit sur le fœtus infecté. Carmichael fait également remarquer que des résorptions embryonnaires dues à *Brucella canis* sont sous-diagnostiqués car elles peuvent alors être confondues avec un échec de gestation ou de l'infertilité.

Une étude plus récente réalisée au Brésil en 2016 s'est appuyée sur la recherche par PCR de *Brucella canis* sur des échantillons de rate et de thymus de 41 chiots mort-nés issus des césariennes de 23 chiennes d'âge et de race différents, connues pour des antécédents de dystocie (Taques et al. 2016). Les chercheurs ont mis en évidence l'ADN de la bactérie sur près de 60% des chiots, confirmant la transmission de la bactérie par l'intermédiaire du placenta lors de la gestation. Ce mode de transmission peut conduire à la survie d'un chiot infecté *in utero* qui pourra ensuite excréter la bactérie durant toute sa vie et donc participer silencieusement à sa dissémination (Sykes, Greene 2015).

➤ Transmission vénérienne :

Brucella canis ayant la capacité de traverser les muqueuses génitales et la semence ou l'urine ainsi que les écoulements vulvaires constituants des matières virulentes hautement infectés, la transmission du pathogène de la femelle vers le mâle ou du mâle vers la femelle lors de l'accouplement, participe fortement à la dissémination de cette bactérie (Sykes, Greene 2015). Plusieurs travaux d'études ont progressivement permis de fournir des arguments quant à l'existence de cette voie de contamination.

En 2006, Suk Kim et son équipe ont infecté 3 chiens indemnes de brucellose canine en réalisant des inoculations intra-testiculaire de culture liquide de *Brucella canis* de concentrations connues et différentes selon les chiens (Kim et al. 2006). Ils ont ensuite réalisé plusieurs fois par jour des prélèvements de sperme à partir desquels ils ont réalisé des cultures bactériologiques et des recherches par PCR de *Brucella canis* afin

d'étudier la croissance de la bactérie dans les testicules ainsi que son excrétion dans le sperme. Les cultures bactériologiques ont permis de constater une croissance bactérienne au sein du testicule et une durée de vie des bactéries de 48 heures. Les analyses PCR sont devenues positives 4 heures post-inoculation et uniquement à partir d'une concentration bactérienne dans le sperme égale à 10^2 bactéries/ml. Ces observations suggèrent fortement que *Brucella canis* puissent se multiplier et être excrétée dans le sperme.

Lors d'une étude menée par Keid et al (2007), des chercheurs ont comparé les résultats obtenus suite à la réalisation de tests d'agglutination, de recherche par PCR de *Brucella canis* dans le sang et dans le sperme et de culture bactériologique de la bactérie à partir de sang et de sperme issus de 52 chiens mâles sélectionnés aléatoirement. La méthode de référence sur laquelle se sont basés les chercheurs est la recherche par PCR sur sang, 35% des chiens ont été définis positifs avec cette méthode. 30% des chiens étaient positifs au test d'agglutination, 27% avec la culture bactériologique à partir de sang, 21% avec la culture bactériologique à partir de sperme et près de 34% avec la recherche par PCR sur sperme. Il semblerait alors que la recherche par PCR de *Brucella canis* à partir de sperme soit aussi sensible et spécifique que la recherche par PCR sur sang. Cette étude permet également de conclure qu'un chien infecté peut excréter la bactérie dans le sperme et donc potentiellement la transmettre lors d'un accouplement.

La même équipe de chercheurs a réalisé une étude similaire en s'intéressant cette fois à la recherche du pathogène chez des chiennes (Keid et al. 2007). Les chercheurs ont prélevé 144 chiennes connues pour diverses pathologies de la reproduction et ont réalisé les mêmes analyses en s'appuyant cette fois sur la recherche par PCR de *Brucella canis* à partir d'écouvillons vaginaux et l'utilisation d'une PCR combinée sang/écouvillon vaginal afin de confronter les différents résultats obtenus. Le résultat PCR obtenu à partir de l'écouvillon vaginal a sensiblement donné les mêmes résultats que la PCR sur sang (37% dans les deux cas) mais en étant nettement inférieur aux résultats obtenus à partir de la PCR combinée (50%). L'excrétion de la bactérie dans les sécrétions vaginales d'une chienne infectée semblent donc indiscutables, ce qui

confirme l'hypothèse d'une transmission vénérienne. De plus, la recherche par PCR de la bactérie à partir d'écouvillonnage vaginale semble être une méthode de choix afin de diagnostiquer l'infection.

➤ Transmission par contact direct :

C'est la voie de contamination entre chiens la plus fréquemment retrouvée, sachant que la dose infectante par voie orale est de 2×10^6 bactéries/ml et de 10^4 à 10^5 bactéries/ml par voie conjonctivale (Sykes, Greene 2015). La contamination par contact direct peut se faire à partir de toutes les matières virulentes citées précédemment. Une étude menée en 1979 faisant vivre 5 chiots avec un mâle adulte infecté a montré que seulement un des chiots avait été infecté par contact direct avec l'urine, ce qui suggère une faible transmission via cette matière virulente (Serikawa, Muraguchi 1979). Il est important de rappeler que les chiots peuvent se contaminer lors de l'allaitement par la mère car la bactérie est excrétée dans le lait et pourra ensuite traverser la muqueuse digestive (Wanke 2004).

➤ Transmission par aérosols :

C'est une voie de transmission qui a été découverte plus récemment en 2012 et qui semble jouer un rôle important dans la dissémination de la bactérie notamment au niveau intra-élevage (Sykes, Greene 2015).

➤ Transmission par contact indirect :

Elle peut se faire par l'intermédiaire de matériel ayant été contaminé donc toutes les surfaces d'un chenil en contact avec des animaux infectés (gamelles, sol, couvertures, jouets), mais aussi par du matériel gynécologique vétérinaire (spéculum, matériel d'IA) et du matériel d'endoscopie. Des chiens peuvent également s'infecter en ingérant des produits d'avortement de chiennes infectées (ou de vache dans le cas de *Brucella abortus* pour les chiens de ferme par exemple), lors d'une transfusion sanguine réalisée avec du sang contaminé ou bien lors d'une IA avec de la semence prélevée sur un chien infecté.

1.2.1.4 Pathogénie et signes cliniques observés

1.2.1.4.1 Pathogénie

Brucella canis se caractérise par une bactériémie très longue qui débute une à 3 semaines après la contamination de l'animal et qui se prolonge de 1 à 4 ans (Ecoles nationales vétérinaires françaises 2018). La période d'incubation de la maladie est variable selon les cas et n'a pas pu clairement être définie. Une fois que la bactérie est entrée dans l'organisme à travers les muqueuses conjonctivales ou oropharyngées, elle va être drainée et phagocytée par les cellules blanches dans les nœuds lymphatiques rétropharyngés qui vont constituer un lieu de multiplication primaire. Si la pénétration de *Brucella canis* se fait par voie génitale, le drainage, la phagocytose ainsi que l'étape de multiplication primaire se dérouleront dans les nœuds lymphatiques inguinaux ou iliaques. S'ensuit une bactériémie longue qui va permettre la dissémination de la bactérie par voie hématogène pour parvenir à des sites de multiplication secondaire tels que les cellules endothéliales de la rate, du foie, des ganglions drainant le placenta (d'où une transmission transplacentaire), des cellules de l'épididyme et de la prostate (Carmichael, Kenney 1970). À la suite de cette multiplication secondaire, *Brucella canis* sera excrétée dans la semence, l'urine, le lait et les sécrétions génitales, oculaires, nasales et buccales avant de pouvoir être soit éliminée par le système immunitaire soit demeurée dans les nœuds lymphatiques toute la vie de l'animal.

1.2.1.4.2 Symptômes

Il est important de rappeler que dans la majorité des cas, la brucellose canine reste asymptomatique. Dans les formes cliniques, les symptômes généraux que l'on peut constater chez l'adulte suite à l'infection par *Brucella canis* sont l'abattement, un mauvais état général et plus rarement des épisodes de fièvre. Les symptômes non spécifiques sont des lymphadénites et des hyperplasies folliculaires observées chez la plupart des chiens infectés, mais aussi des hépatites, des dermatites pyogranulomateuses, des méningites ou méningo-encéphalites, des endocardites ou encore des uvéites. Etant également des signes de brucellose canine, il est important

de penser aux troubles articulaires tels que les boiteries, les spondylodiscites chroniques ou même des affections osseuses comme les ostéomyélites vertébrales (Fontbonne, Ponsart 2022). La brucellose canine entraîne également des troubles de la reproduction et des affections génitales ainsi que des maladies graves chez les chiots.

➤ Chez les femelles adultes :

Du fait de la transmission transplacentaire des bactéries, des avortements surviennent sans prodrome et fréquemment entre le 45^{ème} et le 55^{ème} jour de gestation (85% des avortements) avec un pic de fréquence vers le 50^{ème} jour (Carmichael, Kenney 1970). Les fœtus sont expulsés en grande partie autolysés (Figure 5). Lorsque la contamination parvient lors des 20 premiers jours de gestation, l'infection par *Brucella canis* est associée à des résorptions embryonnaires, qui peuvent être confondues avec de l'infécondité.

Lors de la mise-bas, l'infection par *Brucella canis* peut être associée à un part languissant avec expulsion différée des chiots (l'intervalle pouvant être de 1 à 3 jours entre deux expulsions). Les écoulements génitaux post-partum ou abortum peuvent être très abondants, muqueux ou sérohémorragiques, bruns ou verdâtres et peuvent être observés durant six semaines (Sykes, Greene 2015).

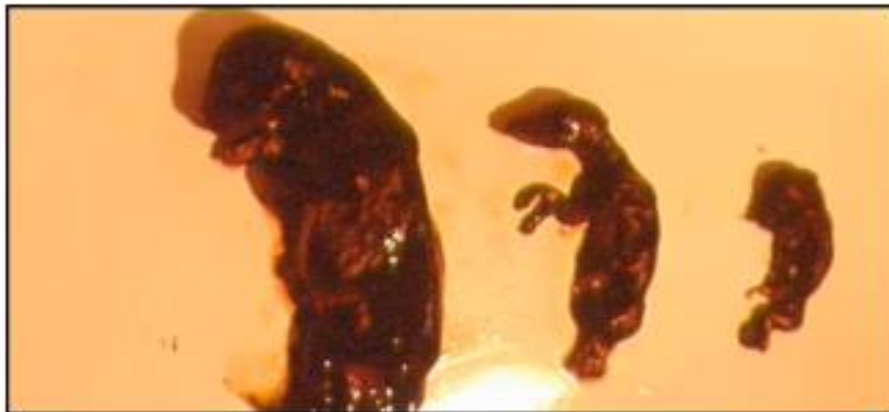


Figure 5 : Fœtus de chiens autolysés issus d'un avortement à *Brucella canis* (ANSES, 2022)

➤ Chez les chiots :

Chez les chiots, les signes d'infection peuvent être l'observation de zone de nécrose au niveau de l'attache placentaire, de phénomènes congestifs de l'ensemble des organes, d'hémorragies ou encore d'œdèmes. L'observation de mortalité néonatale est également fréquente.

➤ Chez les mâles adultes :

Chez les mâles, épидидyme et prostate étant des lieux de multiplication secondaire de la bactérie, l'infection brucellique se traduit par une épидидymite et/ou une prostatite (Egloff et al. 2018). Plus rarement, des cas d'orchite avec nécrose testiculaire (figure 6) ou de dermatite scrotale ulcérateuse ont également été rapportés (Schoeb, Morton 1978). Des anomalies du spermogramme peuvent être observées chez le chien infecté telles qu'une leucocytospermie, une tératospermie ainsi que des anomalies d'agglutination du sperme (ANSES, 2022).



Figure 6 : Nécrose testiculaire associée à une infection à *Brucella canis* (ANSES, 2022)

1.2.1.5 Diagnostic de la maladie et dépistage du portage

1.2.1.5.1 Diagnostic clinique et épidémiologique

Le diagnostic clinique concernant un chien de particulier reste difficile voire impossible de par l'irrégularité et le manque de spécificité des manifestations cliniques. A l'échelle d'un élevage, la combinaison des observations cliniques (troubles de la reproduction, avortement, mortinatalité, orchite...) permet plus facilement de s'orienter vers une suspicion de brucellose canine.

1.2.1.5.2 Diagnostic direct

La mise en évidence de *Brucella canis* ou de son ADN peut être réalisée par culture bactériologique. Il s'agit de la méthode de référence, qui permet en plus de l'identification de réaliser le génotypage de la souche ce qui peut être intéressant sur le plan épidémiologique. En revanche le résultat n'est obtenu qu'après un délai de 10 jours et avec une sensibilité assez faible : *Brucella canis* n'est identifiée que dans 10% des cas d'animaux réellement infectés (Fontbonne, Ponsart 2022). Cette technique elle est donc peu utilisée dans la pratique courante. La PCR est une méthode qui est plus régulièrement employée mais elle ne permet pas l'identification précise de l'espèce de *Brucella* sp et il n'existe pas de protocoles standardisés à ce jour. De plus, le seuil de détection de l'ADN bactérien nécessite une concentration bactérienne minimum de 10^2 bactéries/ml. Plus récemment, une méthode d'identification par spectrométrie de masse (appelé MALDI-TOF, *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight*), a permis d'identifier des bactéries du genre *Brucella* sp mais le répertoire employé n'est souvent pas assez spécifique pour les espèces à polysaccharides rugueux et des identifications croisées liés à des bactéries du genre *Ochrobactrum* sont fréquemment observées (Sykes, Greene 2015b).

Concernant les prélèvements nécessaires à la mise en œuvre de ces méthodes de diagnostic direct, il peut s'agir d'écouvillons vaginaux (suite à un avortement, de la mortinatalité ou lors des chaleurs), de sang total sur tube citrate (pas d'EDTA ou d'héparinate en raison d'un risque d'inhibition), de produits d'avortements ou d'organes de chiots mort-nés et même d'organes génitaux lors d'une castration. Dans

certains cas, on peut également s'appuyer sur des prélèvements d'urine, de semence ou de lait. Il est important de noter que c'est la multiplicité des prélèvements qui permet d'augmenter la sensibilité du diagnostic. Ces prélèvements sont à congeler dès que possible si l'envoi n'est pas instantané et ce dernier doit être fait dans un triple emballage réglementaire UN3373.

En résumé les méthodes de diagnostic direct peuvent être utiles dans le cadre d'une confirmation d'infection, d'un génotypage ou de la surveillance épidémiologiques des différentes souches mais elles restent des méthodes peu sensibles et obtenir un résultat négatif ne signifiera pas que l'animal est indemne.

1.2.1.5.3 Diagnostic sérologique

La séroconversion débute généralement peu de temps après la bactériémie mais des titres significatifs d'anticorps peuvent n'être obtenus que 3 à 4 semaines plus tard, soit 4 à 6 semaines post-infection (Sykes, Greene 2015). Les chiens restent généralement séropositifs plusieurs mois après la fin de la bactériémie avant de redevenir négatifs. La détection de ces anticorps va nécessiter l'emploi d'un antigène spécial préparé à partir d'une bactérie appartenant au genre *Brucella sp* à polysaccharide rugueux (*Brucella canis* ou *ovis*) (Wanke 2004).

Plusieurs méthodes sont utilisables, notamment des tests d'agglutination sur lame comme le RSAT (test d'agglutination rapide sur lame) très utilisé en Europe mais présentant des problèmes de spécificité qui rendent parfois difficile l'interprétation des résultats positifs (Wanke 2004). Des tests s'appuyant sur des techniques immunochromatographiques (comme le Test immunochromatographique pour la détection semi quantitative de l'anticorps de *Brucella canis* dans le sang de chien Kitvia ; Labarthe-Inard ; France) sont de plus en plus utilisés et leur utilisation a montré une sensibilité de 93% et une spécificité de 100% constituant un outil pratique et utile pour le vétérinaire en vue du dépistage des animaux (Fontbonne, Ponsart 2022). D'autres tests sérologiques s'appuient sur des méthodes ELISA enzymatique mais aussi sur des méthodes de diffusion sur gel d'Agar ou encore de test d'agglutination en tube (Wanke 2004) (Tableau 4).

Tableau 4 : Les tests sérologiques pour la détection de *Brucella canis* et leur spécificité (Wanke 2004)

Type de test sérologique	Délai avant de pouvoir obtenir un résultat positif chez un animal infecté	Particularités du test
Test d'agglutination sur lame	8 à 12 semaines post-infection et jusqu'à 3 mois après la disparition de la bactériémie	Résultats très sensibles et faussement positifs courants. Peu de résultats faussement négatifs (1 %) ; facile et rapide
Test d'agglutination en tube	10 à 12 semaines post-infection et jusqu'à 3 mois après la disparition de la bactériémie	Semi-quantitatif : des résultats faussement positifs sont possibles
Diffusion en gel d'Agar	14 semaines post-infection et jusqu'à 4 mois après la disparition de la bactériémie	La procédure de test est complexe : plus spécifique que l'agglutination sur lame
ELISA immunoenzymatique	Délai inconnu (considéré comme étant similaire à celui du test d'agglutination en tube)	Très spécifique ; moins sensible que l'agglutination en tube ; disponibilité limitée

Pour des réaliser des tests sérologiques, il est important de réaliser le prélèvement de sang sur tube sec, de l'envoyer à température ambiante ou de congeler le sérum si l'analyse est différée. En revanche, le sang entier ne doit pas être mis à 4°C car la réfrigération peut entraîner des problèmes d'hémolyse pouvant ensuite interférer avec le résultat des tests (Fontbonne, Ponsart 2022).

Les méthodes sérologiques vont donc avoir un rôle important à jouer dans le dépistage et le suivi des animaux, présentant l'avantage d'être peu coûteuses, de souvent être plus facilement réalisables et de permettre de suivre l'évolution dans le temps en étant répétées toutes les 4 à 6 semaines (Tableau 5). Néanmoins il ne faut pas oublier la possibilité d'obtenir un résultat faussement positif même si la spécificité de ces tests est en perpétuelle amélioration. De plus, il est important de réaliser une sérologie au bon moment soit après la période d'incubation et avant la chute du taux d'Ac d'un animal infecté de façon plus ancienne (Wanke 2004).

Tableau 5 : Démarche diagnostique lors d'une suspicion de brucellose canine

Situation	Dépistage sérologique	Prélèvement pour diagnostic direct	Suite à donner
Chien avec symptômes évocateurs de brucellose	Oui (test <i>Brucella canis</i> + ELISA si risque infection autre <i>Brucella sp</i>)	Oui (choix du prélèvement selon les lésions et en fonction des symptômes)	Répéter les prélèvements pour isoler la bactérie → diagnostic de certitude
Chien asymptomatique	Oui	Non	Si (+) → prélèvement pour diagnostic direct (sang total, écouvillons, urine, semence)

ELISA : technique d'immunoabsorption par enzyme liée

1.2.1.6 Traitement

A l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de traitement consensuel de la brucellose canine dans la littérature scientifique même si de nombreux essais ont déjà été faits. Plusieurs protocoles d'antibiothérapie reviennent néanmoins tels que la mise en place d'une bi-antibiothérapie à base de tétracyclines comme la doxycycline à une posologie de 30mg/kg per os BID (2 fois par jour) pendant 4 à 5 semaines, associée à des aminosides comme la gentamicine à 20 mg/kg IM SID (une fois par jour) durant la première et la dernière semaine de traitement (Sykes, Greene 2015). Une étude plus récente réalisée en 2018 a obtenu des guérisons cliniques sur 3 chiens infectés et une conversion en séronégativité après une médiane de 96 semaines en utilisant de la doxycycline à 10mg/kg pendant 2 mois et de la gentamicine à 5mg/kg tous les 3 jours (Cosford 2018), mais vient aussi se poser la question de la toxicité rénale induite par la gentamicine sur son utilisation au long terme. Une tri-antibiothérapie avec l'ajout de rifampicine a également permis de traiter la brucellose canine chez 3 chiens infectés (Cosford 2018). Suite à la réalisation du traitement, un retestage des animaux est fortement recommandé à un et trois mois après la fin du traitement afin de constater

une guérison clinique ainsi qu'une séronégativité (Fontbonne, Ponsart 2022). Malgré la mise en place d'un traitement, il est important d'informer le propriétaire sur le fait qu'il ne garantit pas la guérison et que des échecs thérapeutiques sont constatés. A ce jour, très peu de données existent sur la mise en place de ces traitements et les résultats obtenus chez les vétérinaires praticiens.

Dans le cas où une infection à *Brucella canis* est confirmée au sein d'un élevage, des mesures vont devoir être rapidement mises en place afin d'éviter une dissémination rapide au sein de celui-ci. Il va s'agir très rapidement de dépister, identifier et isoler tous les animaux séropositifs et surtout d'interrompre les saillies pendant une période d'assainissement d'au moins 6 mois. Deux possibilités peuvent ensuite être envisagées pour les animaux infectés, chacune présentant des avantages et des limites décrites dans le tableau 6. La stérilisation permet de réduire l'excrétion et d'éviter les transmissions vénériennes mais ne permet pas d'éviter la contamination des autres animaux par l'intermédiaire des autres matières virulentes excrétées par l'animal, comme les produits d'avortements, l'urine ou encore le lait.

Tableau 6 : Mesures de maîtrise mises en place dans un élevage touché par la brucellose canine – Avantages et limites

Mesures	Avantages	Limites
Euthanasie des animaux infectés	Pas de risque de transmission et d'utilisation d'antibiotique non efficace	Problèmes éthiques et affectifs
Stérilisation et traitement antibiotique	Diminution des symptômes et réduction de l'excrétion (temporairement)	Risque de rechute clinique, de réexcrétion et de transmission Toxicité utilisation d'antibiotique longue durée (gentamicine++) et suivi sérologique à vie (1 à 2 fois/an) Si l'excrétion persiste : isolement à vie des autres chiens

1.2.1.7 Prévention

Etant donné l'absence de vaccin contre la brucellose canine, la prophylaxie est uniquement sanitaire. Elle est principalement fondée sur le contrôle sérologique régulier des animaux dans les élevages. Des recommandations existent telles que le contrôle sérologique des animaux reproducteurs notamment les mâles environ 2 fois par an, ainsi que tout autre animal ayant des symptômes évocateurs ou présentant des troubles de la reproduction. Dès l'arrivée d'un nouvel animal, un examen sérologique sera réalisé puis renouvelé 6 semaines plus tard ; cet animal restera en quarantaine pendant au moins 6 semaines (Fontbonne, Ponsart 2022). Un chenal peut être considéré indemne lorsque trois épreuves sérologiques à intervalle d'un mois sur tous les animaux sont négatives (Ecoles nationales vétérinaires françaises 2018). De plus pour faciliter la démarche diagnostique mise en place par le vétérinaire lors d'une suspicion de brucellose, il est important de s'assurer au préalable que le suivi des chaleurs ainsi que le moment de mise à la saillie font l'objet d'une surveillance attentive de la part de l'éleveur car cela permettra par la suite d'évaluer plus efficacement les troubles réels de reproduction engendrés par la maladie et leur fréquence. Enfin, rendre obligatoire la mise en place de diagnostic de gestation précoce (21-25 jours post ovulation) au sein des élevages permettrait de mieux évaluer le nombre de résorption embryonnaire ou avortement afin de plus facilement suspecter la présence de *Brucella canis*.

1.2.2. LES AGENTS DE LA MYCOPLASMOSE VAGINALE

Plus communément appelées «mycoplasmes urogénitaux», ces bactéries appartenant aux Mollicutes ont été découvertes il y a plus de 40 ans. Elles appartiennent notamment à la flore commensale des muqueuses digestives, respiratoires et surtout urogénitales de plusieurs espèces et notamment de l'espèce canine (Baba et al. 1983). Ce sont des bactéries pathogènes opportunistes qui à la faveur de plusieurs conditions favorables, vont se multiplier et sont suspectées d'entraîner des troubles de la reproduction comme de l'infertilité, des avortements et d'autres affections génitales chez le mâle et la femelle. Malgré de nombreuses études menées sur le sujet, l'implication des mycoplasmes dans l'apparition de ces troubles n'a encore jamais été prouvée.

1.2.2.1 Nature et description des agents

A l'heure actuelle 13 espèces de mycoplasmes ont été identifiées dans la flore vaginale d'une chienne saine dont les plus fréquent étant *Mycoplasma canis*, *Mycoplasma cynos*, *Mycoplasma edwardii*, *Mycoplasma molare* et *Mycoplasma spumans*. Nous allons nous intéresser plus particulièrement à *Mycoplasma canis*, une bactérie appartenant au genre *Mycoplasma* qui est l'espèce de mycoplasme la plus fréquemment identifiée dans le tractus uro-génital des chiennes saines (les bactéries du genre *Ureaplasma* étant plutôt retrouvées chez les chiens mâles) (Maksimović et al. 2018).

Mycoplasma canis appartient à l'ordre des Mycoplasmatales et plus précisément à la famille des Mycoplasmataceae. Elle a été identifiée dans la flore vaginale d'une chienne pour la première fois en 1981 (Doig et al. 1981). Il s'agit d'une bactérie anaérobie facultative de petite taille (0,3 µm), coccoïde, avec une température optimale de croissance de 36°C, caractérisée par l'absence de paroi rigide, sa membrane plasmique trilaminaire et son caractère intracellulaire. Possédant un des génomes bactériens les plus petits, *Mycoplasma canis* possède une capacité de biosynthèse assez limitée, ce qui en fait une bactérie très dépendante de son environnement et explique les conditions de culture très exigeantes nécessaires à sa

croissance en laboratoire. Du fait de son absence de paroi, cette bactérie est fragile dans le milieu extérieur, sensible à la plupart des détergents et solvants organiques mais elle peut tout de même survivre plusieurs jours à 4°C et jusqu'à plusieurs mois à -20°C. Plusieurs souches de *Mycoplasma canis* ont pu être isolées et deux ont été plus particulièrement décrites comme étant pathogènes : il s'agit des souches UF31 et UF33 (Michaels et al. 2016).

1.2.2.2 Fréquence du portage et aire de répartition

Mycoplasma canis étant une bactérie commensale des muqueuses uro-génitales mais aussi du haut appareil respiratoire, on la retrouve donc chez un très grand nombre de chiens. Plusieurs études se sont intéressées au portage de *Mycoplasma canis* dans la flore vaginale de chiennes. Selon les techniques d'analyse, le portage pourrait varier de 16% à 88% (Chalker 2005). Peu d'informations existent à ce jour sur la prévalence et la répartition des mycoplasmoses génitales chez l'espèce canine.

1.2.2.3 Les caractéristiques de la transmission

1.2.2.3.1 Espèces cibles

Mycoplasma canis est une bactérie ayant une affinité importante pour l'organisme du chien. Cependant elle a déjà été identifiée chez l'espèce bovine (Nicholas et al. 1995) et plus récemment chez un humain suite à une morsure de chien (Klein et al. 2018).

1.2.2.3.2 Modes de transmission

A ce jour, les modalités de transmission de *Mycoplasma canis* n'ont pas encore été démontrées mais des observations expérimentales et épidémiologiques permettent de fortement suggérer l'existence de plusieurs voies de transmission et notamment d'une transmission vénérienne. Cette transmission semble être active et efficace, en effet sur un même élevage les animaux vont régulièrement présenter les mêmes types de mycoplasmes (Mimouni 1996).

➤ Transmission transplacentaire :

A la différence des espèces humaine et bovine, la transmission verticale des mycoplasmes chez la chienne gestante est encore à démontrer. Elle est suggérée suite à des études réalisées en médecine humaine sur des espèces de bactéries proches comme *M. hominis*, *M. genitalium* ou *M. fermentans*, impliqués dans des phénomènes d'avortements ou de naissances prématurées (Taylor-Robinson, Lamont 2011). En 2019, une équipe de chercheur est tout de même parvenu à mettre en évidence la présence de *Mycoplasma haemocanis* par PCR chez un chiot naissant sur une portée de 5 chiots issue d'une chienne infectée par cette même bactérie, proche de *Mycoplasma canis* (Lashnits et al. 2019). Une observation qui suggère une transmission transplacentaire de *Mycoplasma haemocanis* et qui serait intéressant d'étudier spécifiquement pour *Mycoplasma canis*.

➤ Transmission vénérienne :

Etant donné le tropisme des mycoplasmes pour les muqueuses génitales et pour les cellules reproductives (spermatozoïdes, ovocytes) et le fait que ces bactéries disposent de capacité d'attachement et d'invasion d'une cellule hôte, il semble fortement probable que les mycoplasmes puissent être transmis lors de l'accouplement. Même si cette voie de transmission n'est pas démontrée expérimentalement, elle est citée à plusieurs reprises dans la littérature scientifique (Mimouni 1996; Dumon, Mimouni 2005; Haggerty 2008).

Lors d'une étude menée en 1977, des chercheurs ont inoculé la bactérie par voie intratesticulaire à 4 Beagle âgés de 1 à 1,5 ans. Chez deux d'entre eux, des symptômes sont apparus 23 à 29 jours post-inoculation tels qu'une augmentation de la taille et de la consistance du scrotum, une douleur modérée ainsi qu'un œdème de bas grade autour du point d'inoculation. Un isolement bactérien de *Mycoplasma canis* a été obtenu à partir du sperme de deux des chiens et des défauts de motilité et de conformation des spermatozoïdes ont été constatés chez les 4 chiens (Laber, Holzmann 1977a). Des observations qui montrent l'excrétion de la bactérie dans le

sperme et donc suggèrent la possibilité d'une transmission du mâle à la femelle lors de l'accouplement.

En 1979, la même équipe de chercheurs a inoculé *Mycoplasma canis* à 12 femelles Beagle au sein de leur corne utérine gauche par laparotomie (Holzmann et al. 1979). Les chercheurs ont ensuite réalisé des isolements bactériens à partir d'écouvillonnages vaginaux chez chacune des chiennes afin de constater une possible excrétion de la bactérie par voie vaginale ainsi que des tests sérologiques d'agglutination sur lame. Chaque test d'agglutination s'est avéré négatif et la culture bactériologique de *Mycoplasma canis* a été possible à partir des écouvillons vaginaux de 5 des chiennes. Des vaginites, métrites, salpingites et réactions glandulokystique ont été observées sur ces mêmes 5 chiennes, suggérant une pathogénicité liée à la présence de la bactérie dans les voies génitales. En revanche, la constatation de l'excrétion de la bactérie par voie vaginale est peu interprétable étant donné que *Mycoplasma canis* appartient naturellement à la flore vaginale. Cependant, une transmission de la bactérie au chien mâle lors de l'accouplement reste tout à fait possible.

➤ Transmission directe oro-nasale :

Comme les chiens vont présenter les mêmes types de mycoplasmes au niveau des muqueuses génitales et respiratoires, il apparaît comme fortement probable que ces germes soient également transmissibles par contact direct oro-nasal ou par l'intermédiaire d'aérosols (Gillick 1995). De plus, malgré le peu d'exploration des infections néonatales du chiot dues aux mycoplasmes, il semble logique de supposer que le chiot puisse développer une mycoplasmosé néonatale suite à une contamination oropharyngée durant la mise-bas, de la même façon que chez le nouveau-né. Des prélèvements gastriques et pharyngés peuvent être indiqués pour confirmer une contamination par cette voie même s'ils peuvent s'avérer coûteux à l'échelle d'un élevage et que la contamination peut aussi provenir d'une transmission verticale.

Etant donné la fragilité des mycoplasmes dans le milieu extérieur, l'existence d'une transmission indirecte semble très peu probable.

1.2.2.3.3 Sensibilité et facteurs de risque

Du fait de l'interaction de molécules chimiques libérées localement, la phase lutéale de la chienne semble favoriser la multiplication de pathogènes opportunistes dans la flore vaginale (Maksimović et al. 2012). Cette période semble donc être plus propice au développement et à la croissance de *Mycoplasma canis* au sein de la flore vaginale. De plus, une importante densité d'animaux au sein d'un élevage et l'absence de procédures de nettoyage et de désinfection régulières semblent être des facteurs favorisant la multiplication et la dissémination de pathogènes opportunistes telle que *Mycoplasma canis* (Mimouni 1996).

1.2.2.4 Pathogénie et signes cliniques observés

1.2.2.4.1 Les mécanismes de pathogénicité

Les mécanismes de pathogénicité propre à *Mycoplasma canis* n'ont pas encore été clairement décrits mais on suspecte qu'ils soient fortement similaires à ceux observés chez d'autres espèces de mycoplasmes.

➤ A l'échelle cellulaire :

Les mycoplasmes ayant une capacité de biosynthèse limitée, ils vont réaliser une captation de substrats importante, en arginine notamment et ce au détriment de la cellule hôte, ce qui va entraîner des dysfonctionnements métaboliques cellulaires et altérer les mécanismes de division ou encore de transport des lipides. Les mycoplasmes possèdent également une concentration importante en adhésines et en protéines membranaires jouant un rôle dans l'attachement aux cellules cibles. De plus, l'invasion cellulaire est permise par certaines souches de mycoplasmes ce qui leur permet d'échapper à l'action de certains antibiotiques. Enfin, certains mycoplasmes possèdent une faible capacité de synthèse toxique mais leur effet cytopathique direct est rarement constaté (Rottem 2003).

➤ Impact de ces mécanismes sur l'infertilité :

Les mycoplasmes sont considérés comme étant souvent à l'origine d'un environnement inflammatoire important avec des infiltrations lymphocytaires des épithéliums génitaux, un environnement néfaste pour les spermatozoïdes qui sont assez sensibles au stress oxydatif. De plus, la capacité d'adhésion des mycoplasmes aux spermatozoïdes semble être à l'origine d'une diminution de la motilité de ceux-ci, de la transmission sexuelle des bactéries mais aussi à l'origine d'une production d'anticorps (Wallach et al. 1985 ; Ljubin-Sternak et al. 2014). Plus spécifiquement, la capacité des mycoplasmes à se fixer sur des récepteurs sulfoglycolipidiques qui ont un rôle dans la reconnaissance spermatozoïde-ovocyte semble diminuer les possibilités de fécondation et par conséquent la fertilité des chiennes (Lingwood et al. 1990).

1.2.2.4.2 Une pathogénicité encore à démontrer

Aujourd'hui encore, la pathogénicité des mycoplasmes génitaux est sujet à débats. Plusieurs études ont essayé de démontrer cette pathogénicité en mettant en relation des troubles de la fertilité chez des animaux et l'analyse du portage vis-à-vis de *Mycoplasma canis* (Laber, Holzmann 1977 ; Holzmann 1979).

Une étude menée en 1981 a recherché la présence de *Mycoplasma canis* chez près de 136 chiens mâles et femelles, sains ou ayant des antécédents de troubles de la reproduction (stérilité, infertilité ...) par l'intermédiaire d'isolements bactériologiques réalisés à partir d'écouvillons préputiaux, vaginaux et de prélèvements de sperme (Doig et al. 1981). Des mycoplasmes ont été récupérés à partir de 88 % des écouvillons vaginaux, 85 % des écouvillons préputiaux et 72 % des échantillons de sperme. Les taux d'isolement étaient légèrement plus élevés chez les animaux stériles ou présentant des signes de maladie génitale, mais les différences par rapport à ceux qui étaient fertiles ou cliniquement normaux n'étaient statistiquement significatives que chez le mâle. Les isolements de sperme, bien que non significativement plus élevés chez les mâles infertiles, présentaient une motilité inférieure à la normale ainsi qu'un faible nombre de spermatozoïdes et / ou un pourcentage élevé d'anomalies de la pièce

médiane et de la queue. Des observations permettant difficilement de conclure sur l'existence d'une pathogénicité liée à la seule présence de *Mycoplasma canis*. Dans la mesure où les mycoplasmes sont présents chez une forte proportion d'animaux sains, la pathogénicité pourrait plutôt être liée à la présence de certaines espèces ou souches de germes ou bien à une trop forte concentration de certaines souches ou espèces de mycoplasmes.

Des chercheurs ont aussi tenté d'établir des seuils de concentration en mycoplasme en fonction de l'apparition de pathologie de la reproduction suite à des écouvillonnages vaginaux de chienne. Les symptômes seraient absents pour des concentrations inférieures à 10^4 ufc (unité formant colonie) / ml, variables entre 10^4 et 10^6 ufc / ml et présents pour des concentrations dépassant les 10^6 ufc / ml (Mimouni 1996). A noter que le CERREC (centre d'étude et recherche en reproduction et élevages des carnivores) de Lyon recherche systématiquement *Mycoplasma canis* lors du suivi des chaleurs de chiennes ayant des antécédents de troubles de la reproduction.

D'autres chercheurs s'interrogent sur les résultats de ces études et soutiennent que le postulat de Koch n'a pas été respecté pour démontrer cette pathogénicité des mycoplasmes au cours des infections expérimentales. Des travaux scientifiques s'intéressent aussi aux phénomènes de co-infection afin d'étudier les interactions de plusieurs germes lors de ces infections uro-génitales (Janowski et al. 2008). Le concept actuel serait que les mycoplasmes soient naturellement présents dans le vagin et que leur prolifération ne serait pas forcément pathologique par elle-même mais elle traduirait une « dysbiose vaginale » dans laquelle se trouverait des éléments pathogènes responsables d'affections génitales.

1.2.2.5 Symptômes

De nombreux animaux étant porteurs sains, la mycoplasmosse est dans la plupart des cas asymptomatique. Lorsque l'on a constaté l'apparition de forme clinique, plusieurs symptômes ont été associés.

➤ Chez les femelles :

Ont été associées des infections des voies génitales telles que des vulvovaginites avec écoulements vulvaires (Doig et al. 1981 ; Johnson 1991), des endométrites, des salpingites ou encore des phénomènes de fibrose et de réaction glandulo-kystique. *Mycoplasma canis* a également été citée lors de l'apparition de pyomètre (Johnston et al. 2001). Des troubles de la fertilité sont aussi imputés aux mycoplasmes vaginaux, tels que de faibles taux de conception, des avortements, la mortalité embryonnaire précoce et la résorption embryonnaire et fœtale (Mimouni 1996). Le rôle de *Mycoplasma canis* lors d'infection du tractus urinaire a aussi été étudié, la bactérie a été isolé sur culture pure dans quelques cas et notamment pour des cas de chiennes réfractaires aux traitements antibiotiques (L'Abée-Lund et al. 2003).

➤ Chez les mâles :

Des orchites et des épидидymites sont suspectées comme ayant pour origine *Mycoplasma canis* ainsi que des troubles de la fertilité avec des modifications de la structure et de la motilité des spermatozoïdes (Laber, Holzmann 1977).

1.2.2.6 Diagnostic de la maladie et dépistage du portage

La mycoplasmosse peut être suspectée en élevage lors de troubles de la fertilité semblant être contagieux. Le diagnostic clinique va essentiellement être direct car la réalisation de sérologie va s'avérer être inutile. En effet, *Mycoplasma canis* étant une bactérie commensale de la flore vaginale de la chienne, une réponse en anticorps peut être présente même sur une chienne saine. De plus il s'agit souvent d'infections très localisées peu ou pas associées à la présence d'anticorps sanguins. Enfin, étant donné l'absence d'anticorps « anti-mycoplasmes », il sera nécessaire de choisir spécifiquement quelle espèce de mycoplasme rechercher par sérologie.

1.2.2.6.1 La méthode de prélèvement

Pour les femelles, le diagnostic s'appuie régulièrement sur un prélèvement facile et peu invasif qu'est l'écouvillonnage vaginal. Cette technique nécessite au préalable un

lavage et une désinfection de la vulve ainsi que l'utilisation d'un spéculum ou d'un protège écouvillon pour éviter les contaminations par des germes vaginaux. S'il s'agit d'une culture bactériologique, deux prélèvements sont nécessaires : un pour la réalisation d'une bactériologie classique et l'autre pour celle spécifique de *Mycoplasma canis* (Savatier 2019). Il est pertinent de réaliser ces prélèvements en pro-œstrus ou lors de l'œstrus afin d'intervenir autour du moment de l'insémination s'il y a contamination. Chez les mâles, des prélèvements en vue de spermocultures avec séparation des fractions spermatiques et prostatiques sont réalisables. D'autres types de prélèvements sont utilisables tels que des lavages utérins, des biopsies de l'utérus, des oviductes ou encore de produits d'avortements (Savatier 2019).

1.2.2.6.2 Les différentes méthodes directes

La technique la plus répandue pour l'isolement et l'identification des mycoplasmes reste la culture bactériologique (Savatier 2019). Elle peut être « classique », où plusieurs bactéries peuvent être isolées sans sélection de milieu de culture spécifique, ce qui nécessitera une conservation des prélèvements entre 2 et 8°C et un envoi dans les deux jours. La culture bactériologique spécifique pour la recherche de mycoplasmes nécessite un envoi dans les 24h avec un kit d'envoi spécifique fourni par le laboratoire, l'écouvillon étant alors conservé dans un milieu non humide et réfrigéré. La probabilité d'isolement des mycoplasmes va être plus élevée en réalisant une culture en bouillon avant l'ensemencement en gélose (Whitford et al. 1994). En effet, cela va permettre de réaliser des dilutions afin de titrer la concentration bactérienne. S'ensuit une incubation à 36°C dans une atmosphère à 5-10% de CO₂. *Mycoplasma canis* peut alors être isolée et observée au microscope en 48-72h (Figure 7), mais d'autres mycoplasmes ne peuvent pas être isolés avant 10 jours, ce qui constitue un délai de résultat très long (Savatier 2019).

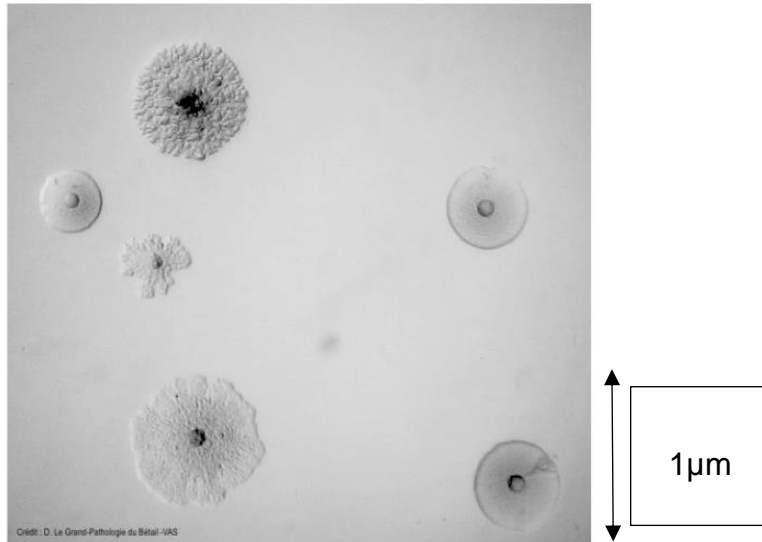


Figure 7 : Observation microscopique de colonies de mycoplasmes (d'après D. Le Grand, UMR Mycoplasmoses des Ruminants, 2017)

L'identification des mycoplasmes en culture pure peut se faire par des méthodes biochimiques qui sont souvent longues et complexes (Whitford et al. 1994). Elles s'appuient sur l'activité des bactéries vis-à-vis de différents substrats notamment la fermentation du glucose et l'hydrolyse de l'arginine pour les bactéries du genre *Mycoplasma*. Elle peut aussi se faire par l'intermédiaire de méthodes indirectes (ELISA, inhibition de croissance / métabolique,) mais qui sont beaucoup moins utilisées en pratique. La recherche par PCR est peu répandue dans le cadre d'un diagnostic direct de mycoplasmoses : elle permet d'obtenir un résultat uniquement qualitatif et sur un mycoplasme préalablement isolé, ce qui représente peu d'intérêt car un résultat positif serait normal pour une bactérie commensale de la flore. Savatier (2019) a tenté de mettre en place une technique de qPCR (quantitative) afin d'évaluer la concentration en mycoplasmes présents. Malheureusement, le manque de spécificité des amorces d'ADN utilisées n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Les méthodes de diagnostic de mycoplasmoses canines doivent encore être perfectionnées pour un diagnostic plus efficace et plus rapide.

1.2.2.7 Traitement

1.2.2.7.1 Abord du traitement

L'abord du traitement de la mycoplasmosse canine peut présenter autant de complexité que son diagnostic. Les mycoplasmes semblant être rarement les seuls pathogènes incriminés dans des affections du tractus uro-génital, il va être primordial pour le vétérinaire d'être rigoureux dans le choix et la durée du traitement antibiotique afin de soigner l'animal. Plusieurs études ayant isolé *Mycoplasma canis* sur des chiennes réfractaires à des traitements antibiotiques sont parvenues à une guérison en ayant modifié le traitement initial (Nicolson et al. 1998 ; Chernova et al. 2016). Ce qui pose la question de l'efficacité de l'antibiothérapie non ciblée sur les mycoplasmes et celle d'une sélection des mycoplasmes opportunistes qui remplaceraient les germes éliminés par un premier traitement. Une étude va dans le sens de la deuxième possibilité lors de laquelle les chercheurs ont constaté la prolifération de mycoplasmes et d'*Escherichia coli* suite à un traitement à l'ampicilline et au triméthoprime-sulfaméthoxazole (Ström, Linde-Forsberg 1993).

1.2.2.7.2 Les phénomènes de résistance

Il est donc nécessaire de mettre en place une antibiothérapie très ciblée d'autant plus que les mycoplasmes sont résistants à plusieurs classes d'antibiotiques. C'est le cas pour les β -lactamines et les polypeptides qui inhibent en temps normal la synthèse de la paroi (absente chez les mycoplasmes), mais aussi du triméthoprime et des sulfamides qui interfèrent avec le métabolisme de l'acide folique alors que les mycoplasmes peuvent le synthétiser simplement (Mimouni 1996 ; Chernov et al. 2018). Les mycoplasmes sont également résistants à la rifampicine et à certaines quinolones par modification de leur ARN (acide ribonucléique) polymérase (Waites 2013). Selon Groppetti et al (2012), les résistances aux antibiotiques de plusieurs germes de la flore vaginale et notamment d'*Escherichia coli* lors du pro-œstrus chez la chienne semblent être nombreuses (Figure 8). Dans ce contexte, la réalisation d'un antibiogramme avant traitement serait pertinente mais les conditions de cultures des mycoplasmes étant trop complexes, l'antibiogramme ne peut être réalisé en routine. Des tests permettant

de déterminer de la CMI (concentration minimale inhibitrice) de différents germes de la flore vis-à-vis de plusieurs antibiotiques ont été mis en place mais peu de recommandations et de standardisations existent malgré cela, ce qui rend les résultats difficilement interprétables.

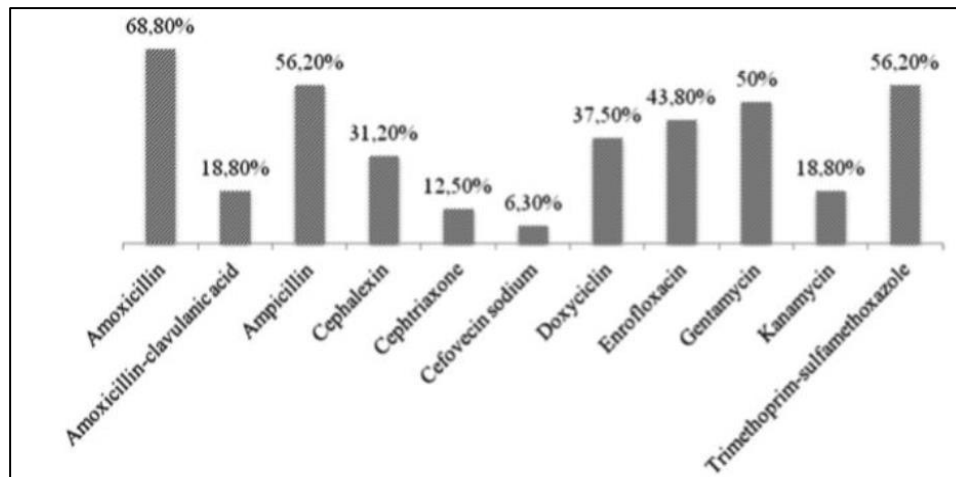


Figure 8 : Pourcentage de résistance d'*Escherichia coli* vaginaux chez la chienne vis-à-vis différents antibiotiques (d'après Groppetti et al. 2012)

1.2.2.7.3 Les recommandations

Les recommandations actuelles pour le traitement de la mycoplasmoses sont l'utilisation des macrolides et apparentés (lincosamides et pleuromutilines), des tétracyclines et des fluoroquinolones (avec réalisation préalable d'un antibiogramme ayant prouvé la résistance à d'autres classes d'antibiotiques), ces dernières étant plutôt à utiliser dans le cas d'individus immunodéprimés et d'infections génitales sévères (Taylor-Robinson 1997 ; Johnson 1991 ; Chernov 2018). D'autres molécules antibiotiques bactériostatiques comme la peptide déformylase, étudiée dans le traitement de la mycoplasmoses uro-génitale humaine, pourraient voir le jour en médecine vétérinaire. La durée du traitement est peu documentée mais lors d'une infection uro-génitale il est important de ne pas dépasser plus de 3 semaines de traitement pour éviter la promotion des mycoplasmes au sein de la flore (AFVAC 2022). Il est aussi important de juger la balance bénéfique / risque quant à la mise en place d'un traitement qui pourrait perturber davantage la flore. Le consensus serait de traiter lorsque l'on observe des signes cliniques (vaginite, endométrite, infertilité) ainsi qu'une culture abondante en mycoplasmes avec des concentrations supérieures à 10^4

ufc / ml (Groppetti et al. 2012) mais en pratique à l'heure actuelle, il n'existe pas de laboratoire permettant la recherche et l'analyse quantitative des mycoplasmes.

1.2.2.8 Prévention

N'existant aucun vaccin, la prévention des mycoplasmoses doit passer par l'information et la sensibilisation régulière des éleveurs par les vétérinaires quant à la surveillance active des troubles de la reproduction et des problèmes de fertilité au sein de l'élevage afin de repérer le plus rapidement les signes de dysbiose vaginale et d'éviter la dissémination rapide de pathogènes opportunistes telle que *Mycoplasma canis*. Respecter des bonnes pratiques d'hygiène en élevage et limiter la densité d'animaux constituent également des mesures de lutte efficace. En pratique, la phase lutéale représentant une période de sensibilité accrue au développement de mycoplasmes, certains éleveurs n'hésitent pas à réaliser seuls des traitements antibiotiques à base de josacine dès le début des chaleurs et jusqu'à 1 mois post-partum afin de limiter le risque d'échecs de gestation et de mortalité néonatale (AFVAC 2022). Il faut identifier là un risque majeur à entretenir les éleveurs dans la certitude que les mycoplasmes sont pathogènes, le rôle du vétérinaire sera alors d'alerter plutôt sur les signes d'une dysbiose vaginale et de sensibiliser les éleveurs sur l'amélioration constante de l'hygiène, la réduction du stress et surtout la dangerosité de l'utilisation d'antibiotiques sans indications.

Concernant l'espèce féline, une seule étude menée en 1972 s'est intéressée aux mycoplasmes présents au sein de la flore vaginale. Suite à ce travail, les chercheurs ont pu mettre en évidence par isolement puis culture bactériologique à partir d'écouvillons vaginaux prélevés sur 32 chattes, l'existence de 45 espèces différentes de mycoplasmes dont la plus fréquemment isolée était *Mycoplasma laidlawii*. Mais aucune de ces espèces n'a été identifiée comme pouvant être à l'origine de trouble de la reproduction chez la chatte. *Mycoplasma felis* étant l'espèce de mycoplasme la plus fréquemment identifiée chez le chat, elle est connue pour être impliquée dans des pathologies uniquement oculaires ou respiratoires.

1.3. Agent de nature tumorale

1.3.1. *LE SARCOME DE STICKER*

La TVT (tumeur vénérienne transmissible), plus communément nommée Sarcome de Sticker, est une tumeur majoritairement transmise lors d'un accouplement entre chiens. Cette lignée de cellules tumorales est l'une des plus anciennes qui ait été mise en évidence en oncologie, avec une première description en 1810. Même si sa présence est souvent sans gravité, elle peut limiter l'accouplement, ce qui peut être préjudiciable dans le cadre d'une activité d'élevage.

1.3.1.1 Nature et description de l'agent

La TVT est semblable à une allogreffe, dont les cellules possèdent un génome différent de celui de l'organisme hôte et qui, grâce à de nombreuses adaptations génétiques, s'est transmise et a perduré au sein de l'espèce canine. Sa découverte a été faite en 1876 par Novinsky lors de l'inoculation réussie sur 3 chiots à partir de fragments de TVT issues du vagin de leur mère (Ganguly 2016). Les facteurs conditionnant la réussite de la transmission sont la quantité de matériel tumoral inoculé et la vitalité des cellules (le transfert est uniquement permis à partir de cellules vivantes). La progression de la tumeur dépend de son interaction avec l'immunité de l'hôte, en effet des chiens irradiés présentent plus fréquemment des phénomènes métastatiques (Cohen 1973). Un travail d'étude publié en 1952 est même parvenu à transmettre une unique tumeur à plus d'une douzaine de chiens sur plus de 7 années, signe d'une stabilité et d'une adaptation génétique importantes (Karlson, Mann 1952). C'est la génétique qui a permis de démontrer l'origine tumorale de la TVT en établissant son caryotype : le génome de la tumeur est diploïde et est caractérisé par une perte d'hétérozygotie importante (Murchison et al. 2014), il est constitué de 60 chromosomes dont un sexuel et ce matériel génétique est invariable même chez des tumeurs d'origines géographiques différentes (Mukaratirwa, Gruys 2003).

1.3.1.2 Fréquence et aire de répartition

La TVT est présente sur tous les continents avec une prévalence moyenne très élevée dans certains pays (20%), comme la Nouvelle-Guinée ou le Mexique et d'autres plus épargnés avec une prévalence ne dépassant pas les 1% avec l'exemple de la Jamaïque ou encore du Kenya (Murchison et al. 2014). La tumeur reste endémique dans plus de 90 pays et est particulièrement présente dans les régions tropicales et subtropicales (Figure 9). La France fait partie des pays dont la prévalence moyenne des TVT avoisine les 1%. Les derniers cas de TVT diagnostiqués en France l'ont été sur des chiens provenant de pays d'Europe de l'Est et plus précisément de Roumanie (Fontclara 2017). La problématique actuelle est que certains éleveurs ou propriétaires de chien n'hésitent pas à importer de plus en plus d'animaux depuis ces pays-là pour des raisons financières or en Pologne, Russie, Biélorussie et Roumanie la prévalence de la TVT oscille entre 15 et 20% (Murchison et al. 2014). Il semble donc important de limiter l'importation de chiens depuis ces pays afin de limiter la propagation de la TVT sur le territoire français. Depuis sa découverte jusqu'à aujourd'hui, la prévalence mondiale de la TVT a tout de même diminué sous l'influence de différents facteurs notamment l'évolution de la législation avec la mise en place de lois concernant la détention des animaux mais aussi avec la réalisation de campagnes de stérilisation. La prévalence semble être en lien avec le niveau de développement économique des pays car la tumeur touche majoritairement les populations de chiens errants et que ces derniers sont plus nombreux dans des pays plus pauvres (Murchison et al. 2014).

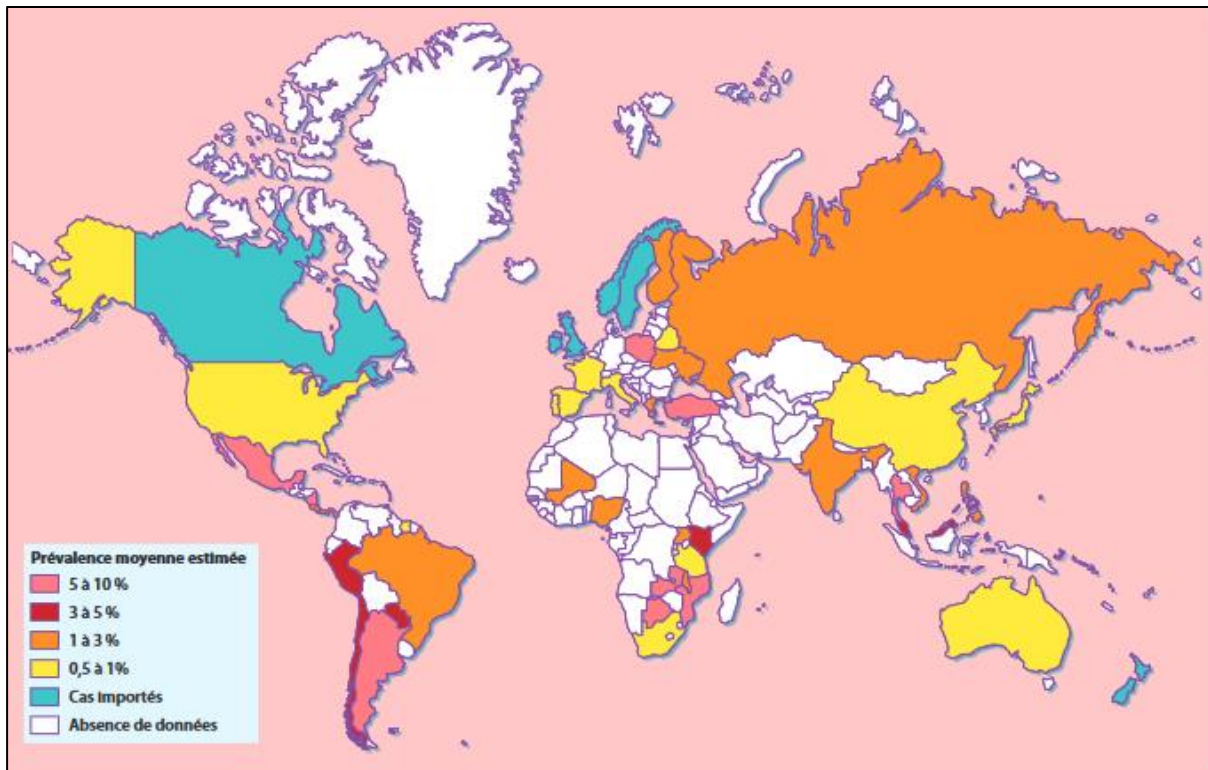


Figure 9 : Carte représentant la prévalence moyenne estimée de la tumeur vénérienne transmissible selon les pays (d'après Boyé, 2016)

1.3.1.3 Les caractéristiques de la transmission

1.3.1.3.1 Espèces cibles et hôte d'origine

Les TVT sont des tumeurs qui touchent exclusivement l'espèce canine. La transmission inter-espèce a uniquement été observée dans des conditions expérimentales, impliquant le loup, le renard ou encore le coyote (Murchison et al. 2014). L'analyse génomique des cellules tumorales a permis de montrer qu'elles dérivent d'un seul clone cellulaire ayant divergé en deux sous-classes. Le séquençage de certains gènes comme le gène *RPPH1* ainsi que des analyses mutationnelles ont permis de suggérer que l'hôte originel de la tumeur était un chien domestiqué ayant vécu il y a plus de 11000 ans (Murchison et al. 2014).

1.3.1.3.2 Modes de transmission

Dans des conditions naturelles, la transmission du Sarcome de Sticker se fait exclusivement par contact direct avec une muqueuse. C'est la muqueuse génitale qui est très fréquemment contaminée du fait d'un temps de contact prolongé avec les

cellules tumorales de l'animal porteur lors de l'accouplement qui peut durer jusqu'à 30 minutes dans l'espèce canine et la présence de microlésions induites lors de l'accouplement. Murchison (2008) a même constaté qu'un chien mâle infecté était capable de contaminer jusqu'à 12 femelles différentes. De plus, la transmission des cellules tumorales est également possible lors d'interactions sociales et de comportements de léchage, de reniflage ou de morsure entre animaux, entraînant de façon plus rare l'apparition de TVT au niveau des muqueuses conjonctivales, buccales, nasales et même anales (Mozos et al. 1996). Des phénomènes d'auto-inoculations d'autres muqueuses à partir de lésions génitales ont également été observés. Un cas exceptionnel de manifestation cutanée de TVT a été constaté lors de contacts rapprochés entre une mère et son chiot (Marcos et al. 2006), l'inoculation du derme ayant été permise par la présence de microlésions qui semble grandement favoriser la réussite du transfert de matériel tumoral (Strakova, Murchison 2015). Cependant, la voie de transmission majeure de la TVT reste la voie vénérienne (Baez-Ortega et al. 2019).

1.3.1.3.3 Facteurs de risque de transmission

La majorité des chiens présentant un Sarcome de Sticker ont entre 2 et 8 ans et il n'existe pas de prédisposition raciale connue à l'heure actuelle (Scarpelli et al. 2010). Seul le mode de vie de l'animal peut influencer sur les risques de contamination.

➤ Le mode de vie :

Les chiens errants sont les animaux présentant le risque de contamination le plus important car ils ne sont pas traités et restent porteurs sur plusieurs années. De plus, leurs accouplements ne sont en aucun cas limités ou contrôlés. Concernant les chiens domestiques, plus de 80% de ceux qui sont porteurs de TVT sont contaminés suite à une fugue, les chiens errants constituant le réservoir principal (Strakova, Murchison 2014).

Concernant le sexe des chiens infectés par la TVT, Strakova (2015) a mis en place un questionnaire à l'attention des vétérinaires provenant de nombreux pays différents afin

de déterminer dans quelle proportion les mâles et les femelles étaient touchés. Les vétérinaires ont constaté une majorité de cas chez la femelle dans 32% des réponses et dans la même proportion concernant les chiens mâles, 34% des réponses indiquaient que la TVT avait été mise en évidence dans la même proportion chez les mâles et les femelles. Le sexe ne semble donc pas être un critère favorisant le risque d'infection.

1.3.1.4 Pathogénie et signes cliniques observés

1.3.1.4.1 Particularité génétique et pathogénie

La pathogénie des cellules tumorales est liée à différents mécanismes génétiques qui se suivent et s'additionnent, certains vont uniquement impliquer la cellule tumorale, tandis que d'autres mécanismes vont venir interférer avec la réponse immunitaire de l'hôte. Le premier mécanisme mis en cause dans le développement de la tumeur est lié aux déplacements de rétrotransposons. Ces séquences ADN mobiles sont capables de se déplacer en différents points du génome. La migration de certains transposons au sein du proto-oncogène *MYC* va entraîner sa surexpression et donc favoriser le développement tumoral (Amariglio et al. 1991). Aujourd'hui, la mise en évidence par PCR de cette séquence rétro transposable au sein du proto-oncogène *MYC* présente un intérêt diagnostique (Setthawongsin et al. 2016). Un autre mécanisme s'appuie sur des mutations du génome tumoral concernant des gènes « protecteurs du génome » comme les gènes *TP53* et *TP63* codant pour les protéines p53 et p63 intervenant dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose cellulaire. L'accumulation des mutations dans le génome des cellules tumorales va déréguler la division cellulaire et va favoriser la multiplication anarchique des cellules à l'origine de la tumeur (Choi, Kim 2002 ; Vázquez-Mota et al. 2007). En ce sens, il a été montré une surexpression des gènes *TP53* et *TP63* lors de la phase de régression de la tumeur (Stockmann et al. 2011). Des délétions entraînant l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs ont également été remarquées. Plus récemment, des études ont démontré la présence de mutations touchant des gènes impliqués dans l'expression de molécule du CMH1 à la surface des cellules tumorales, entraînant une altération des capacités de présentation antigénique du soi et par conséquent une non-

reconnaissance de ces antigènes par les lymphocytes T (Decker et al. 2015). Ces mêmes mutations seraient également à l'origine d'une altération de l'activité des cellules NK (Natural Killer) diminuant leur capacité à induire l'apoptose. Ces deux mécanismes permettant ainsi un échappement à la réponse immunitaire de l'hôte. Enfin, l'ADNmt (ADN mitochondrial) de l'hôte jouerait également un rôle : de l'ADNmt serait transféré horizontalement au génome de la cellule tumorale. Ce transfert d'ADNmt permettrait aux cellules tumorales de réparer certaines séquences ADN impliquées dans le métabolisme cellulaire et son optimisation (Rebbeck 2011 ; Strakova et al. 2016).

1.3.1.4.2 Immunité de l'hôte face à la TVT

Plusieurs travaux d'études ont permis de caractériser la réponse immunitaire induite par le développement d'un Sarcome de Sticker. Murchison (2008) a constaté que les animaux ayant guéris suite à une infection par la TVT étaient capables de développer une immunité protectrice contre une future réinfection et que cette immunité était transmissible à la descendance. Ces constatations ont été permises par le transfert de sérum d'animaux infectés puis guéris, à des animaux soumis à une pression d'infection importante par la TVT, les animaux ayant reçu ce sérum résistaient plus à l'infection que les autres. De la même façon, les chiots issus de chiennes ayant déjà été infectées par la TVT sont moins sensibles à l'infection que ceux issus de chiennes n'ayant jamais été infectées par la tumeur. Une autre étude a démontré que la quantité d'antigène générée par la tumeur étaient proportionnelles à la taille de la tumeur, ce qui ne semble pas être le cas concernant la production d'anticorps (Yang et al. 1991).

La cellule tumorale utilise différents moyens de réduction de l'efficacité de la réponse immunitaire de l'hôte. Tout d'abord, les cellules tumorales semblent présenter un déficit d'expression des β 2-microglobulines qui sont des constituants du CMH1 présent à la surface de la cellule tumorale et permettant la présentation d'antigène du soi aux lymphocytes T (Cohen et al. 1984). De plus, les cellules tumorales sont capables de produire du TGF- β (pour Transforming growth factor β) qui exercerait une action suppressive sur l'expression des CMH1 et 2 à la surface des cellules tumorales mais également une diminution de l'activité des cellules NK et dendritiques qui elles-mêmes

stimulent l'activation d'autres lymphocytes (Liu et al. 2008). Ce sont ces mécanismes de suppression du CMH qui semblent être à l'origine de la phase de progression rapide du Sarcome de Sticker. La phase de progression est suivie par une phase de régression qui s'explique notamment par une infiltration lymphocytaire progressive de la tumeur qui va permettre une stimulation de la production de cytokines qui vont augmenter l'expression de molécules du CMH (Harmelin et al. 2002). Parmi elles, l'IL-6 et l'IFN γ en synergie, vont avoir un effet antagoniste sur le TGF- β : elles favorisent donc l'expression de molécules du CHM et l'intervention de cellules immunitaires qui induiront l'apoptose des cellules tumorales (Liu et al. 2008)(Figure 10).

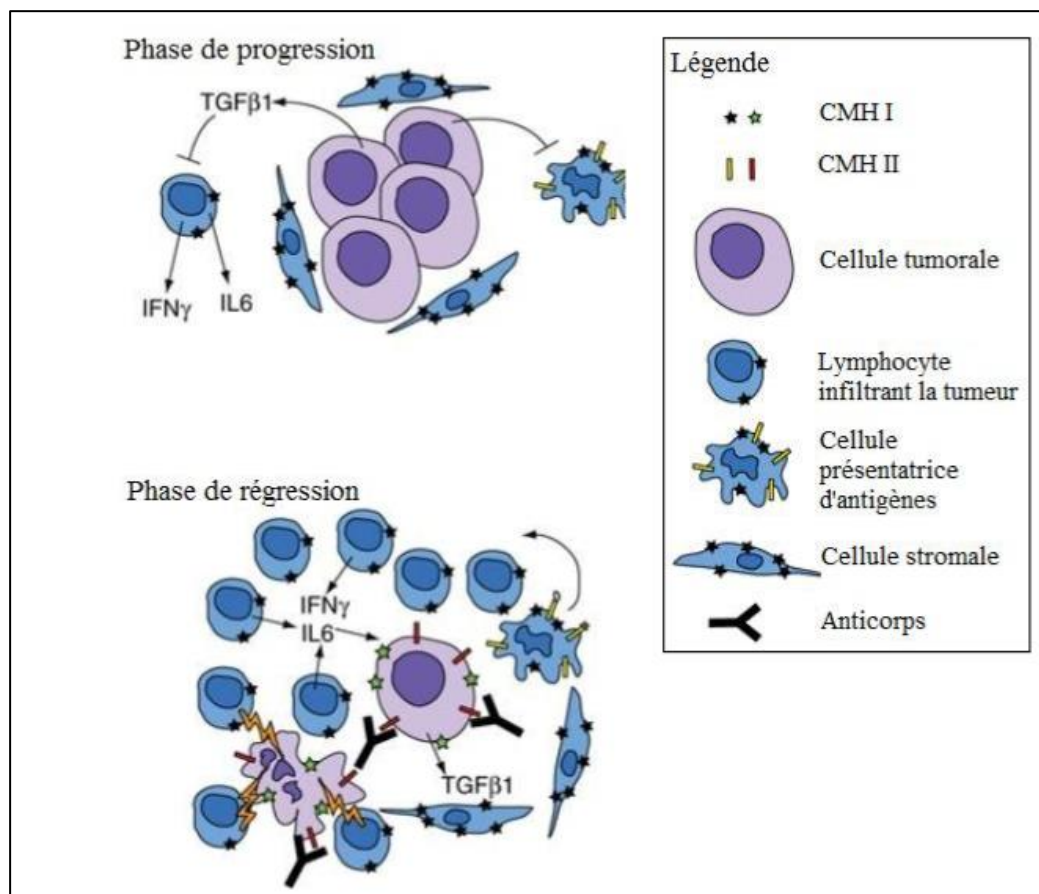


Figure 10 : Mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la phase progressive et régressive du Sarcome de Sticker (d'après Murchison 2008)

1.3.1.4.3 Symptômes et lésions

Conséquences des mécanismes cellulaires présentés précédemment, la tumeur va présenter deux phases distinctes, une phase de progression durant laquelle la tumeur

va recouvrir les organes génitaux et une phase de développement plus lente liée à une alternance de phases de progression et de régression (la régression totale étant uniquement observée lors d'expérimentations). Sans traitement, il n'y a pas de rémission complète et la tumeur peut persister jusqu'à 3 ou 4 ans. Cependant, l'état général est très rarement altéré (Boscos, Ververidis 2004).

Chez 95% des chiens infectés par des TVT, un écoulement préputial ou vaginal est observé, séro-hémorragique ou hémorragique ; chez 30% des animaux infectés, une masse faisant protrusion et pouvant entraîner une malformation des organes génitaux est visible (Ganguly et al. 2016). Le développement de la tumeur débute par l'apparition de papules hyperhémiques évoluant vers des nodules et formant ensuite une masse de forme lobulée en « chou-fleur » ou « pédiculée » pouvant atteindre jusqu'à 15 cm de diamètre. La masse est de consistance ferme mais friable et peut présenter de nombreuses zones d'ulcération et d'inflammation associées à des saignements. La tumeur est souvent localisée à la région distale du pénis chez le mâle (gland ou prépuce) et à la jonction du vestibule et du vagin chez la femelle. Une localisation cutanée peut exceptionnellement se manifester sur le dos, le flanc, la région cervicale ou les membres (Ganguly et al. 2016). Une odeur nauséabonde peut également accompagner la présence de la masse du fait de surinfections bactériennes souvent associées au léchage des lésions. Moins fréquemment une dysurie, de l'abatement, de l'anorexie, des ulcérations du périnée, de la constipation, du paraphimosis et des difficultés lors de l'accouplement sont observables. L'état général est rarement altéré sauf si la tumeur entraîne une obstruction des voies urinaires ou que des métastases sont présentes. Ces métastases restent rares et observées dans seulement 5% des cas, elles touchent majoritairement les chiens mâles et sont souvent localisées aux nœuds lymphatiques loco-régionaux. Enfin, des anomalies hématologiques sont constatées dans 10% des cas avec la présence d'une anémie et d'une leucocytose, essentiellement liées aux surinfections secondaires (Boscos, Ververidis 2004).

1.3.1.5 Diagnostic

Le diagnostic du Sarcome de Sticker est principalement clinique et doit impérativement

passer par un examen complet des appareils génitaux. Il est fortement suspecté lors de l'observation d'une masse génitale et d'un écoulement génital hémorragique. Il est également important de relier les observations cliniques au contexte à savoir si l'animal est stérilisé, si un accouplement avec un autre animal ou une fugue ont eu lieu. Le diagnostic de certitude va ensuite s'appuyer sur des méthodes directes de mise en évidence des cellules tumorales, il s'agit principalement de la cytologie, de l'histologie et de la PCR.

1.3.1.5.1 Cytologie et histologie

La cytologie est la méthode de diagnostic direct la plus utilisée dans le cadre d'une suspicion de TVT. En effet, la cytoponction à l'aiguille fine des masses observables est une méthode peu invasive, peu coûteuse et facilement réalisable dans la pratique quotidienne. Elle présente l'avantage d'évaluer la prolifération des cellules tumorales et ainsi de grader le stade tumoral selon la proportion de figures de mitose observées. Les cellules tumorales présentent une forme ronde, de 20µm de diamètre avec un cytoplasme délimité, un noyau rond et excentré, un rapport nucléo-cytoplasmique légèrement inférieur à 1 et un cytoplasme basophile sans granulations et contenant des vacuoles à contours nets (Goudet 2014)(Figure 11).

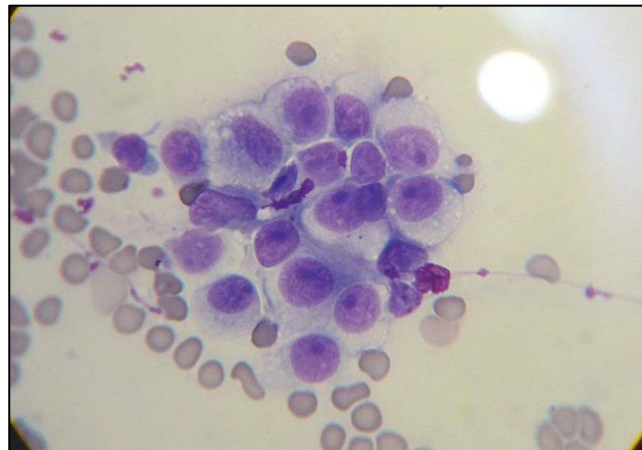


Figure 11 : Cellules de TVT à l'objectif 100 (d'après Goudet, 2014)

L'histologie est également une méthode fiable pour la mise en évidence des cellules tumorales. Cependant, elle n'est pas réalisable en routine et la distinction par rapport à d'autres tumeurs à cellules rondes n'est pas toujours évidente (Das, Das 2000)

1.3.1.5.2 La méthode PCR

La PCR est une méthode semblant présenter une bonne sensibilité. Castro et al. (2016) a réalisé un diagnostic cytologique d'infection par la TVT sur 16 chiens, les chercheurs ont ensuite souhaité comparer ces résultats à ceux obtenus par une recherche par PCR. 16 des chiens diagnostiqués positifs à la cytologie l'étaient également avec la recherche par PCR, signe d'une sensibilité et d'une spécificité élevées pour cette méthode. Elle s'appuie sur la recherche de la séquence *Line-myc* dans le génome des cellules tumorales, un rétrotransposon venant s'insérer au niveau du premier exon de l'oncogène *MYC* (Castro et al. 2017). Cette méthode permet un diagnostic de certitude et est réalisée à partir d'une cytoponction de la tumeur. Elle est notamment utile lorsque la masse observée n'a pas une localisation génitale et que la suspicion clinique de TVT est alors faible.

1.3.1.5.3 Autres méthodes

D'autres méthodes non utilisées en routine permettent également de mettre en évidence une TVT. C'est le cas de la cytogénétique, une méthode assez complexe et onéreuse qui s'appuie sur l'étude des phénomènes génétiques observables chez les cellules étudiées, les cellules tumorales étant caractérisées par la singularité et la stabilité de leur caryotype (Fujinaga et al. 1989). Aucun test de dépistage antigénique n'est disponible à l'heure actuelle, que ce soit à partir de prélèvement de matériel tumoral ou bien de sang circulant.

1.3.1.6 Traitement

Plusieurs options thérapeutiques existent à l'heure actuelle. Leur efficacité n'est pas simple à évaluer du fait des phénomènes de régression spontanée de certaines TVT. Quelques-uns de ces cas de régression ont été décrit, mais aucune étude ne permet encore de savoir dans quelle proportion des cas de chiens infectés apparait cette régression. Selon Cohen (1985), la tumeur peut avoir totalement régressé à partir de 3 mois post-infection chez un chien immunocompétent.

1.3.1.6.1 La chimiothérapie

La chimiothérapie apparaît aujourd'hui comme le traitement de choix lors d'un diagnostic de TVT. Parmi les différentes molécules testées, la vincristine permet d'obtenir les meilleurs taux de guérison. Il est recommandé de l'utiliser à une posologie de 0,5 à 0,7 mg/m² par voie intraveineuse, 1 fois par semaine pendant 3 à 6 semaines (Boye 2016). Elle présente en plus l'avantage de ne pas entraîner de modifications du comportement ou de troubles de la reproduction comme une diminution de la fertilité (Ganguly 2016). Cependant, il est conseillé d'évaluer l'état de santé de l'animal avant la mise en place d'une chimiothérapie et de réaliser un suivi hématologique car des leucopénies transitoires peuvent être observées. Le taux de guérison peut être grandement amélioré lorsque la chimiothérapie est couplée avec un traitement par immunothérapie.

1.3.1.6.2 L'immunothérapie

L'immunothérapie s'appuie sur le transfert du sérum d'animaux ayant déclaré un Sarcome de Sticker puis une rémission à des animaux atteints mais les résultats de ces traitements restent à l'heure actuelle peu satisfaisants (Ganguly 2016). Le développement d'autovaccins à partir de matériel tumoral couplé à l'exérèse chirurgicale de la tumeur a permis d'obtenir de bons résultats sans rechutes (Panchbhai et al. 1990). Plus simplement, l'association du vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) avec un traitement de chimiothérapie à base de vincristine entraîne un afflux important de lymphocytes et de macrophages conduisant alors à une nécrose de la tumeur (Mukaratirwa et al. 2009). Plus récemment, l'intégration de plasmide codant pour des cytokines (IL-2) dans le génome de cellules tumorales a permis de stimuler l'infiltration lymphocytaire tumorale et l'expression de molécules du CMH, favorisant ainsi la régression tumorale (Chuang et al. 2009). L'injection directe d'IL-2 et de vincristine s'est également révélée efficace, une méthode déjà utilisée lors du traitement de certains mastocytomes (Otter et al. 2015).

1.3.1.6.3 L'exérèse chirurgicale

Utilisé seul, le traitement par exérèse chirurgicale présente un taux de rechute allant

de 18 à 68% (Boscos, Ververidis 2004). Cela s'explique notamment par la difficulté de ne pas disséminer des cellules tumorales lors de l'exérèse. La chirurgie doit être réalisée uniquement sur des nodules de petite taille, uniques et peu infiltrants. Lors de la chirurgie sur un chien mâle, il est important de ne pas léser l'urètre et d'utiliser une sonde urétrale le temps de la cicatrisation afin de prévenir l'apparition de sténose. Les techniques d'électrochirurgie ou de cryochirurgie ont également permis d'obtenir de bons résultats (Das, Das 2000; Ganguly 2016).

1.3.1.6.4 La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement peu utilisée à l'heure actuelle et très rarement en première intention. Plusieurs protocoles ont été décrits, sur plusieurs séances (de 400 à 500 rads) pendant 1 à 3 semaines ou une unique dose (1000 rads) répétable jusqu'à 4 fois, le protocole pouvant être adapté selon l'étendue des lésions (Ganguly 2016; Boscos, Ververidis 2004). L'inconvénient majeur de cette méthode reste la nécessité d'anesthésier l'animal lors de chaque séance.

1.3.1.7 Prévention

La prévention de l'apparition des TVT s'appuie principalement sur la stérilisation des animaux qui va permettre à la fois de limiter les accouplements et donc la dissémination de la tumeur par voie vénérienne mais aussi de limiter les comportements de fugues, qui constituent un facteur de risque de contamination important (Das, Das 2000). Dans le cadre d'un élevage canin, le dépistage d'un animal vis-à-vis du Sarcome de Sticker ne peut pas être réalisé sans l'observation clinique des symptômes associés. L'apparition de lésions et symptômes évocateurs doit entraîner l'isolement immédiat de l'animal concerné et l'arrêt momentané de l'activité de reproduction afin d'éviter tout risque de dissémination de la tumeur. Le rôle du vétérinaire est donc d'informer les éleveurs sur la présentation clinique du Sarcome de Sticker et de conseiller la réalisation d'un examen génital avant chaque accouplement car la présence de la tumeur peut entraîner des pertes économiques importantes au sein d'un élevage (Boye 2016). Il est également important d'informer les éleveurs et les propriétaires sur les risques d'importations de chiens provenant de pays ou la

tumeur est davantage circulante. C'est le cas actuellement de plusieurs pays d'Europe de l'Est tels que la Roumanie, la Pologne ou encore la Biélorussie (Strakova, Murchison 2014).

1.4. Agent de nature parasitaire

1.4.1. *NEOSPORA CANINUM*

Neospora caninum (signifiant littéralement « nouvelle spore du chien »), est un protozoaire découvert seulement en 1984 car longtemps confondu avec un autre protozoaire, *Toxoplasma gondii* qui possède des similarités morphologiques et cliniques importantes. Ce parasite touche un grand nombre d'espèces en tant qu'hôtes intermédiaires de son cycle de développement, l'espèce bovine étant celle où le parasite est le plus fréquemment identifié et associé à des troubles de la reproduction importants. L'hôte définitif principal mais aussi intermédiaire de *Neospora caninum* est le chien : la présence du parasite est à l'origine de la néosporose canine pouvant affecter les chiots et les adultes avec des présentations cliniques diverses. De nombreux travaux d'études suggèrent que la néosporose canine soit également responsable de troubles de la reproduction en élevage canin, maladie dont la transmission vénérienne a été démontrée.

1.4.1.1 Nature de l'agent et étude de son cycle

1.4.1.1.1 Agent

Neospora caninum a été distingué de *Toxoplasma gondii* suite à l'observation de kystes tissulaires parasitaires à paroi épaisse dans des prélèvements histologiques de cerveau de 3 portées de chiots successives de race Boxer ayant présenté des troubles neurologiques mais dont les sérologies pour le dépistage de *Toxoplasma gondii* étaient négatives (Bjerkås et al. 1984). L'observation du parasite au microscope électronique a été faite pour la première fois en 1988 par Dubey, qui 3 ans après, avait déjà mis au point un test immunohistochimique afin de le mettre en évidence (Dubey et al. 1988). *Neospora caninum* est un protozoaire intracellulaire du phylum des Apicomplexa, appartenant à la famille des Sarcocystidés. Son homologie génétique importante avec *Toxoplasma gondii* suggère que la divergence des deux espèces est récente.

1.4.1.1.2 Son cycle

Le cycle du parasite est un cycle hétéroxène avec comme hôte définitif le chien et comme hôtes intermédiaires la plupart des ruminants domestiques et sauvages. Le parasite peut être présent sous trois formes selon le stade de son cycle de développement et l'hôte chez lequel il se trouve. Les oocystes constituent le premier stade du parasite, ils sont sphériques (avec un diamètre de 10 μm), semblables à ceux de *Toxoplasma gondii* et sont issus de la reproduction sexuée du parasite dans le tube digestif. On les retrouve exclusivement chez le chien qui est l'hôte définitif et qui va les excréter massivement dans les selles durant 5 à 10 jours post-ingestion. Ces oocystes vont ensuite devenir infectants lorsqu'ils vont sporuler en 3 à 5 jours puis vont être ingérés par l'hôte intermédiaire (Lindsay, Dubey 2000). Peu de données existent quant à leur résistance dans l'environnement mais ils seraient capable de résister 3 mois dans une eau à 4°C et 1 mois dans une eau à 40°C (Dubey et al. 2004). Une fois ingérés, les oocystes sporulés vont traverser la muqueuse digestive de l'hôte intermédiaire et entamer une phase de reproduction asexuée qui va aboutir au stade tachyzoïte en 1 à 2 semaines. Les tachyzoïtes sont capables d'infecter de nombreux types cellulaires tels que les cellules nerveuses, musculaires, endothéliales, dermiques, rétiniennes, hépatiques et même fibroblastiques (Dubey et al. 2020). Leur multiplication progressive va conduire à la lyse de la cellule puis à l'infection d'autres cellules à proximité (Hemphill 1999). Les tachyzoïtes vont ensuite évoluer en kystes à bradyzoïte constitués d'une paroi de 4 μm d'épaisseur qui est le seul critère de différenciation morphologique avec *Toxoplasma gondii*. C'est l'ingestion de ces kystes bradyzoïtes par l'hôte définitif qui permettra ensuite la répétition du cycle (Figure 12). La particularité du chien en tant qu'organisme hôte est qu'il peut à la fois s'infecter par l'ingestion de kystes bradyzoïtes et d'oocystes sporulés, ce qui en fait un hôte définitif mais également intermédiaire (Fontbonne 2010).

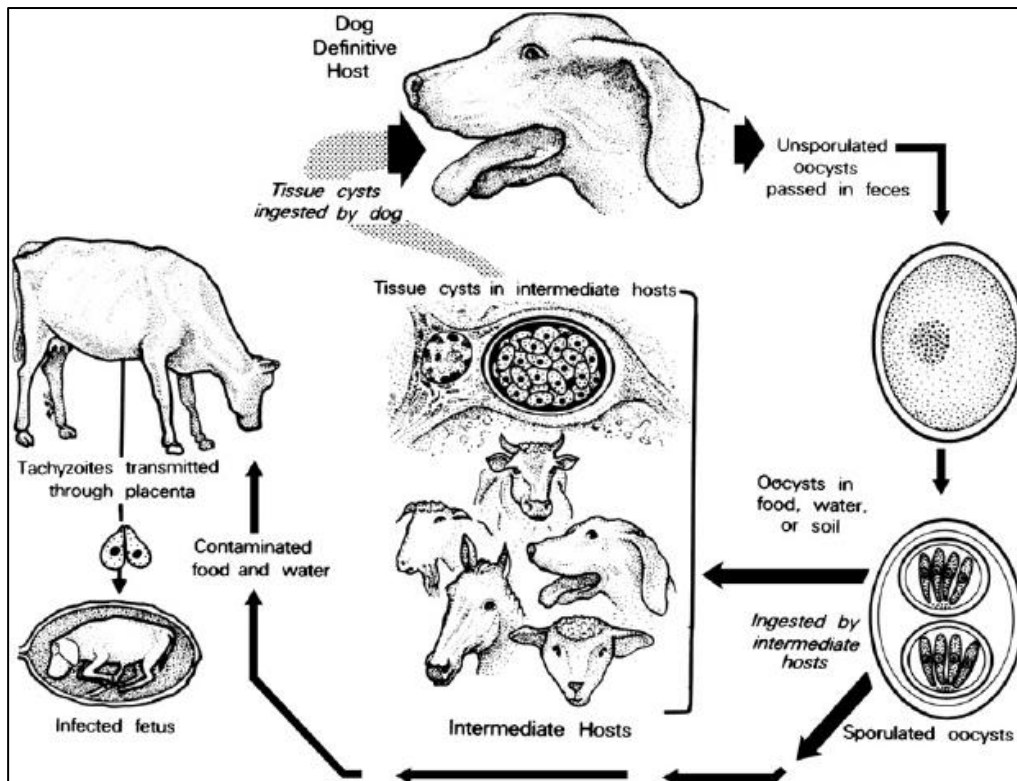


Figure 12 : Cycle de développement de *Neospora caninum* (d'après Dubey, 1999)

1.4.1.2 Fréquence et aire de répartition

Neospora caninum est un parasite mondialement réparti (Figure 13). Actuellement, la séroprévalence moyenne mondiale est estimée à 17% (Anvari et al. 2020), chiffre moyen observable également en Europe. Certains pays d'Europe du sud comme l'Italie semble être tout de même plus impacté. En effet, Anvari (2020) s'est appuyé sur différentes travaux d'études de la séroprévalence de *Neospora caninum*, l'Italie ayant fait l'objet de nombreux travaux dans ce cadre, la séroprévalence moyenne du parasite s'y élèverait à près de 30%, soit le double de la moyenne observée dans les autres pays européens. La seule étude s'intéressant à la séroprévalence de la néosporose canine en France date de 2001 et s'est appuyée sur seulement 22 chiens provenant de 12 élevages différents d'animaux de rente et dont 23% d'entre eux étaient positifs (Pitel et al. 2001).

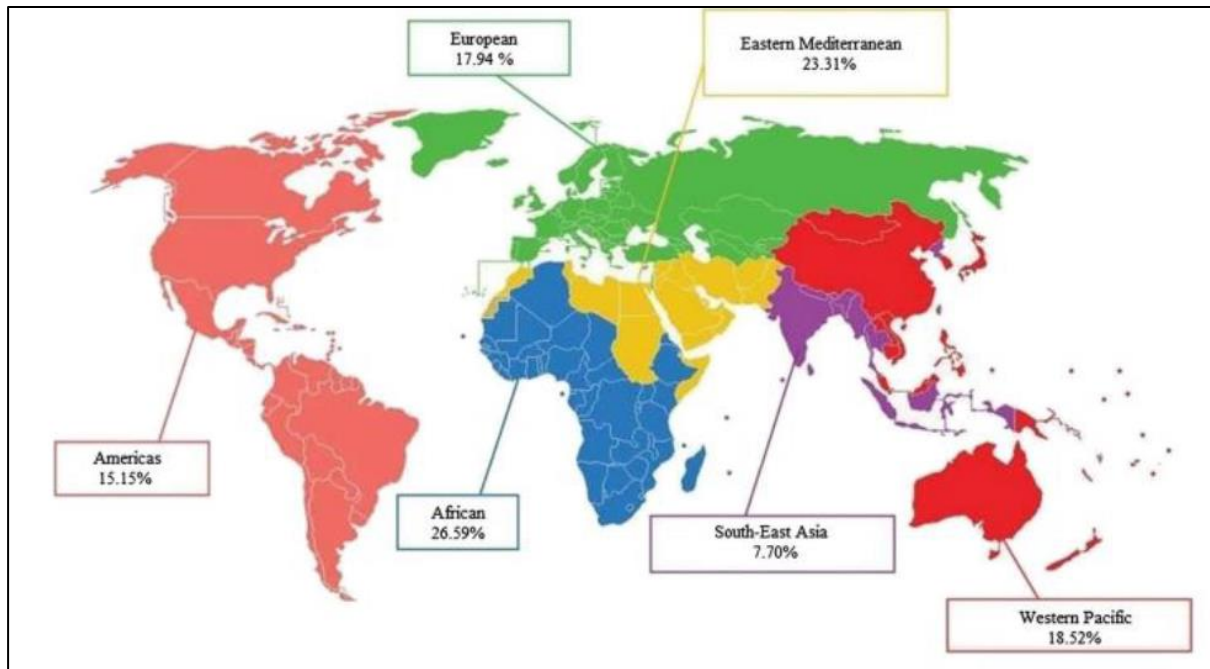


Figure 13 : Séroprévalence mondiale de la néosporose canine (d'après Anvari et al. 2020)

1.4.1.3 Les caractéristiques de la transmission

1.4.1.3.1 Espèces cibles

➤ Hôtes définitifs :

Le nombre d'espèces pouvant être hôte définitif du parasite est restreint du fait de la nécessité de concentrations en acide chlorhydrique et en pepsine élevées pour la digestion de la paroi du kyste (Lindsay, Dubey 1990). Les canidés sont les seules espèces concernées. Le parasite affecte les chiens domestiques mais aussi les canidés sauvages comme le dingo (Lindsay et al. 1999). Des oocystes ont également été retrouvés dans les fèces de coyote et de loup, deux espèces ayant de ce fait le statut d'hôte définitif (Dubey et al. 2011). La participation du renard au cycle du parasite n'a pas été démontrée mais une analyse PCR a permis d'identifier dans cette espèce une séquence similaire à 95% à celle de *Neospora caninum* (Wapenaar et al. 2006).

➤ Hôtes intermédiaires :

Les hôtes intermédiaires du parasite sont représentés par de très nombreuses espèces sauvages et domestiques. Selon les études et les espèces incriminées, les auteurs ont pu soit constater la forme clinique de la maladie, identifier des anticorps anti-*Neospora caninum*, isoler l'ADN du parasite ou encore mettre en évidence le parasite vivant. Parmi ces espèces, on retrouve fréquemment les bovins, ovins, caprins, plusieurs cervidés, les chevaux mais également le lapin, le furet ou encore le lama (Dubey et al. 2020). Des anticorps dirigés contre le parasite ont été mis en évidence chez plusieurs espèces d'oiseaux et notamment le pigeon, ces espèces pourrait alors jouer un rôle majeur dans la dissémination du parasite (McGuire et al. 1999).

1.4.1.3.2 Modes de transmission

➤ Transmission horizontale :

La transmission horizontale du parasite par ingestion de tissus infectés est la principale voie de dissémination de la néosporose canine (Dubey et al. 2020). Les matières virulentes sont principalement les restes de viandes infectées. Les chiens peuvent également s'infecter en ingérant des oocystes sporulés présent dans des fèces ou dans de l'eau contaminée tout comme le font les autres hôtes intermédiaires (Dubey et al. 2007). La contamination via l'ingestion de placenta de ruminants infectés a fait l'objet de plusieurs études non concordantes ; il ne s'agirait pas d'une source d'infection importante pour les chiens.

➤ Transmission verticale :

Relativement connue et étudiée chez l'espèce bovine, la transmission verticale de *Neospora caninum* a été démontrée chez le chien. Cette transmission est d'autant plus probable lorsque de nombreux tachyzoïtes sont transportés par les cellules dendritiques (Collantes-Fernandez et al. 2012).

Deux mécanismes de transmission du parasite au fœtus sont possibles selon le statut de la mère vis-à-vis du parasite.

La transmission verticale exogène se produit lorsque la mère s'infecte pendant la gestation. En effet, suite à l'ingestion d'oocystes, un relargage important de sporozoïtes va avoir lieu dans les intestins, qui vont ensuite coloniser l'épithélium digestif. Des tachyzoïtes vont ensuite être formés et ils vont se multiplier dans les nœuds lymphatiques mésentériques avant de rejoindre la circulation sanguine. La parasitémie va ensuite permettre au parasite d'atteindre l'utérus puis la barrière placentaire et enfin le fœtus (Dubey et al. 2007). C'est lors d'une étude menée en 1995 par Cole et al. que cette voie de transmission exogène a pu être mise en évidence. Lors de ce travail, les chercheurs ont inoculé *Neospora caninum* à 6 chiennes gestantes au 21^{ème} jour de gestation en s'assurant que celle-ci n'étaient pas déjà infectées. Une seule des 6 chiennes est parvenue au terme de la gestation. Les 3 chiots vivant ont ensuite présenté des troubles neurologiques caractéristiques d'une infection par le parasite, mais ce dernier n'a pas été retrouvé dans les coupes histologiques réalisées à partir de ces chiots. Les 5 autres chiennes ont toutes avorté et le parasite a pu être mis en évidence à l'histologie sur 4 chiots issus de la gestation de deux de ces chiennes. Les résultats obtenus au cours de cette expérience ont donc permis de démontrer la transmission du parasite aux fœtus lors de l'infection de la femelle durant la gestation.

La transmission verticale endogène est liée à une réactivation de l'infection parasitaire, elle-même permise par une diminution de l'immunité maternelle à mi-gestation (Le Corre 2012). C'est la voie de transmission verticale la plus commune chez les ruminants. Elle a été mise en évidence chez l'espèce canine grâce aux travaux de Dubey et al. (1990). Durant ces travaux, les chercheurs ont étudié les portées successives d'une chienne de race Braque Allemand ayant déjà été infectée naturellement par *Neospora caninum*, tout en s'assurant qu'elle ne s'infecte pas à nouveau pendant ses gestations. Parmi les 4 portées étudiées, 29 des 39 chiots nés présentaient des paralysies des membres postérieurs. 6 de ces chiots provenant de deux portées différentes ont été autopsiés et diagnostiqués infectés par analyse

histologique et immunohistochimique. Des observations ayant permis de fortement suspecter l'existence de cette voie de transmission endogène. Une voie peut être à l'origine d'avortements répétés qui s'expliquent par une libération très importante de tachyzoïtes atteignant et infectant le fœtus par l'intermédiaire de la circulation sanguine (Dubey et al. 2020).

La fréquence de la transmission du parasite lors de la gestation par voie endogène ou exogène semble très variable. A ce jour, aucuns travaux n'ont étudié la probabilité de transmission de *Neospora caninum* aux chiots lorsque la mère est séropositive.

1.4.1.3.3 Facteurs de risque d'infection

Plusieurs études ont permis de démontrer que les chiens vivant en milieu rural était plus fréquemment atteints (20% de séroprévalence) par rapport à ceux vivant en milieu urbain (5,5%) (Da Cunha Filho et al. 2008). Cela s'explique par une présence plus importante d'hôtes intermédiaire dont les oiseaux, même si leur sensibilité au parasite n'est pas encore totalement définie (Kramer et al. 2004 ; Bruhn et al. 2012). Dans ce sens, une étude néo-zélandaise a démontré que la séroprévalence des chiens vivant en élevage ovin était beaucoup plus importante que celle de chiens vivant en milieu urbain (Haddadzadeh et al. 2007).

Certain auteurs décrivent qu'un phénomène de co-infection avec *Leishmania infantum* peut favoriser le développement d'une infection à *Neospora caninum*, ce qui s'expliquerait par la diminution de l'efficacité du système immunitaire liée au pouvoir pathogène des leishmanies (Gennari et al. 2006). Pour Dubey (2020), cette observation serait due à des facteurs de risques d'infection communs aux deux agents.

1.4.1.4 Pathogénie et signes cliniques observés

1.4.1.4.1 Pathogénie

La pathogénie de *Neospora caninum* est encore mal connue à l'heure actuelle mais elle serait en partie liée à l'activité des tachyzoïtes possédant une capacité d'infection de tissus très divers. Ces tachyzoïtes établissent un contact physique avec la cellule

hôte suite à une interaction entre un récepteur cellulaire et un ligand parasitaire. La vitesse de dissémination du parasite sera d'autant plus importante que le nombre d'interaction entre récepteur cellulaire et ligand parasitaire sera grand. Une fois que les tachyzoïtes se sont largement multipliés, ils vont entraîner la lyse de la cellule hôte et vont infecter les cellules à proximité (Hesse 2002). La reconnaissance des antigènes du parasite par les cellules du système immunitaires va également conditionner les étapes de dissémination, d'élimination et de survie du parasite. De plus, la sécrétion de médiateurs par la cellule hôte semble être à l'origine des lésions nécrotiques dans les tissus infectés. La transmission verticale du parasite, mais aussi le passage de la barrière hémato-méningée, semblent être favorisés par le transport sanguin de tachyzoïtes via les cellules dendritiques (Collantes-Fernandez et al. 2012). Certains mécanismes restent pour autant incompris notamment le fait que certains chiens produisent des anticorps suite à l'infection mais n'excrètent pas d'oocystes et ne présentent pas de traces du parasite dans leurs tissus. L'excrétion d'oocystes et la séroconversion ne sont pas systématiques suite à l'infection (Dubey et al. 2020).

1.4.1.4.2 Symptômes

La présentation clinique de la néosporose canine va changer selon la phase du cycle du parasite. Si le chien est infecté au stade d'hôte définitif, la présence du parasite entraînera une atteinte digestive souvent asymptomatique, s'il l'est au stade d'hôte intermédiaire, apparaîtront des symptômes divers et notamment neurologiques correspondant à la « vraie forme » de la néosporose canine.

➤ Chez le chiot :

Chez les chiots, les symptômes apparaissent fréquemment dans la première semaine de vie. Les tachyzoïtes ayant un tropisme particulier pour les cellules nerveuses du rachis lombo-sacré, il sera courant d'observer des polyradiculonévrites, des méningoencéphalites mais aussi des polymyosites (Dubey et al. 2020). L'infection *in utero* des chiots peut conduire à des atteintes de l'état général associées à des paralysie flasque ou spastique, des parésies ascendantes ou encore des atrophies musculaires qui affectent surtout les postérieurs de l'animal du fait de la localisation

des tachyzoïtes. Dans d'autres cas, de l'hyperthermie, de l'anorexie, de la douleur mais également des modifications du comportement sont observables (Barber, Trees 1996). Des formes plus graves associées à des tétraplégies ou des bronchopneumonies par fausse déglutition peuvent rapidement conduire à la mort de l'animal (Kuzniack 2001).

➤ Chez l'adulte :

Les signes cliniques sont plus rarement observés chez les adultes, mais ils peuvent être plus divers. Des atteintes non systématiques de l'état général sont remarquables ainsi que des troubles neurologiques tels que des paraparésies, des crises d'épilepsie, l'apparition d'encéphalite ou méningoencéphalite mais également d'un syndrome vestibulaire. D'autres organes tels que les poumons, le foie ou encore le cœur peuvent être atteints. Certains chiens peuvent développer une atteinte multifocale affectant plusieurs organes et dans de plus rares cas, une atteinte cutanée avec des dermatites pyogranulomateuses ainsi que des lésions nodulaires nécrotiques (Dubey et al. 2020). Il a également été rapporté que l'administration de corticoïdes à haute dose pouvait être responsable de l'apparition de forme très aiguë de la maladie (Lindsay, Dubey 1990).

Plusieurs études ont permis de constater les conséquences d'une infection par *Neospora caninum* sur la reproduction canine. Dubey et Lindsay (1989) ont inoculé 1,5 millions de tachyzoïtes par voie sous-cutané et intramusculaire à une chienne Beagle au 35^{ème} jour de gestation. 8 chiots sont nés vivants : un ne respirait pas et est mort dans l'enveloppe foétale, un autre est mort deux jours après la naissance, 3 chiots ont été euthanasiés à 2,3 et 20 jours après la naissance car en hypothermie et ne tétaient pas et 3 présentaient un état normal. Les 5 chiots morts ont été autopsiés et *Neospora caninum* a été mis en évidence dans les coupes histologiques de cœur et placenta réalisées à partir des prélèvements fait sur chacun de ces chiots. Des résultats indiquant à la fois que le parasite peut être transmis par voie transplacentaire chez les chiens et qu'il induit de la mortalité néonatale. Cole et al. (1995) a également constaté cette mortalité néonatale lors de ses travaux (décrit en 1.4.1.3.2) mais aussi

la présence d'avortements concernant 5 des 6 chiennes observées soit dans 85% des cas d'infection pendant la gestation. Fioretti et al. (2006) et Tainturier et al. (2009) ont constaté les mêmes troubles de la reproduction dans des conditions naturelles et en ayant préalablement écarté toutes autres origines. Ils ont également constaté la transmission verticale endogène par l'observation d'avortements suite à des remises à la reproduction de chiennes ayant déjà rencontré le parasite. Il semblerait également que la fréquence et l'intensité des signes cliniques soient corrélées à des titres en anticorps élevés. En effet, Barber et al. (1996) a constaté la présence de titres en anticorps supérieurs à 1 : 800 chez 20 chiens présentant des troubles neurologiques en lien avec l'infection par *Neospora caninum* par immunofluorescence indirect. Des titres aussi élevés n'ont pas été observés chez les chiens sains et suggèrent fortement que le titrage en anticorps est une méthode diagnostique de néosporose.

1.4.1.5 Diagnostic de la maladie et dépistage du portage

Le diagnostic clinique de la néosporose canine reste très difficile, c'est de plus une affection qui est peu courante. Certains examens non spécifiques comme un dosage biochimique avec une augmentation des créatines kinases (signe de myosite), une augmentation des enzymes hépatiques (signe de lésions parasitaires hépatiques) ou un dosage du liquide cébrospinal (ou LCS) avec un taux de protéines élevé et de nombreuses cellules inflammatoires peuvent suggérer la présence du parasite. Le diagnostic de certitude peut ensuite s'appuyer sur l'utilisation de méthodes directes ou indirectes.

1.4.1.5.1 Diagnostic direct

Il correspond à la mise en évidence directe du parasite dans les tissus ou liquides prélevés. Une des techniques la plus couramment utilisée est la qPCR, elle permet un diagnostic spécifique, rapide, quantitatif et elle est réalisable à tous les stades du développement à partir de biopsie musculaire, de prélèvement de fèces ou encore de ponction de LCS (Dubey et al. 1998). Elle s'appuie sur l'amplification d'une séquence très conservée du protozoaire. La cytologie à partir de lavage de broncho-alvéolaire, de cytoponction musculaire ou de LCS est également réalisable et présente l'avantage

d'être peu coûteuse, rapide et réalisable dans la pratique quotidienne (Dubey et al. 1998). L'histologie sur biopsie de muscles permet également la mise en évidence du parasite notamment par l'observation des kystes et de lésions de nécroses focales et de myosites étendues, elle est cependant plus lourde et plus coûteuse. Des méthodes immunohistochimiques ont également été mises au point notamment pour distinguer *Neospora caninum* de *Toxoplasma gondii*, elles s'appuient sur la réaction de l'échantillon testé avec un antisérum dirigé contre le parasite (Cole et al. 1993). Des méthodes ELISA de mise en évidence des antigènes de *Neospora* existent (Yin et al. 2012) mais demeurent au stade de recherche, aucune n'étant commercialisée à l'heure actuelle. L'examen coproscopique pourrait sembler pertinent mais il reste peu fiable du fait de la variabilité d'excrétion des oocystes d'un individu à l'autre et d'une durée d'excrétion courte (1 à 2 semaines post-ingestion) (Lindsay, Ritter, Brake 2001).

1.4.1.5.2 Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect s'appuie sur la mise en évidence des anticorps dirigés contre le parasite, sachant que ces derniers apparaissent 3 semaines après le début de l'infection (Fontbonne et al. 2010). Les prélèvements sont du sérum (prélèvement de choix), du plasma et même du liquide pleural, péritonéal ou de l'exsudat. Plusieurs méthodes de mise en évidence des anticorps existent. La méthode IFA (analyse par immunofluorescence indirecte) est la méthode de référence : elle est rapide, peu coûteuse, présente une bonne sensibilité (85%) et spécificité (95%) et se base sur la fixation de tachyzoïtes sur les micropores d'une lame de verre qui constituent la fraction antigénique du test (Dubey et al. 2020). Des tests d'agglutination directe permettent également la mise en évidence des anticorps, où des tachyzoïtes entiers sont formolés formant ainsi le support antigénique. Par rapport à l'IFAT, la sensibilité relative de ce test est bonne (87%) mais pas la spécificité relative (75%) car des faux-positifs sont observés (Dubey et al. 2020). La majorité des tests sérologiques utilisés actuellement se basent sur une méthode ELISA qui a permis la création de tests rapides et qualitatifs mais uniquement en médecine bovine pour l'instant. Ils sont peu coûteux et facilement utilisables dans la pratique quotidienne. La méthode ELISA par compétition permet notamment de quantifier les anticorps présents dans l'échantillon à analyser, c'est une méthode très spécifique (97%) et conventionnelle mais elle n'est

pas réalisée en routine (Björkman, Ugglå 1999). De manière générale, tous les tests ELISA présentent une bonne sensibilité (>90%) si les sérums testés contiennent des taux moyens ou élevés d'anticorps (Dubey et al. 2020).

Malgré la diversité des méthodes existantes, il n'apparaît pas toujours simple de dater le moment de l'infection car la persistance des anticorps peut varier de 4 ans à toute la durée de vie de l'animal (Barber, Trees 1998). Il arrive également que le seuil de détection des anticorps soit trop faible pour la réalisation et l'interprétation d'une sérologie, 2 ans seulement post-infection. La réalisation de 2 analyses sérologiques ou qPCR à quelques semaines d'intervalle est préconisée pour caractériser l'évolution de l'infection selon la variation du titre en anticorps ou la quantité d'ADN parasitaire amplifié.

1.4.1.6 Traitement

Le traitement actuel de choix dans la littérature scientifique est l'utilisation de clindamycine (appartenant à la famille des lincosamides) à une posologie de 10mg/kg per os 3 fois par jour pendant 4 semaines (Reynier 2009) qui peut être associée à l'utilisation de prednisolone à 0,5mg/kg per os une fois par jour pendant 2 semaines lors d'inflammation nerveuse importante. L'association triméthoprime-sulfadiazine a également montré de bons résultats à une posologie de 15mg/kg per os 2 fois par jour pendant 4 semaines (Lindsay, Dubey 2000). Certains anticoccidiens comme le décoquinat ont aussi permis de parvenir à des guérisons mais peu de recul existe encore quant à leur réelle efficacité. D'autres traitements restent au stade expérimental tels que l'utilisation de molécule de chimiothérapie qui réduirait la prolifération du parasite et plus récemment celle d'inhibiteurs de pompes calciques dépendant de la protéine kinase A impliqués dans l'entrée du parasite dans les cellules (Dubey et al. 2020). A l'heure actuelle, aucun traitement n'a encore permis d'éviter une transmission verticale du parasite et donc de limiter les troubles de la reproduction engendrés par ce dernier.

1.4.1.7 Prévention

Aucun vaccin contre *Neospora caninum* n'est disponible actuellement. Le caractère intracellulaire du parasite ne facilite pas l'accès aux antigènes d'intérêts (Dubey et al. 2020). Les mesures de prévention doivent consister à limiter la présence des facteurs de risque d'infection. Il semble donc important de limiter les contacts des chiens avec les hôtes intermédiaires possiblement infectés ou de leurs matières virulentes en évitant les fugues notamment en milieu rural et en évitant dans les élevages de laisser accessibles des cadavres ou des tissus issus d'une gestation (placenta, avortons...).

En élevage canin, même si l'implication de *Neospora caninum* dans les troubles de la reproduction n'a pas été clairement démontrée, il pourrait sembler important de dépister les animaux nouvellement introduits et de les isoler pendant 3 à 4 semaines, temps correspondant à celui de la période de séroconversion afin de dépister un animal infecté de façon plus certaine. La recherche et la quantification des anticorps sanguins pourrait également concerner tous les animaux de l'élevage une à deux fois par an et plus spécifiquement ceux qui auraient présenté des troubles de la reproduction. La question de la réforme d'une femelle reproductrice infectée se pose encore aujourd'hui mais elle constitue une mesure de prudence et de prévention importante. Ces mesures de prévention représentent un coût important au premier abord mais moindre par rapport aux répercussions économiques liées à des avortements successifs, la diminution de la taille des portées ou de la mortinatalité au sein d'un élevage.

Afin d'étudier plus précisément le réel impact de cette maladie, de nouvelles études pourraient se baser sur la recherche systématique du parasite en élevage et le suivi échographique régulier des gestations.

1.4.2. LEISHMANIA INFANTUM

Leishmania infantum est un protozoaire flagellé responsable de la leishmaniose, une maladie infectieuse inoculable caractérisée par une atteinte cutanéomuqueuse et viscérale touchant majoritairement le chien mais également l'homme et causée par la prolifération de cet agent dans les cellules du système des phagocytes mononucléés (Morales-Yuste et al. 2022). Le principal mode de transmission de la maladie est le mode vectoriel, par piqûre par un diptère du genre *Phlebotomus*. Cependant, de récentes études démontrent l'importance de la transmission sexuelle et verticale dans le maintien d'un foyer endémique sans même la présence du vecteur.

1.4.2.1 Nature et description de l'agent et du vecteur

1.4.2.1.1 L'agent

En France, le premier cas de leishmaniose canine a été décrit par Pringault à Marseille en 1914 (Guilhon et al. 1974). Plusieurs espèces de *Leishmania* spp sont à l'origine de la maladie chez le chien. L'espèce la plus fréquemment rencontrée chez le chien est *Leishmania infantum*, un protozoaire flagellé appartenant au complexe *Leishmania donovani*, au genre *Leishmania*, à la famille des Trypanosomatidae et à l'ordre des Kinetoplastida (Bourdoiseau 2000). Ce protozoaire peut présenter deux formes différentes selon le stade de son cycle. Une première forme, amastigote, est exclusivement intracellulaire : elle est présente dans les phagolysosomes des macrophages de l'hôte mammifère, a une forme ovale (4 x 2 µm) et possède un noyau ainsi qu'un kinétoplaste entouré d'une membrane (Figure 14). Les formes amastigotes peuvent également infecter d'autres types cellulaires tels que les cellules de Kupffer, dendritiques, endothéliales, fibroblastiques, neutrophiliques, éosinophiliques mais aussi les cellules néoplasiques (Saridomichelakis 2009). La deuxième forme, promastigote, est retrouvée chez le vecteur ou en milieu de culture et est exclusivement extracellulaire. Elle est fusiforme (de 12-20 µm), mobile et possède un noyau central et un kinétoplaste antérieur ainsi qu'un flagelle à l'extrémité antérieure (Figure 14).

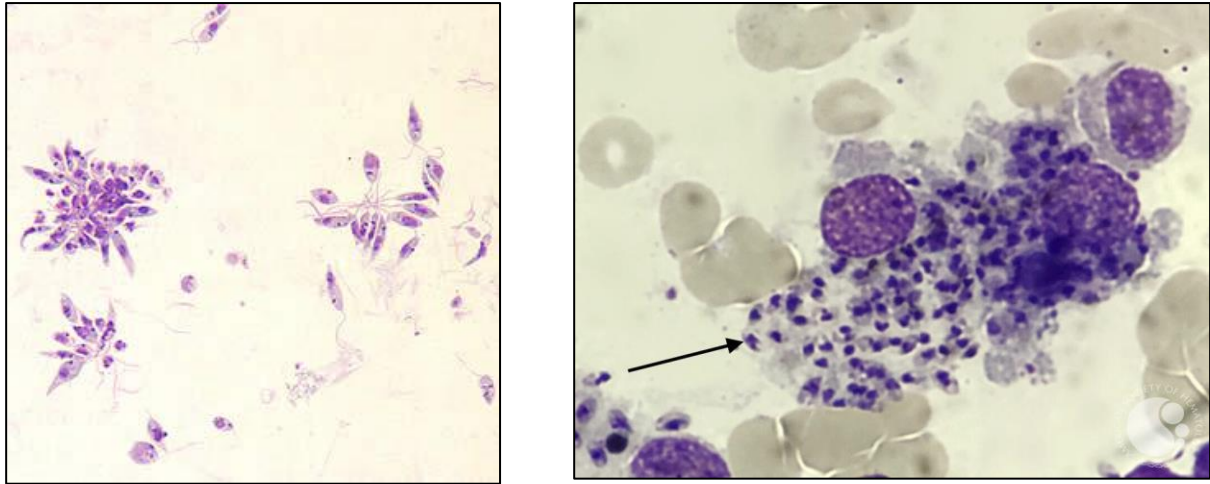


Figure 14 : Leishmanies promastigotes à gauche et amastigotes à droite à l'objectif 100 (d'après Global Health 2017, Vicari 2021)

1.4.2.1.2 Le vecteur

Plus de 900 phlébotomes ont déjà été répertoriés mais seulement deux genres possèdent la capacité d'héberger et transmettre des leishmanies par piqûre : il s'agit des genres *Phlebotomus* et *Lutzomyia* (Alemayehu 2017). Ces diptères nématocères (antenne en forme de fil) appartiennent à la famille des Psychodidés. Ils mesurent généralement 2 à 5 mm, sont jaunâtres et recouverts de soie avec des ailes dressées en V (Figure 15). Leur durée de vie varie de 2 semaines à 2 mois et on peut observer jusqu'à 3 générations d'individus en une année (Bourdoiseau 2000).



Figure 15 : Diptère du genre *Phlebotomus* (d'après ESCCAP France, 2010)

Il a été décrit que seul les femelles étaient hématophages (qui réalise des repas de sang), mais aussi telmophages c'est à dire que le phlébotome ne réalise pas une

ponction directe du sang dans un vaisseau mais qu'il déchire l'épithélium, les vaisseaux lymphatiques et veineux afin de créer un mélange de sang et lymphes (Morales-Yuste 2022). C'est la raison pour laquelle les leishmanies sont essentiellement retrouvées dans la lymphe et non le sang.

En climat tempéré, les phlébotomes sont très actifs du mois de Juin au mois de Septembre lors du crépuscule et durant la nuit, ils entrent en diapause l'hiver. Leur vol est court (environ 4 km de rayon) à l'origine d'une faible dispersion et il est facilement inhibé par le vent ou la pluie. Le reste de l'année, lors des périodes d'inactivités, les phlébotomes logent essentiellement dans les trous d'arbres, les anfractuosités des murs, ou encore sous des tuiles (Bourdoiseau 2000). Une plus grande proportion de foyers de leishmaniose a été observée dans des régions avec des constructions en pierre (exemple du Lot ou des Cévennes), représentant des gîtes larvaires favorisant la reproduction des phlébotomes qui ont besoin d'un support de type plâtre (Morales-Yuste 2022).

1.4.2.2 Fréquence et aire de répartition

1.4.2.2.1 *Leishmania infantum*

La leishmaniose canine est présente sur tous les continents sans exception (Dantas-Torres et al. 2012), c'est une maladie endémique dans près de 50 pays dont la majorité se situent en Europe et en Amérique du Sud avec une prévalence variant de 60 à 80% selon les pays (Baneth et al. 2008). En Europe, la maladie est majoritairement présente dans le Sud où plus de 2,5 millions de chiens seraient infectés mais elle a une tendance à l'expansion vers l'Ouest et le Nord de l'Europe en conséquence du réchauffement climatique qui favorise la dissémination du vecteur (Giancetti, Montomoli 2020). En France, on retrouve 3 foyers historiques principaux de leishmaniose canine à savoir le foyer languedocien et cévenol, le foyer catalan et le foyer Provence-Côte d'Azur mais la maladie s'étend un peu plus chaque année vers l'Océan atlantique et les départements du centre de la France (Figure 16). Une étude menée en 2014 aurait permis d'estimer à environ 0,7 % le taux de chiens infectés par *Leishmania infantum* en France (Mattin et al. 2014).

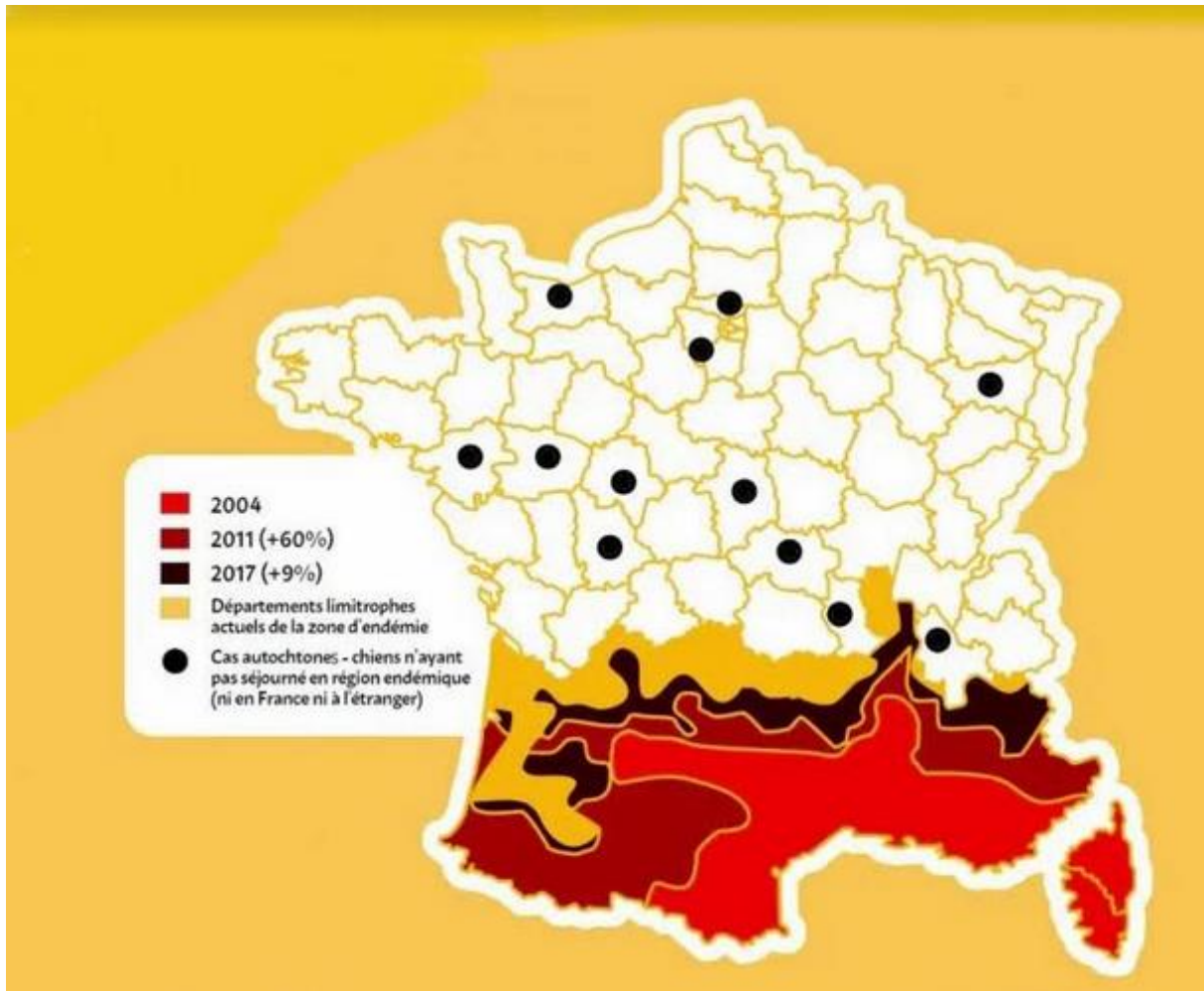


Figure 16 : Répartition et progression des cas de leishmaniose canine selon les départements français (d'après Bourdeau, 2017)

1.4.2.2.2 Des phlébotomes

Les phlébotomes à l'origine de la dissémination de la maladie se retrouvent également sur tous les continents et particulièrement dans les zones tropicales où ils sont actifs toute l'année ainsi que dans les zones très tempérées comme le bassin Méditerranéen. La distribution du phlébotome s'étend progressivement vers des régions plus au nord à la faveur d'une augmentation de la température qui améliore les conditions de développement de l'insecte, on parvient désormais à trouver des phlébotomes dans le Sud de l'Allemagne ou encore en Suisse (ESCAPP France 2015). Certaines prévisions projettent la présence du phlébotome et donc possiblement de la leishmaniose canine dans des pays scandinaves d'ici une dizaine

d'années (Alemayehu, Alemayehu 2017).

1.4.2.3 Les caractéristiques de la transmission

1.4.2.3.1 Espèces cibles

Leishmania infantum est majoritairement retrouvé chez le chien dont le derme représente le réservoir principal de leishmanies, ainsi que chez l'homme. En effet, la leishmaniose est une zoonose contagieuse mortelle et extrêmement répandue à travers le monde ; 700000 à 1 million de nouveaux cas humains apparaissent chaque année (Institut Pasteur 2015) et la leishmaniose est à l'origine de presque 30000 décès chaque année, principalement dans les pays d'Amérique du Sud et d'Afrique du Nord avec des formes cutanées ou viscérales plus graves (Siala et al. 2022). C'est une raison majeure pour laquelle la leishmaniose canine doit faire l'objet d'une surveillance et d'une maîtrise sanitaire particulière, où l'interaction vétérinaire - propriétaire / éleveur joue un rôle important.

D'autres espèces sont sensibles à *Leishmania infantum*, c'est le cas de certains marsupiaux, lagomorphes, rongeurs, chiroptères mais aussi plus fréquemment du renard (Roque, Jansen 2014). Plus rarement, les leishmanies peuvent infecter le chat et le cheval (Souza et al. 2014), les bovins, ovins et caprins semblent aussi être des hôtes réceptifs mais ces espèces n'expriment pas la maladie (Tsakmakidis et al. 2017).

1.4.2.3.2 Modes de transmission

➤ Par inoculation :

La transmission des leishmanies s'effectue principalement par inoculation lors de la piqûre d'un phlébotome infesté qui réalise son repas de sang. Les leishmanies vont alors être régurgitées depuis le tube digestif du vecteur jusque dans la lymphe de l'hôte. Aucun autre arthropode n'est capable de transmettre de leishmanies dans les conditions naturelles (Bourdoiseau 2015). Les puces pourraient également héberger le parasite. L'inoculation par la piqûre de phlébotome est le mode de transmission ayant le plus d'importance sur le plan épidémiologique. Des cas de transmission de la

leishmaniose canine lors de morsure par l'intermédiaire de salive de chien infectante ont également été décrits (Naucke et al. 2016). Un chien donneur de sang doit avoir été préalablement dépisté car la transfusion sanguine constitue également un moyen de transmission des leishmanies vers l'organisme receveur (Owens et al. 2001).

➤ Par transmission sexuelle :

Une transmission vénérienne de la leishmaniose canine a été envisagée suite à la suspicion et la mise en évidence de ce même mode transmission lors d'un cas leishmaniose humaine au Royaume-Uni (Turchetti et al. 2014). La présence de leishmanies dans la semence de chien avait déjà été démontrée en 1996 mais également en 2005 par PCR, ce qui constituait un premier argument pour suggérer l'existence d'une transmission sexuelle de la maladie (Riera, Valladares 1996 ; Diniz et al. 2005).

En 2009, des chercheurs ont souhaité mettre en évidence l'existence d'une transmission sexuelle de la bactérie du mâle à la femelle. Pour cela, ils ont sélectionné 15 chiens mâles déclarés infectés par *Leishmania infantum* suite à la réalisation de test ELISA par immunofluorescence, les chiens ont ensuite été isolés et protégés de tout insectes volants, ils ont été traités avec des pyréthriinoïdes afin de repousser les phlébotomes et 9 d'entre eux ont été gardés car étant les excréteurs de leishmanies dans le sperme les plus importants (réalisation de qPCR sur échantillon de sperme). 14 chiennes sérologiquement négatives ont également été sélectionnées après un mois de quarantaine et une recherche de *Leishmania infantum* négative par PCR sur chacune d'elles. Les chercheurs ont ensuite induit l'œstrus chez les chiennes et 12 des 14 chiennes se sont accouplées avec les 9 mâles précédemment sélectionnés. Suite à ces accouplements, 3 des 12 chiennes ont développé des titres en anticorps du 138^{ème} au 165^{ème} jour (date de fin de l'expérience) après le dernier accouplement. De plus, 6 des 12 chiennes ont présenté un résultat PCR positif à partir de prélèvements réalisés dans la vulve, le vagin, l'utérus, les cornes ainsi que sur la rate, le foie et certains nœuds lymphatiques. Des observations qui démontrent la transmission de *Leishmania infantum* d'un mâle infecté à une femelle lors de

l'accouplement et suggèrent la transmission de la femelle au mâle de par la présence avérée d'ADN bactérien au niveau du vagin des chiennes.

Plusieurs autres études ont constaté suite à l'inoculation de leishmanies à des chiens mâles, l'apparition de trouble de la fertilité, de cas d'orchites, de prostatites chroniques et d'augmentation de la taille des tumeurs de chiens présentant un sarcome de Sticker en lien avec la présence d'amastigotes dans ces tissus (Manna et al. 2012 ; Mir et al. 2012 ; Marino et al. 2012). De plus, la présence et le maintien de zone endémique de leishmaniose canine malgré l'absence de vecteur compétent avec l'exemple de populations de Fox-Hound dans certaines régions des Etats-Unis (Petersen 2009), permettent d'affirmer l'existence et l'importance épidémiologique de cette voie de transmission.

➤ Par transmission verticale :

La transmission verticale de *Leishmania infantum* a été démontrée à plusieurs reprises notamment par la mise en évidence de l'ADN du parasite par PCR ou immunohistochimie dans des prélèvements de foie, de moelle osseuse, de rate, de reins, de tissus lymphoréticulaires réalisés sur des chiots issus d'avortements de mères infectées mais aussi dans des échantillons placentaires (Masucci et al. 2003). Une étude a révélé la présence par PCR d'ADN de *Leishmania infantum* chez près de 26 % d'un groupe de 30 chiots issus de mères symptomatiques et asymptomatiques naturellement infectées (Masucci et al. 2003). D'autres travaux ont également constaté lors de l'infestation par *Leishmania infantum*, des lésions de placentites nécrosantes, de la mortalité néonatale et régulièrement un très mauvais pronostic au-delà d'un an pour les chiots survivants (Gibson-Corley et al. 2008 ; Freeman et al. 2010).

Afin de mettre en évidence cette transmission placentaire, Boggiatto (2011) a étudié la gestation d'une femelle Fox-Hound de 7 ans diagnostiquée infectée par *Leishmania infantum* (par analyse sérologique et qPCR), suite à une insémination artificielle. Sur 12 chiots nés, 8 ont été euthanasiés le premier jour (afin d'exclure une transmission lactée) et sur lesquels ont été prélevés différents tissus qui ont été analysés par PCR.

7 des 8 chiots ont présenté des résultats positifs à l'analyse de leurs tissus ainsi que 2 des 4 autres chiots euthanasiés à 3 mois d'âge et présentant en plus des maladies systémiques. Des résultats qui permettent de confirmer l'existence de cette voie de transmission.

Cependant, la démonstration de l'infection congénitale n'est pas toujours évidente car il n'existe pas de moyen diagnostique pour différencier une infection par voie verticale d'une inoculation et car l'administration de traitements à des mères infectées permet de réduire la charge parasitaire et donc la probabilité de transmission aux chiots (Toepp et al. 2019).

Du fait d'une absence de résistance des leishmanies dans le milieu extérieur, il n'existe pas de mode de transmission indirecte de la maladie.

1.4.2.4 Les facteurs de risque d'infection

1.4.2.4.1 Type de réponse immunitaire et sensibilité

La capacité d'un individu à combattre et éliminer l'infection par *Leishmania infantum* va dépendre du type de réponse que le système immunitaire va développer en réponse à la présence du parasite (de Almeida Leal et al. 2014). Chez un chien qui va être résistant à l'infection, c'est une réponse de phénotype Th1 qui est principalement observée. Cette réponse se caractérise par la libération de plusieurs molécules comme les cytokines IL-2 (interleukine), les IFN (interférons) gamma et les TNF α (Tumor Necrosis Factor) qui vont permettre une activation spécifique des macrophages. L'IFN gamma va également stimuler la production de NO (monoxyde d'azote), toxique pour les formes amastigotes. Ces mêmes molécules vont stimuler l'activité cytolytique des LTCD8+ activés ainsi que la production d'immunoglobulines (IgG2 notamment) qui vont inhiber la multiplication des leishmanies et réduire leur vitalité. Cette réponse de type Th1 va entraîner une lyse des macrophages infectés et donc la destruction des amastigotes, qui permettra d'aboutir à une auto-guérison (de Almeida Leal et al. 2014 ; Toepp, Petersen 2020)(Figure 17).

Chez un chien sensible, c'est une réponse de phénotype Th2 qui va être mise en place avec la production de cytokines IL-4 et IL-10 entraînant une stimulation polyclonale des lymphocytes B associée à la production de différents types d'immunoglobulines à savoir des IgM, des IgA et des IgG1 et G2 en quantité moindre (de Almeida Leal et al. 2014). A la différence d'une réponse de type Th1, les immunoglobulines produites ne vont pas s'avérer protectrices et vont entraîner le dépôt d'immuns complexes circulants à l'origine de glomérulonéphrite ainsi que la mise en place d'auto-anticorps s'attaquant entre autres aux globules rouges d'où l'apparition possible de cas d'anémie. Cette réaction ne va pas empêcher la dissémination du parasite et va au contraire entraîner l'apparition d'affections secondaires. La différence de sensibilité d'un individu a donc une composante principalement génétique car selon l'environnement cytokinique, les lymphocytes activés seront orientés soit vers une réponse de type Th1 soit Th2, ce qui conditionnera la progression de la maladie chez l'hôte (Hosein et al. 2017).

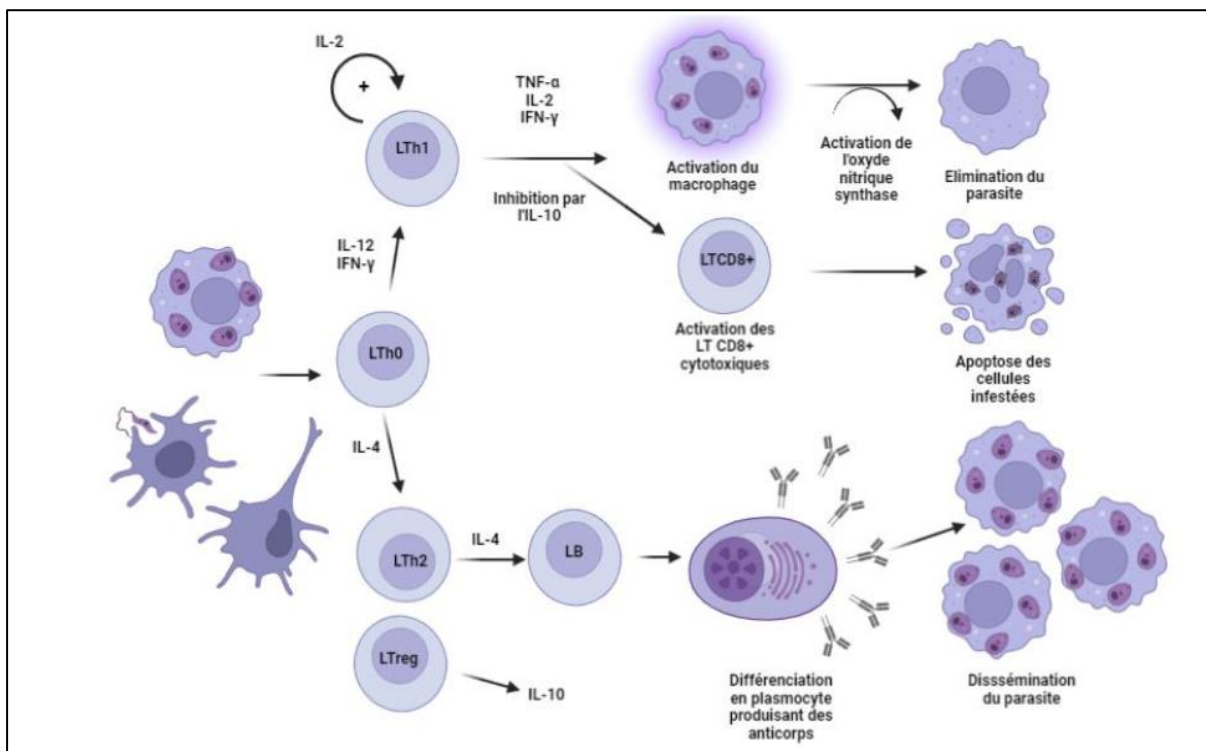


Figure 17 : Les deux types de réponses immunitaires pouvant être stimulées par une infection à *Leishmania infantum* (d'après Bossa, 2022)

1.4.2.4.2 Age

Des études récentes ont permis de constater que des pics de séropositivité étaient atteints chez les animaux âgés de 5 à 8 ans, probablement en raison de contacts plus nombreux avec les phlébotomes et un temps passé en extérieur plus important comparé à de plus jeunes animaux (Rombolà et al. 2021).

1.4.2.4.3 Mode de vie

Les chiens de travail ou de chasse, passant plus de temps en extérieur que d'autres chiens, ont deux fois plus de chances de développer l'infection. Ce risque est d'autant plus important pour les chiens de chasse qui vivent en meute car une densité d'animaux importante est un facteur de risque accru d'infection par les leishmanies (Rombolà et al. 2021).

1.4.2.4.4 Race et type de poil

Certaines races semblent présenter une sensibilité plus importante lors de l'infection sans explication particulière : il s'agit du Boxer, du Cocker Spaniel, du Berger Allemand, du Rottweiler et de certains dogues (Belo et al. 2013). D'autres races au contraire, comme le Podenco d'Ibiza, ont acquis une résistance importante avec une orientation de la réponse immunitaire vers le type Th1. Celle-ci pourrait avoir été acquise par une pression de sélection des animaux résistants dans les régions fortement endémiques (Rombolà et al. 2021). Les chiens avec des poils courts ou mi-longs semblent présenter un risque d'infection supérieur, peut être en relation avec une plus forte émission de CO₂ et de radiations associées à la chaleur corporelle, deux facteurs attracteurs pour le vecteur (Rombolà et al. 2021).

1.4.2.4.5 Facteurs génétiques

L'expression de certains gènes contribueraient à améliorer l'efficacité de la réponse immunitaire innée. C'est le cas du gène *CBD1*, codant pour des défensines et augmentant l'effet chimiotactique et anti-microbicide des cellules dendritiques (de Vasconcelos et al. 2019). Le gène *NRAMP1* a également été mis en évidence,

permettant l'expression de protéines de transport membranaire d'ions qui vont favoriser l'activation des macrophages en activant la production de diverses cytokines comme l'IL-1b, le TNF α ou celle de NO (da Silva et al. 2017).

1.4.2.4.6 Maladies concomitantes

L'infection par *Leishmania infantum* s'accompagne d'infections concomitantes, notamment des infections parasitaires à *Ehrlichia* ou *Dirofilaria immitis* mais également des affections immunitaires comme le pemphigus ou encore des endocrinopathies et des phénomènes néoplasiques. La leishmaniose étant à l'origine d'un état d'immunosuppression, elle peut favoriser l'apparition de maladies secondaires ou la sortie de latence d'autres éléments pathogènes tels que *Demodex canis*, *Neospora caninum* ou encore le CHV-1. A l'inverse, des co-infections avec *Babesia canis* ou *Dirofilaria immitis* peuvent favoriser le développement d'une forme progressive de la maladie (Saridomichelakis 2009).

1.4.2.4.7 Environnement

Un microclimat favorable à la reproduction et au développement des phlébotomes est un facteur de risque supplémentaire d'infection pour les chiens. De plus, la présence de végétation à proximité semble favoriser la présence du parasite (Cortes et al. 2012 ; Belo et al. 2013).

1.4.2.5 Pathogénie et signes cliniques observés

1.4.2.5.1 Pathogénie

➤ Le cycle de *Leishmania infantum* :

Leishmania infantum est un parasite à cycle dixène, c'est-à-dire qu'il nécessite 2 hôtes pour réaliser son cycle de développement : d'une part, les phlébotomes hébergeant la forme promastigote ainsi qu'un hôte vertébré (le chien) d'autre part hébergeant la forme amastigote. Lors du repas de sang, la piqûre du phlébotome va entraîner une libération des macrophages présents initialement dans le derme du chien et contenant

les amastigotes qui vont alors être aspirés par la trompe de l'insecte (Bates 2007).

Ensuite, c'est une baisse de la température et une hausse de pH liées au changement d'hôte qui va entraîner le passage de la forme amastigote à la forme promastigote procyclique en 12 à 18 heures. Le parasite va ensuite évoluer sous forme de nectomonades puis de leptomonades à l'intérieur du tube digestif du phlébotome en une semaine environ. Cette dernière forme va permettre la sécrétion d'un gel majoritairement constitué de protéophosphoglycane à l'origine du phénomène de régurgitation qui va permettre la transmission de promastigotes métacycliques lors du prochain repas de sang du vecteur. En plus des promastigotes, la femelle inocule de la salive ayant des propriétés vasodilatatrices et anti-hémostatiques mais aussi du gel produit par les leptomonades et possédant une activité modulatrice de la réponse immunitaire favorisant alors la survie et la réplication des leishmanies. Le promastigote métacyclique inoculé va ensuite rejoindre un phagocyte mononucléé pour se différencier en forme amastigote intracellulaire qui se divisera par scission binaire et provoquera la lyse des cellules qu'elle infecte (Kaye, Scott 2011).

➤ Le mécanisme pathogénique :

Une fois les formes amastigotes présentes dans le derme du chien nouvellement infecté, les premières cellules à intervenir sont les neutrophiles et les macrophages. De par des mécanismes similaires de phagocytoses, ces cellules vont capturer les parasites afin de les isoler dans leur phagolysosome où différentes stratégies seront mises en place selon le type de cellule afin d'éliminer le parasite. Les neutrophiles vont notamment produire des dérivés oxygénés et des agents microbicides (Pereira et al. 2017), mais ils vont aussi par la sécrétion de certaines cytokines (IL-8, INF gamma, TNF α), favoriser l'activation de macrophages (Toepp, Petersen 2020). Les macrophages vont également sécréter des substances toxiques comme l'oxyde nitrique, mais ils vont surtout stimuler la réponse immunitaire vers un type Th1 via la production d'IL 12 et l'interaction avec des récepteurs TLR (Toll Like Receptor) présents à la surface des leishmanies. La mise en place d'une réponse immunitaire adaptative de type 1 sera d'autant plus probable que le nombre d'interaction entre

récepteurs TLR et macrophages sera grand (Hosein, Blake, Solano-Gallego 2017). Les cellules de Langherans qui sont des cellules présentatrices d'antigènes présent dans le derme, vont également affluer sur le site d'inoculation (via la production de molécules chimiotactiques). Ces cellules vont phagocyter les leishmanies puis présenter les antigènes aux lymphocytes T grâce à leur molécule du CMH2 (Complexe majeur d'histocompatibilité). L'activation du système du complément intervient également lors d'une infection par *Leishmania infantum*, il joue un rôle important dans l'élimination et l'opsonisation d'une grande partie des parasites (Tirado et al. 2021) et représente un des mécanismes les plus importants permettant d'aboutir à l'auto-guérison de l'individu. Cependant les leishmanies ont développé des mécanismes d'échappement à l'immunité innée, comme des altérations dans le mécanisme d'action du système du complément ou l'utilisation des neutrophiles pour rester dissimulées et infecter indirectement les macrophages qui les phagocytent (Toepp et al. 2019).

Par la suite, selon le type de réponse immunitaire adaptative qui aura précédemment été stimulée, l'infection sera progressive ou contrôlée. En cas d'infection évolutive, le chien sera symptomatique et positif lors du diagnostic PCR et sérologique. Si l'infection est contrôlée par le système immunitaire, le chien reste asymptomatique, positif lors du diagnostic PCR et séronégatif (ou séropositif proche du seuil). La période d'incubation de la maladie est généralement très longue, elle peut prendre de plusieurs mois à plusieurs années selon la rapidité de dissémination des leishmanies et leurs interactions avec le système immunitaire de l'hôte (Morales-Yuste 2022).

1.4.2.5.2 Symptômes et lésions associés

❖ Observation des symptômes et lésions :

La leishmaniose est une maladie relativement polymorphe, elle se manifeste à la fois par des signes généraux mais aussi par d'autres symptômes très divers ainsi que par des modifications hématologiques et biochimiques.

➤ Les signes généraux :

Suite à l'infection est constatée dans 65% des cas (Morales-Yuste 2022), l'apparition d'un amaigrissement et d'une émaciation pouvant aller jusqu'à la cachexie et s'expliquant soit par une compétition avec le parasite pour la captation des nutriments soit par une maladie rénale chronique secondaire. De l'anorexie, un syndrome polyuro-polydipsie, des épisodes d'hyperthermie, des vomissements, de la diarrhée mais aussi une splénomégalie liée à la prolifération et l'infiltration de cellules immunitaires font parties des symptômes observés chez près de 70% des chiens infectés (Saridomichelakis 2009). Une polyadénomégalie des nœuds lymphatiques périphérique en lien avec la forte stimulation du système immunitaire est aussi un symptôme retrouvé, plus caractéristique de la maladie (Lima et al. 2004). Dans de plus rares cas, un épistaxis dû à des thrombocytopathies et des pathologies hépatiques secondaires peuvent être observés (Koutinas 2014).

➤ Les signes cutanés :

Des troubles dermatologiques sont retrouvés dans 90% des cas d'infection à *Leishmania infantum* (Saridomichelakis 2009). Les lésions fréquemment observées sont des dermatites pouvant être alopecique, érythémateuse, ulcérateuse, nodulaire, proliférative et papuleuse, réparties localement, régionalement ou étendue à tout le corps (Koutinas 2014). Des phénomènes de squamosis important, d'hyperkératose, d'hyperpigmentation mais aussi d'onychogryphose sont remarquables (Saridomichelakis 2009). En phase plus avancée de la maladie, des pyodermites secondaires superficielles ou profondes peuvent apparaître, *Malassezia pachydermatis* étant régulièrement incriminée (Solano-Gallego et al. 2009). Ces troubles dermatologiques sont principalement liés à une infiltration granulomateuse et pyogranulomateuse et des dépôts d'immuns complexes en quantité importante dans toutes les strates de la peau (Saridomichelakis 2009).

➤ Les signes rénaux :

L'affection secondaire principalement associée à la leishmaniose canine est la maladie

rénale qui constitue même parfois l'unique manifestation de l'infection parasitaire. Tout comme les lésions dermatologiques, les lésions rénales sont consécutives aux dépôts d'immuns complexes dans les glomérules et secondairement au niveau du système tubulo-interstitiel. Dans de plus rares cas, des dépôts de substance amyloïde peuvent être constatés (Saridomichelakis 2009). La maladie rénale peut être suspectée lors de protéinurie asymptomatique. Selon la proportion de néphrons détruits, elle peut évoluer vers une maladie rénale chronique, un syndrome néphrotique et même un syndrome urémique lors de stades plus avancés (Koutinas 2014).

➤ Les signes ophtalmologiques :

Les lésions oculaires sont principalement causées par l'infiltration granulomateuse et lymphoplasmocytaire des différentes structures de l'œil. Elles sont induites par la présence des leishmanies mais aussi causées par le dépôt d'immuns complexes et dans certains cas d'atteintes plus systémiques (détachement rétinien dû à de l'hypertension artérielle). Les troubles oculaires induits sont les seuls symptômes observés dans 4 à 16% des cas de leishmaniose clinique (Koutinas 2014). Des blépharites, conjonctivites ou kérato-conjonctivites sèches liées à la destruction des glandes lacrymales par l'inflammation générée et plus fréquemment des uvéites antérieures pouvant évoluer vers des glaucomes et même de la cécité sont alors observés (Solano-Gallego et al. 2009).

➤ Les signes locomoteurs et digestifs :

Moins fréquemment, des troubles musculo-squelettiques sont constatés avec l'apparition de polyarthrites, d'ostéomyélites et de myosites touchant préférentiellement les muscles masticateurs et pouvant conduire à des amyotrophies importantes (Saridomichelakis 2009). La présence d'hépatite et de colite chronique peuvent être constatées lors d'infiltration des cellules hépatiques ou intestinales et dues à l'inflammation chronique granulomateuse générée par la présence des leishmanies dans ces tissus (Koutinas 2014).

➤ Les modifications hématologiques et biochimiques :

On constate l'apparition d'anémies (liés à des hémorragies, de l'hémolyse ou une atteinte rénale) qui au début sont normochromes, normocytaires et régénératives et qui progressivement deviennent arégénératives en conséquence de l'inflammation granulomateuse qui conduit à des hypoplasies et aplasies médullaires. Cette atteinte de la moelle entraîne également des leucopénies même si ce sont des leucocytoses qui sont observables dans un premier temps en lien avec la stimulation inflammatoire initiale. Des thrombopénies sont également fréquentes et expliquent les épistaxis observés sur certains chiens (Ribeiro et al. 2013).

Les anomalies biochimiques sont en lien direct avec les lésions organiques observées. Suite aux lésions hépatiques peut être constaté : une augmentation de la concentration sanguine en ALAT (alanine aminotransférase), en ASAT (aspartate aminotransférase) ainsi qu'une augmentation de l'urémie et de la créatininémie en lien avec les lésions rénales. Enfin, conséquence des stimulations inflammatoires et immunitaires importantes générées par les leishmanies, des hyperprotéïnémies avec hypoalbuminémie et des hyperglobulinémies (dus à la forte réponse Th2) marquées peuvent être observées (Solano-Gallego et al. 2009).

❖ La gradation des formes cliniques :

Selon l'observation des symptômes, leur sévérité et le résultat des tests diagnostiques de laboratoire lors d'une infection par *Leishmania infantum*, plusieurs classifications ont été établies afin d'aider le praticien vétérinaire à définir le traitement approprié et à avoir une idée du pronostic concernant l'animal infecté (Tableau 7).

Tableau 7 : Stades cliniques lors d'une infection par *Leishmania infantum* (d'après Morales-Yuste, 2022)

Stade	Signes cliniques	Sérologie (titre)	Données biologiques	Pronostic
0	Aucun	Faible	Normales	Bon
I	Modérés	Faible / Proche du seuil	Peu ou non modifiées	
II	Nets / Etat général dégradé	Faible à élevé Jusqu'à 3-4 x la valeur du seuil	Modifiées à dégradées (hyperprotéïnémie)	Bon à réservé
III	Nets et accusés Insuffisance rénale +	Moyen à élevé > 3-4 x la valeur du seuil	Dégradées (anémie régénérative puis arégénérative, créatininémie élevée, RPCU > 1)	Réservé à péjoratif
IV	Très accusés Insuffisance rénale +++	Elevé	Très dégradées (anémie arégénérative, créatininémie très élevée, RPCU > 5)	Très mauvais

RPCU : Rapport protéine sur créatinine urinaire

1.4.2.6 Diagnostic de la maladie et dépistage du portage

Dans un premier temps, la présence de la maladie peut être fortement suggérée par la mise en relation d'observations cliniques et hématobiochimiques tout en prenant en compte le contexte épidémiologique. Cependant le diagnostic de certitude doit s'appuyer sur une démarche diagnostique précise, reposant sur différentes méthodes d'analyses.

1.4.2.6.1 Les méthodes de diagnostic direct

➤ La cytologie et l'histologie :

La cytologie et l'histologie sont deux méthodes qui vont permettre l'observation directe

des leishmanies au sein des cellules infectées ainsi que les lésions cellulaires associées mais elles permettent aussi d'avoir une idée de la charge parasitaire. La cytologie est réalisée à partir d'une cytoponction à l'aiguille fine des lésions nodulaires observables, des nœuds lymphatiques hyperplasiés et dans de plus rares cas de la moelle osseuse. L'observation de formes amastigotes à l'intérieur de cellules macrophagiques permet d'affirmer l'infection par *Leishmania infantum* mais celle-ci devra être confirmée par des tests de laboratoire supplémentaires. Des infiltrations lymphoplasmocytaires et macrophagiques des tissus ponctionnés sont souvent observables (Paltrinieri et al. 2016). Cependant, la non observation du parasite en présence de signes cliniques évocateurs ne doit pas pousser le vétérinaire à exclure cette cause, mais plutôt à poursuivre la recherche avec d'autres tests. L'examen cytologique présente l'avantage d'être simple, rapide, peu coûteux, spécifique à 100% mais limité en termes de sensibilité (35 à 60%). Celle-ci va dépendre de la qualité du préparateur, du lecteur, du temps passé sur la lame et du nombre de champs microscopiques étudiés. A noter que cette méthode reste plus sensible chez un chien symptomatique (Solano-Gallego et al. 2009 ; Paltrinieri et al. 2016).

L'histologie se base sur le même principe sauf qu'elle nécessite des prélèvements de nœuds lymphatiques, de rate ou de moelle osseuse et qu'elle s'appuie sur une coloration à l'hémalum-éosine pour la mise en évidence du parasite. Cette méthode est donc plus laborieuse et longue à réaliser et l'identification des amastigotes peut s'avérer parfois plus complexe qu'en cytologie même si elle permet d'obtenir plus d'informations concernant les caractéristiques lésionnelles. Sa spécificité est également de 100% mais sa sensibilité reste semblable à celle de l'analyse cytologique (Paltrinieri et al. 2016). L'histologie peut être complétée par un examen immunohistochimique présentant une sensibilité de 93% et une spécificité de 100%, la sensibilité étant la meilleure pour un analyse réalisée à partir d'un prélèvement de ganglion lymphatique (Moreira et al. 2007).

➤ La méthode PCR :

C'est la méthode de confirmation utilisée suite à la réalisation d'une cytologie ou d'une

histologie ayant mis en évidence la présence du parasite. La PCR constitue une méthode de diagnostic précoce qui permet la mise en évidence du parasite avant même la période de séroconversion. Cette méthode est la plus sensible pour la mise en évidence de l'ADN du parasite (Travi et al. 2018). Une étude comparant la sensibilité de différentes méthodes diagnostiques de leishmaniose canine, a démontré une sensibilité de 100% concernant la recherche de la bactérie par PCR, suite à des prélèvements sanguins réalisés sur 89 chiens tous préalablement diagnostiqués infectés par analyse cytologique (Moreira et al. 2007). Tout comme l'immunohistochimie, la sensibilité de la PCR semble meilleure à partir d'un prélèvement de ganglion lymphatique (93% contre 50% pour des prélèvements de peau ou de sang) (Travi et al. 2018). De plus, la recherche de *Leishmania infantum* par qPCR associée à l'amplification combinée de séquences ADN codant pour deux antigènes appartenant à la bactérie, semble encore améliorer la sensibilité de cette méthode (près de 100% contre 85% pour une PCR « classique »)(Duthie et al. 2018). La qPCR permet en plus de suivre l'efficacité du traitement en déterminant la charge parasitaire présente dans le prélèvement et donc suivre l'évolution de l'infection. En revanche, la spécificité de la PCR ou qPCR reste plus faible que pour une analyse cytologique ou histologique, elle oscille entre 95 et 100% (Travi et al. 2018). La PCR peut être réalisée à partir de prélèvements de lésions nodulaires, de nœuds lymphatiques, de moelle osseuse, de rate, d'écouvillons oraux ou nasaux et avec une sensibilité diminuée à partir de prélèvements de sang et d'urine. Un résultat PCR positif signifie que l'animal est infecté de façon transitoire ou permanente ; s'il présente des signes cliniques évocateurs, un résultat positif permet de renforcer la suspicion et d'établir un diagnostic de certitude si un diagnostic cytologique a préalablement été établis (Morales-Yuste 2022).

1.4.2.6.2 Les méthodes sérologiques

Les différents tests sérologiques ne permettent d'établir un diagnostic qu'après un mois post-infection, période correspondant au temps de séroconversion de l'animal face à l'infection par *Leishmania infantum* et pouvant s'étendre à 5 mois (Moreno et al. 2002). Il existe différentes méthodes sérologiques utilisables : la méthode ELISA, la méthode IFI (immunofluorescence indirect), la méthode d'agglutination au latex ou

encore la méthode immunochromatographique. Les sensibilités et les spécificités des tests sérologiques utilisés vont varier selon la méthode sur laquelle ils se basent. Les caractéristiques de ces différentes méthodes sont résumées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques des différentes méthodes de dépistage sérologiques (Hubert 2006)

Méthode	Principe	Sensibilité	Spécificité	Résultat	Commentaires
TIC	Révélation d'Ac sérique sur membrane	30-90% (Paltrinieri et al. 2016)	90% (Paltrinieri et al. 2016)	Coloration des deux bandes	- Substance tampon liée à l'échantillon - Faible taux de peu révélés
Agglutination au latex	Billes de latex recouvertes d'Ag semi-purifiés	91-100% (Travi et al. 2018)	72-100% (Travi et al. 2018)	Agglutinats blancs visible à l'œil nu	- Détection précoce IgM - Lecture subjective
ELISA	- Méthode de choix - Ag soluble - Combinaison antigénique	85% (Travi et al. 2018)	93% (Travi et al. 2018)	Titre seuil : 0.8	- Technique de routine - Faux positifs très rares
IFI	- Méthode de référence - Ag de paroi forme leptomonas anti-igG canine marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine	99% (Travi et al. 2018)	100% (Travi et al. 2018)	Titre seuil : 1/50 ou 1/80 selon le laboratoire	- Lecture subjective au microscope - Faux négatifs de 5 à 19% (conservation sérum, immunodéficiences naturelle ou induite)

TIC : Test immunochromatographique ; ELISA : Technique d'immunoabsorption par enzyme liée ; IFI : Test d'immunofluorescence indirect ; Ac : anticorps ; Ag : antigène ; IgX : Immunoglobuline X

La mesure du titre en anticorps va informer le vétérinaire sur l'efficacité de la réponse

immunitaire, stimulée par l'infection de l'animal testé. Pour un test quantitatif, si le titre en anticorps circulants est faible (<300 unité internationale), cela signifie que la réponse immunitaire est efficace, le chien sera alors considéré comme infecté mais contrôlant l'infection (asymptomatique) ou exposé. Au contraire, si le titre en anticorps est très élevé (>800 unité internationale), cela signifie que le système immunitaire peine à éliminer le parasite, le risque de progression de la maladie vers des formes graves sera alors plus important (Hubert 2006). La période d'incubation de la maladie étant longue, un animal symptomatique aura toujours une très forte probabilité d'être trouvé séropositif (Solano-Gallego et al. 2009). Les méthodes sérologiques présentent tout de même certaines limites. En effet, un faux négatif peut être obtenu dans le cas où le test sérologique est réalisé avant la période de séroconversion et lorsque l'immunosuppression induite par une infection grave limite de façon trop importante la production d'anticorps (Travi et al. 2018). Des faux positifs peuvent aussi être obtenus pour cause des réactions croisées avec des agents responsables de l'ehrlichiose ou encore de la babésiose. Lors d'une suspicion clinique et/ou épidémiologique, l'utilisation de ces tests s'inscrit dans une démarche diagnostique précise où les résultats fournis par la cytologie et la méthode PCR viennent s'ajouter et se compléter (Figure 18).

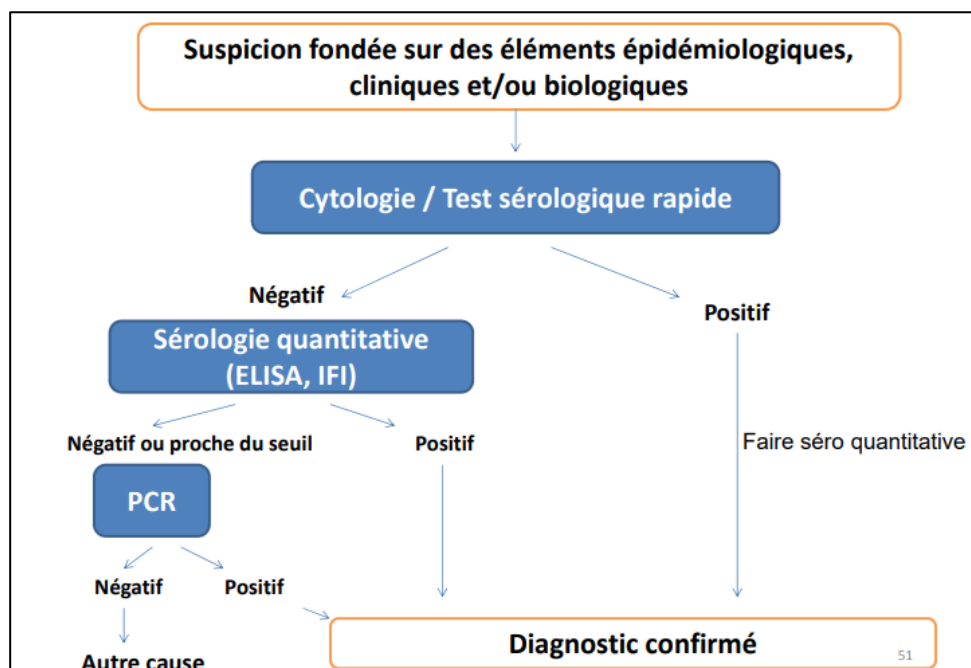


Figure 18 : Démarche diagnostique lors d'une infection à *Leishmania infantum* (d'après Hubert 2006)

Dans un cadre préventif de sélection des reproducteurs et d'introduction de nouveaux animaux dans un élevage, cette démarche diagnostique pourra se limiter à la réalisation d'un test sérologique si les animaux ne sont pas cliniques.

1.4.2.7 Traitement

Une fois le diagnostic de leishmaniose confirmé, un traitement peut être mis en place par le vétérinaire. Il sera alors important d'informer le propriétaire sur la longévité, le coût et les possibles effets secondaires du traitement. L'animal étant porteur du parasite à vie, le traitement va donc être mis en place à vie, ce qui va entraîner des contraintes pratiques et un coût important pour le propriétaire. Les rémissions sont transitoires et les rechutes sont possibles, ce qui va nécessiter un suivi médical spécifique pour contrôler l'évolution de la maladie. Dans certains cas, l'euthanasie devra être envisagée au vu du pronostic mais aussi selon le contexte du lieu de vie de l'animal, en ne négligeant pas la présence de personnes immunodéprimées à proximité du chien malade qui pourraient être infectées par cette zoonose contagieuse.

➤ Le protocole de traitement :

Le consensus européen actuel se base sur l'utilisation complémentaire de deux molécules lors du traitement de la leishmaniose canine. La première molécule est « leishmanicide », l'antimoniote de méglumine à une posologie de 100 mg/kg/jour pendant 1 mois par voie sous cutané. Cette molécule a une activité inhibitrice des enzymes métaboliques de *Leishmania infantum*, elle présente une toxicité rénale ce qui nécessitera la mise en place d'un suivi de la fonction rénale. Une altération de l'état général peut être observée lors de la première semaine de traitement, liée à un phénomène de stibio-reviviscence qui correspond à la mort d'un grand nombre de parasites et donc la libération d'une grande quantité d'antigènes dans le sang (Lamoureux 2016). La deuxième molécule du traitement est « leishmaniostatique », l'allopurinol à une posologie de 15 mg/kg 2 fois par jour par voie orale, 3 semaines par mois (3 semaines de traitement, puis une semaine sans traitement), pendant 6 à 18 mois et parfois à vie selon les rechutes. L'allopurinol a une action inhibitrice des enzymes permettant la synthèse des bases puriques qui composent l'ADN, ce qui

conduit à une inhibition de la multiplication du parasite. La métabolisation de l'allopurinol par la forme amastigote conduit à la formation d'un composé toxique pour les leishmanies. En revanche, l'utilisation continue d'allopurinol peut conduire à la formation de concrétion de xanthine dans les urines d'où la réalisation d'une pause thérapeutique durant une semaine (Lamoureux 2016). C'est la raison pour laquelle une alimentation spéciale allégée en protéines et en purines doit être mise en place en complément du traitement médical.

Il sera important d'adapter les modalités de traitement en fonction du stade clinique de la maladie, et en particulier prendre en charge une maladie rénale, une anémie, ou une réponse inflammatoire et immunitaire extrême.

La mise en place du traitement devra donc obligatoirement s'accompagner d'un suivi médical régulier. Ce suivi doit être fait par la réalisation d'analyses biochimiques permettant de constater l'évolution des lésions organiques, mais aussi d'une numération formule ainsi que d'une analyse d'urine comprenant la détermination du rapport protéine/créatinine urinaire afin de contrôler la fonction rénale. Un premier suivi est conseillé un mois après le début du traitement, puis tous les trois à quatre mois et enfin tous les six mois passé la première année de traitement si le chien présente une amélioration clinique (Lamoureux 2016). Une sérologie quantitative peut également être réalisée six mois après le début du traitement puis tous les six mois par la suite afin de constater la diminution de la production d'immunoglobulines, signe d'une maîtrise de l'infection par le système immunitaire (Solano-Gallego et al. 2009).

1.4.2.8 Prévention

1.4.2.8.1 Prophylaxie sanitaire

Elle est essentiellement basée sur l'utilisation d'antiparasitaires externes sous forme de spray, spot-on ou collier à base de pyréthriinoïdes. Lors d'un voyage dans une zone endémique, il est notamment conseillé d'utiliser un collier répulsif dès une semaine avant l'arrivée dans le pays en question et de le renouveler tous les 5 mois. Il est également important de ne pas laisser son animal en extérieur lors des fortes périodes

d'activité du vecteur (principalement la nuit). L'euthanasie de chiens infectés et présentant des formes cliniques graves ne joue aucun rôle dans la prévention de la maladie dans des zones endémiques (Toepp et al. 2019). La stérilisation reste un bon moyen de prévention de la maladie car elle permet de limiter la transmission du parasite lors de l'accouplement et de la gestation, deux voies de transmission jouant un rôle important dans la dissémination de la maladie (voir plus haut).

A l'échelle de l'élevage et dans des zones endémiques de leishmaniose, il est important de réaliser un dépistage sérologique de tous les reproducteurs nouvellement introduits afin d'éviter la dissémination du parasite au sein de l'élevage. Un dépistage annuel de tous les autres animaux de l'élevage serait également un bon moyen de surveillance et de maîtrise de la maladie.

1.4.2.8.2 Prophylaxie médicale

Plusieurs vaccins existent afin de stimuler la réponse immunitaire lors d'une infection par *Leishmania infantum*. La vaccination va permettre la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative de type Th1, efficace contre les parasites (Lamoureux 2016). Cet acte va alors permettre de diminuer le risque de développement des formes cliniques de leishmaniose en atténuant les signes cliniques et en réduisant l'infectiosité des chiens envers les phlébotomes mais elle n'évite pas l'infection (Solano-Gallego et al. 2009). Un seul vaccin est commercialisé en France à l'heure actuelle (Letifend®, MSD, Puteaux), un vaccin à protéines recombinantes non adjuvé. Le protocole vaccinal est composé d'une injection de primovaccination qui peut être réalisée à partir de l'âge de 6 mois chez des chiens séronégatifs, puis les rappels sont annuels. Il reste conseillé de réaliser avant toute vaccination une sérologie quantitative afin de s'assurer de la séronégativité de l'animal auquel cas la vaccination sera inutile d'un point de vue immunologique (Solano-Gallego et al. 2009).

2. AU SEIN DE L'ESPECE FELINE

2.1. Les agents viraux

2.1.1. LE FIV

Le FIV ou virus de l'immunodéficience féline est un virus semblable au HIV à l'origine du syndrome d'immunodéficience acquise (ou SIDA) en médecine humaine. Le FIV va agir de la même façon chez le chat en étant à l'origine de phénomène d'immunodéficience sévère et d'évolution souvent lente qui vont laisser l'animal plus sensible à des pathogènes opportunistes et au développement d'affections secondaires diverses.

2.1.1.1 Nature et description de l'agent

Le FIV est un Lentivirus découvert en 1986 (Pedersen et al. 1987), appartenant à la famille des Retroviridae et à la sous famille des Orthoretrovirinae. Tout comme le HIV, il va être à l'origine d'une infection lente (Crainic 1993), entraînant des dysfonctionnements immunitaires chroniques (Hirsh, Zee 1999) ainsi que l'apparition d'affections opportunistes (Pedersen et al. 1987). Il a la particularité d'être un rétrovirus constitué d'un double brin d'ARN et possédant une transcriptase inverse qui permet la formation d'un ADN viral une fois entré dans la cellule cible. L'ARN viral est protégé par une capsule icosaédrique ainsi qu'une enveloppe issue de la cellule hôte. De ce fait, le virus ne peut survivre que quelques dizaines de minutes dans le milieu extérieur et est sensible à la plupart des désinfectants usuels. Le FIV possède également 3 gènes majeurs, le gène *gag* permettant la synthèse de protéine structurale, le gène *pol* à l'origine des enzymes de la réplication virale ainsi que le gène *env* qui permet la synthèse des protéines de surface réceptrices notamment utilisées lors du dépistage du virus (Tozon et al. 2012). Ce sont ces protéines transmembranaires qui de par leur variabilité de séquence vont permettre la définition de plusieurs sous-types de FIV : 5 ont été identifiés à ce jour, à savoir les sous-types A, B, C, D et E (Quinn et al. 2011).

2.1.1.2 Fréquence et aire de répartition

Le FIV est présent sur tous les continents (Figure 19), avec une prévalence moyenne de 11% (Courchamp, Pontier 1994). Certains pays sont plus touchés comme le Japon qui présente une prévalence de 25% et d'autres le sont moins comme les Etats-Unis avec une prévalence de 3% (Bouchard 2010). En Europe, la prévalence du virus est plutôt faible sauf dans certains pays du Sud tel que l'Italie où 30% des animaux semblent être porteurs (Sykes, Greene 2015). En France, la prévalence du FIV est estimé à 16% (Sayag, Reynolds 2014). L'interprétation de la valeur de cette prévalence passe par une prise en compte des critères de choix des populations de chats étudiées. En effet, certains critères comme la vie en extérieur ou le fait de présenter des affections chroniques influencent grandement l'estimation de cette prévalence du virus.

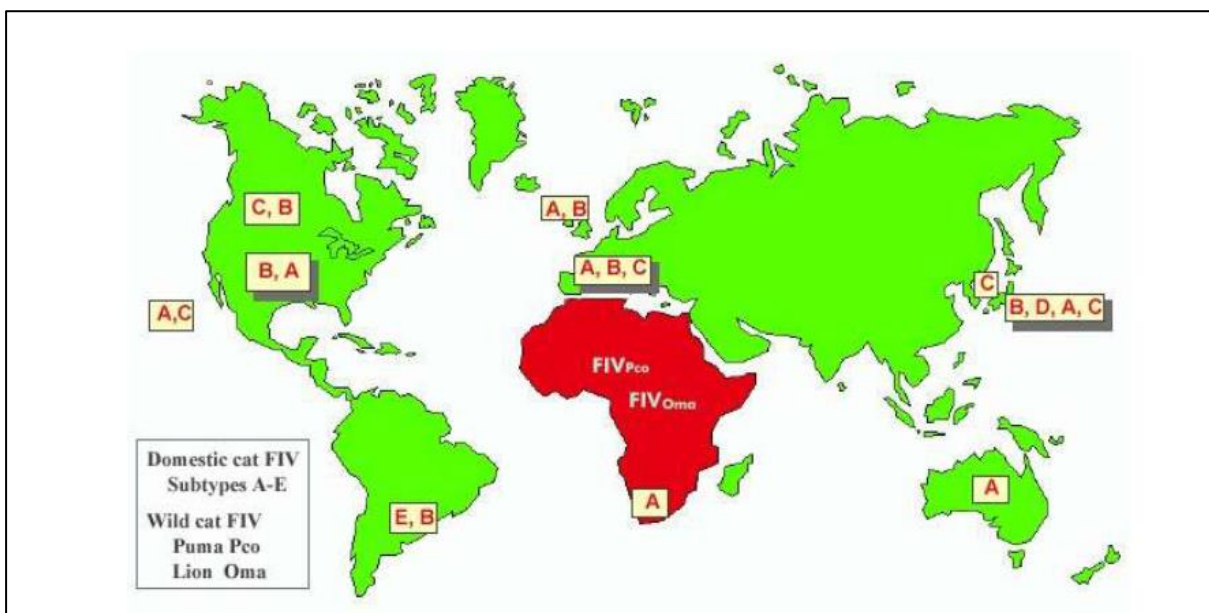


Figure 9 : Répartition mondiale du FIV. Les sous-types dominants sont indiqués par des cartouches sur chaque pays (d'après Yamamoto, 2002)

2.1.1.3 Les caractéristiques de la transmission

2.1.1.3.1 Espèces cibles

Le FIV apparaît comme étant un virus ayant une spécificité d'hôte pour le chat. Cependant, d'autres souches de lentivirus assez différentes du FIV sont retrouvées au sein de la population de félidés. La souche FIV-Ple a été identifiée chez le lion et la souche FIV-Plo chez le puma (Andreu 2016). Des transmissions inter-espèces de félidés ont déjà été observées mais aucune impliquant le chat. De plus, aucune transmission d'un lentivirus félin hors félidés n'a encore été démontré à ce jour (Bevins et al. 2012).

2.1.1.3.2 Modes de transmission

Le virus du FIV ayant une faible capacité de résistance dans le milieu extérieur, l'essentiel des contaminations va se faire de manière horizontale directe, par inoculation, par voie oro-nasale et probablement par voie vénérienne. Mais une contamination *in utéro* est également possible.

❖ Transmissions horizontales :

➤ Vénérienne :

La transmission vénérienne du FIV n'a encore jamais été démontrée dans les conditions naturelles. Cependant, par l'intermédiaire de deux travaux d'études consécutifs, une équipe de chercheurs est parvenu à démontrer de façon expérimentale la transmission vénérienne du virus (Jordan et al. 1995 ; 1996). Durant la première étude menée 1995, les chercheurs ont inoculés le virus par voie orale à deux chatons mâles à 2 semaines de vie et ont infecté 5 autres chatons mâles en inoculant le virus à leurs mères qui les allaitaient par voie intraveineuse, chaque chaton provenant d'une mère différente. Les 7 chatons ont ensuite été diagnostiqués positifs à l'infection par PCR et test ELISA. A partir de l'âge de 6 mois, le sperme des 7 chatons a été prélevé et a été séparé par centrifugation en deux phases : la phase spermatique et le plasma séminal. Les chercheurs sont ensuite

parvenus à identifier l'ADN du provirus par PCR sur 5 des chatons à partir de cultures cellulaires réalisées grâce aux prélèvements de sperme. L'ADN ayant été mis en évidence à la fois dans la fraction spermatique et séminale. Cette première expérience a démontré l'excrétion du virus dans le sperme lors d'une infection chronique par le FIV et permet de suggérer une potentielle transmission lors de l'accouplement ou de l'IA (Jordan et al. 1995). Lors de la deuxième étude menée par la même équipe, les chercheurs ont inséminé 12 chattes par laparoscopie intra-utérine en s'assurant préalablement par analyse PCR et la réalisation d'un test ELISA, qu'elles n'étaient pas déjà infectées par le virus. Une moitié des chattes a été inséminée avec du sperme cryocongelé et l'autre moitié avec du sperme frais, le sperme provenant dans les deux cas des chats infectés lors des travaux menés en 1995. 3 des 6 chattes inséminées avec du sperme frais ont déclaré une infection par le FIV, diagnostiquée par analyse PCR et test ELISA antigénique. Les chercheurs sont donc parvenus à démontrer l'infection par le FIV lors de la réalisation d'une insémination artificielle (Jordan et al. 1996). Ces observations constituent également un argument supplémentaire en faveur d'une transmission lors de l'accouplement du mâle vers la femelle.

➤ Par inoculation :

Les études qui se sont intéressées aux modes de contamination des chats par le FIV rapportent que la morsure et la griffure sont les principaux moyens de transmission du virus (Norsworthy, Yamamoto 2010). Elles apparaissent surtout lors de bagarres mais aussi lors de l'accouplement (Medeiros et al. 2012), la salive et le sang étant des matières virulentes. Il a également été remarqué que des comportements de mastication du cordon ombilical et de léchage de la région ano-génitale réalisés aux chatons par une chatte infectée étaient des facteurs favorisant l'infection de ces derniers (Weaver et al. 2005).

➤ Par voie oro-nasale :

L'ingestion de sang contaminé a été démontrée expérimentalement comme étant un

mode de transmission du virus. Elle pourrait se faire naturellement par léchage de plaies contaminées entre chats. Les sécrétions vaginales étant contaminantes chez 40% des animaux infectés (Bouchard 2010), les chatons peuvent se contaminer lors du passage par les voies génitales au moment de la mise-bas. De façon plus rare, les chatons peuvent s'infecter en ingérant du lait, car le virus y est présent mais il l'est en faible quantité et facilement neutralisé par les anticorps maternels (Allison, Hoover 2003).

❖ Transmission verticale :

Des transmissions du FIV *in utero* sont possibles mais reste assez rare, elle nécessite que la mère soit symptomatique et qu'elle présente une virémie importante lors de la gestation. Une étude réalisée par Weaver et al. (2005) a souhaité mettre en évidence cette transmission transplacentaire du virus. Pour cela, l'équipe de chercheurs a observé et comparé les portées de chatons issus de 7 mères saines et de 7 mères infectées chroniques par le FIV de façon expérimentale. Chacun des chatons est né par césarienne de façon à éliminer les autres voies possibles de contamination. Les chattes infectées ont présenté des portées constituées de 2,7 chatons en moyenne, contre 3,8 chatons pour les chattes saines. 3,2% des chatons issus des mères saines étaient non viables tandis que pour les chatons issus des mères infectées, 60% étaient non viables. De plus, l'ADN du virus a été mis en évidence dans 14 des 15 prélèvements de placenta réalisés sur les chatons morts issus des mères infectées et chez 21 des 25 chatons nés de ces mêmes mères. Ces résultats permettent d'affirmer la transmission du virus lors de la gestation et de constater qu'une infection par le FIV peut entraîner une réduction de la taille des portées (possiblement due à des résorptions embryonnaires ou des avortements) ainsi que de la mortalité néonatale. De plus, des dosages de cytokines et des numérations de formule sanguine réalisés pendant la gestation des chattes infectées ont permis de constater que la probabilité de transmission *in utero* est d'autant plus forte lorsque la mère présente une faible numération sanguine de lymphocytes CD4+ ainsi qu'une forte expression de cytokine Th1 pendant la gestation (Weaver et al. 2005). Enfin, une étude rapporte que lorsque l'infection de la mère date de plus de 15 mois et qu'elle est caractérisée par une forme

très aiguë, la probabilité de transmission du virus pendant la gestation sera d'autant plus grande (Bouchard 2010).

2.1.1.3.3 Les facteurs de risque d'infection

Le FIV va être plus régulièrement identifié chez des animaux présentant des affections diverses que chez des animaux sains. En Europe on le retrouve chez près de 20% de chats malades et seulement 0,7% des chats n'ayant aucune affection (Sykes, Greene 2015). La même observation est faite en France où le FIV est retrouvé chez 33% des chats malades et dans seulement 10% des cas de chats en bonne santé (Courchamp, Pontier 1994). Il reste tout de même difficile de savoir dans ces cas si le FIV est à l'origine des autres affections observées, ou si un chat sain lutte beaucoup plus facilement contre l'infection par le FIV.

Le mode de vie et le fait de vivre en extérieur augmente considérablement le risque d'infection par le FIV. En France, le virus est retrouvé chez 20% des chats sauvages contre 10% pour les chats domestiques (Hellard et al. 2011). Parmi les chats domestiques, ceux qui vivaient à l'extérieur avaient 7 à 19 fois plus de risque de contracter l'infection (Martinon, Levy 1993). Cette augmentation du risque est probablement liée à l'augmentation de la fréquence des bagarres et accouplements.

Un chat mâle va également avoir 2 à 3 fois plus de risque de s'infecter du fait de comportement plus agressif et sexuellement plus marqué (Reboli et al. 2014).

Concernant l'âge des chats infectés, une augmentation progressive du pourcentage d'infection avec l'âge est observée puis une diminution de ce pourcentage ; le point d'inflexion étant situé entre 6 et 10 ans. Le nombre de bagarres et de morsures peut expliquer le fait que les adultes soient plus souvent infectés que les chatons, le caractère lent de l'infection explique également que des animaux plus âgés soient diagnostiqués (Reboli et al. 2014).

2.1.1.4 Pathogénie et signes cliniques observés

2.1.1.4.1 La pathogénie à l'échelle cellulaire

Le virus du FIV infecte les cellules du système immunitaire en particulier les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques ainsi que certaines cellules du système nerveux comme les astrocytes ou les cellules microgliales (Quinn et al. 2011).

Au début de l'infection, on remarque une forte destruction des LTCD4⁺ et une augmentation du nombre des LTCD8, puis le nombre de LTCD8 va également diminuer du fait de leur destruction progressive (Quinn et al. 1998). C'est cette disparition progressive des lymphocytes qui est à l'origine de l'augmentation du risque de contracter des maladies opportunistes (Tozon et al. 2012). Le cycle viral va débiter par la fixation et la fusion de l'enveloppe du virus et de la membrane de la cellule hôte grâce aux protéines gp65 (de Parseval et al. 2006). Débute ensuite une transcription inverse de l'ARN en ADN (acide désoxyribonucléique) grâce à la transcriptase inverse du virus, puis une translocation de celui-ci dans le noyau suivi de son intégration au génome de la cellule hôte grâce à des intégrases. Un provirus ayant la capacité de rester en latence et d'échapper au système immunitaire est donc obtenu. Lors d'une réactivation, l'ADN viral va être transcrit et la traduction de l'ARN messager va permettre la création de nouveaux virions qui seront libérés par bourgeonnement, cette libération entraînant la mort de la cellule hôte (Kenyon, Lever 2011)(Figure 20).

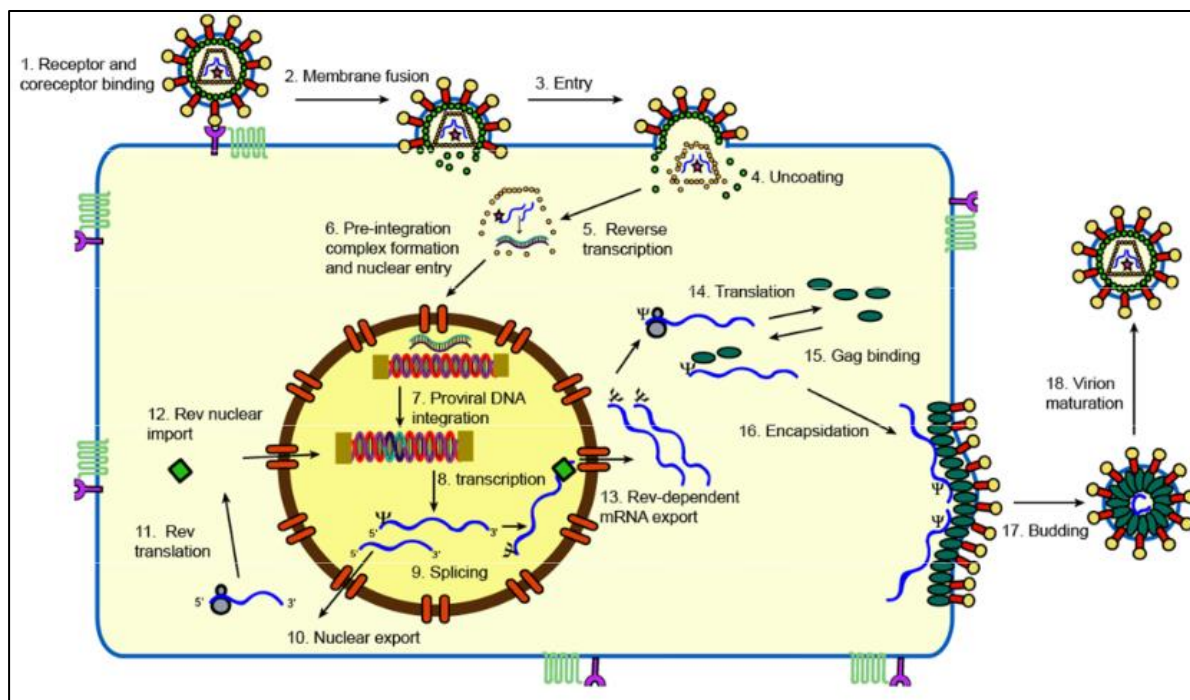


Figure 10 : Cycle de réplication virale du FIV dans une cellule hôte (d'après Kenyon et al. 2011)

2.1.1.4.2 Les différents stades d'évolution

A ce jour, 5 stades d'évolution de la maladie ont été décrits. Il n'est cependant pas toujours évident de distinguer ces différentes phases, car certaines peuvent se confondre (les phases 3 et 4 notamment) et toutes ne sont pas toujours observables chez les chats infectés (Wexler, Anderson 2005).

Le premier stade correspond à la phase aiguë qui peut durer entre 2 et 6 mois et qui apparaît 1 à 4 semaines après l'infection, cette durée correspondant à la période d'incubation. On constate durant cette période, une multiplication du virus dans les nœuds lymphatiques locaux avec une réplication au sein des lymphocytes T, ce qui va permettre une dissémination du virus dans les organes lymphoïdes tels que le thymus, la rate ou encore les amygdales. La charge virale augmente alors du fait de la destruction des LTCD4+ puis diminue grâce à la réponse immunitaire. Cette phase peut être asymptomatique ou s'accompagner d'hyperthermie, de lymphocytose, de neutropénie et d'adénopathie (Wexler, Anderson 2005).

La deuxième phase est celle de séropositivité asymptomatique. Elle peut durer de 5 ans à toute la vie de l'animal. Durant cette phase, des hypoplasies ou même des

aplasies des nœuds lymphatiques avec des hypoplasies médullaires sont observables. A ce moment, le nombre de LTCD4+ diminue, l'animal est contagieux mais ne présente pas de symptômes (Friedman et al. 2007).

La troisième et la quatrième phase sont souvent associées. Elles correspondent au début de la phase clinique et à l'apparition d'un syndrome d'immunodéficience sévère lié à une involution et une déplétion lymphoïde des nœuds lymphatiques pouvant durer de quelques mois à quelques années. La chute du nombre de LTCD4+ et la forte augmentation de la virémie entraînent de l'anorexie, de l'amaigrissement et de la fièvre, associés à l'apparition d'affections secondaires chroniques au niveau buccal, respiratoire, digestif, et cutané (Little 2012).

Le dernier stade correspond au stade terminal de la maladie, qui dure généralement entre 1 et 6 mois. L'involution des tissus lymphoïdes secondaires et l'explosion de la charge virale vont permettre à des virus (Calicivirus, Herpesvirus, Coronavirus), bactéries (staphylocoques, streptocoques), champignons (*Candida*, *Microspora*) et parasites (*Toxoplasma gondii*, *Demodex cati*) de se développer pour entraîner des infections secondaires qui seront souvent à l'origine de la mort de l'animal (Little 2012). Peuvent également s'ajouter des atteintes neurologiques et tumorales en toute fin d'évolution.

2.1.1.4.3 Les symptômes et affections associées au FIV

Les symptômes observés sont souvent non spécifiques. C'est parfois la mise en évidence d'affections secondaires qui vont permettre de suspecter l'infection par le FIV. Ces affections secondaires vont souvent être dues à la combinaison de phénomène d'immunodéficience et d'immunostimulations locales et systémiques importantes, elles vont être présentées par la suite.

L'apparition de lymphadénopathies survenant surtout lors de la phase aiguë est fréquemment constatée (Martinon, Levy 1993). Ces lymphadénopathies peuvent être suivies de désordres hématologiques importants tels que des aplasies médullaires, des anémies non régénératives, une leucopénie ainsi qu'une thrombopénie (Snyder,

Johnson 2015). Un syndrome de dépérissement est souvent observé en phase plus avancée de la maladie, avec qu'une perte de poids dans près de 50% des cas, des épisodes de fièvre et de la déshydratation (Ettinger, Feldman 2010).

Des neuropathies sont constatées dans 50% des cas, avec des comportements plus agressifs, des tremblements, parésies ou encore paralysies, directement liés aux interactions entre le virus et les cellules du système nerveux qui produisent des neurotoxines auto-toxiques en réponse à l'infection (Gendelman et al. 2011)

Parmi les affections secondaires pouvant intervenir, des gingivo-stomatites sont observées chez 20% des chats infectés, dues à des stimulations antigéniques chroniques et des phénomènes de co-infection faisant notamment intervenir des calicivirus (Reboli et al. 2014). Des troubles du tractus digestif tels que des entérites chroniques touchent 25% des chats infectés ; elles sont liées à des modifications des villosités et des dilatations des cryptes de Lieberkühn, possiblement accompagnées d'ulcération et d'inflammation pyogranulomateuse du gros intestin (Cervero 2015). Des affections respiratoires hautes peuvent aussi être constatées chez 10% des chats infectés liées à des pathogènes opportunistes (*Cryptococcus*, *Microsporium*) avec notamment l'apparition de rhinite chronique chez 20% d'entre eux (Reboli et al. 2014). Enfin, des néphropathies sont observées chez 11% des chats infectés et particulièrement des glomérulonéphrites dues à une accumulation d'immuns complexes circulants et de dépôts amyloïdes en phase terminale (Asproni et al. 2013 ; Sykes, Greene 2015).

Dans de plus rares cas, on peut aussi observer l'apparition de troubles oculaires (conjonctivite dans 20% des cas, uvéite dans 6% des cas, glaucome) mais également dermatologiques (abcès récidivants, dermatoses pustuleuses chroniques, otites), conséquences de l'immunosuppression et d'infections opportunistes (Reboli 2014). Des phénomènes néoplasiques peuvent être liés à l'immunosuppression même si le FIV n'est pas un virus oncogène, entraînant l'apparition de leucémie, de lymphome ou encore de tumeur myéloïde (Bouchard 2010). Le diabète sucré de type 2 est une endocrinopathie qui peut dans certains cas être secondaire à une infection au FIV. En

effet, le dépôt de substance amyloïde résultant de l'infection peut se faire au niveau du foie et surtout au niveau du pancréas, entraînant la dysfonction des cellules β des îlots de Langerhans sécrétant l'insuline.

De manière plus anecdotique, des troubles de la reproduction ont été constatés tels qu'une diminution de la fertilité, des avortements, de la mortinatalité et la naissance de chatons prématurés ou de faible poids. La fréquence de la transmission de la mère aux chatons peut atteindre 60% et augmentée jusqu'à l'âge de deux mois du fait de l'allaitement et de comportements maternels étroits favorisant cette transmission (Weaver et al. 2005). De plus, l'infection peut entraîner la naissance de chatons présentant un déficit en lymphocytes toute leur vie (Sykes, Greene 2015).

2.1.1.5 Diagnostic de la maladie et dépistage du portage

Le diagnostic clinique de l'infection par le FIV reste difficilement possible de par la diversité, la non-spécificité des symptômes et la combinaison d'affections secondaires nécessitant parfois plusieurs examens complémentaires. L'infection par le FIV va être mise en évidence par un diagnostic de laboratoire et dans la majorité des cas par l'utilisation de méthodes indirectes qui vont être plus simples à mettre en œuvre, moins coûteuses et surtout plus exactes.

2.1.1.5.1 Le diagnostic direct

Le diagnostic direct n'est pas la méthode de choix du fait de la diversité génétique importante des souches qui peut faire varier jusqu'à 20% la séquence ADN du virus mais aussi en raison de la période de latence : la faible virémie rend souvent le virus indétectable (Bienzle et al. 2004). Cependant, plusieurs méthodes directes peuvent être utilisées et notamment l'isolement viral qui s'appuie sur la mesure du taux de protéines virales sur milieu de culture à partir d'un prélèvement de salive ou de sang. C'est la méthode de référence mais elle reste longue, coûteuse et peu utilisée en pratique (Weiss et al. 2010). Plus répandue, la qPCR présente des performances variables selon les laboratoires avec une sensibilité variant de 40 à 90% et une spécificité variant de 80 à 100% (Sykes, Greene 2015). Créée plus récemment, la RT-qPCR permet

d'obtenir un résultat en moins d'une heure avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 100% (Wilkes et al. 2015). Un résultat négatif en PCR ne signifie pas uniquement que l'animal est sain, il peut s'agir d'une infection avec une quantité de virus trop faiblement détectable ou bien d'une différence trop grande du génome de la souche de FIV recherché par rapport aux amorces PCR utilisées (Hartmann 2012).

2.1.1.5.2 Le diagnostic indirect

Le diagnostic indirect s'appuyant sur la mise en évidence des anticorps produits contre le virus, est permis à partir de 2 à 8 semaines post-infection, durée nécessaire à la séroconversion. Ce moyen diagnostique est pertinent car les chats infectés vont produire des anticorps durant toute la durée de leur vie, hormis avant l'âge de 6 mois où ils sont encore couverts par les anticorps maternels ainsi qu'en phase terminale de l'infection où le titre en anticorps devient beaucoup trop faible pour pouvoir être détecté (Tizard 2013). La méthode la plus couramment utilisée dans la pratique quotidienne est une méthode ELISA existant sous forme de Snap Test (Figure 21) : elle est peu coûteuse, rapide, facile d'utilisation et a aussi l'avantage d'être couplé avec le dépistage du virus de la leucose féline (FeLV). Ces tests reposent sur l'interaction entre les anticorps de l'individu testé et les protéines virales p24 constituant la capsid du virus ou encore les protéines p15 et gp36. Un contrôle positif et négatif permettent de s'assurer de la fiabilité du résultat. La sensibilité et la spécificité avoisinent respectivement les 90% et 99% pour le SNAP FIV/FeLV Combo plus® IDEXX (Hartmann et al. 2007a).

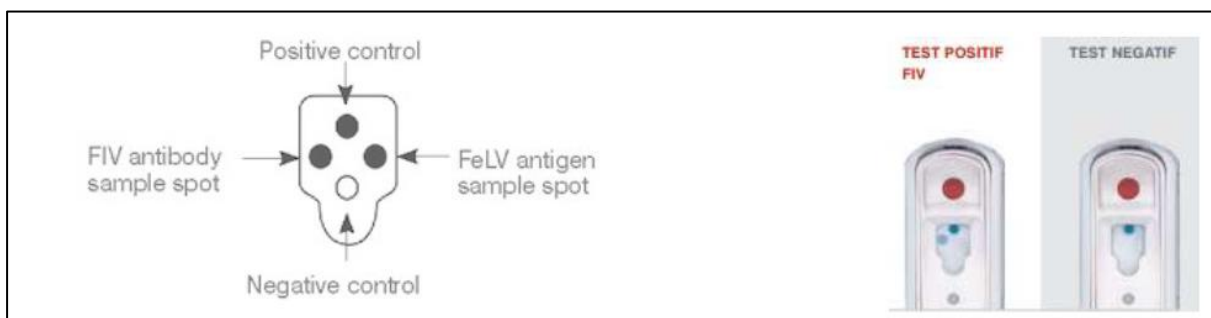


Figure 11 : Exemple de Snap Test s'appuyant sur une méthode ELISA, le SNAP FIV/FeLV Combo plus® (d'après IDEXX, 2017)

Pour un résultat valide, la pastille correspondant au contrôle positif doit être colorée et celle correspondant au contrôle négatif doit être invisible.

Une autre méthode semblable à l'ELISA est aussi très couramment employée, il s'agit de l'immunochromatographie. Cette méthode s'appuie sur l'accumulation de conjugués issus de l'interaction entre les anticorps de l'individu testé et un complexe anticorps anti-anticorps anti-FIV sur une plage contenant des protéines gp36, la réaction aboutissant à la coloration d'une bandelette. Cette méthode existe également sous forme de test rapide ayant une sensibilité et une spécificité légèrement moindres que la méthode précédente, il s'agit du Test Combo FIV/FelV® Kitvia. Des méthodes de Western Blot et d'ELISA par immunofluorescence existent également mais elles restent peu utilisées en pratique car beaucoup plus longues et onéreuses. Une méthode d'hémagglutination a aussi été mise au point, elle présente de bonne sensibilité et spécificité mais est aussi peu utilisée par les vétérinaires (Bizien 2001). Etant donnée l'existence d'un vaccin FIV dans certains pays il est important de garder en tête qu'un test de détection d'anticorps positif peut être lié à la vaccination. La méthode ELISA DIVA (Differentiation of infected from vaccinated animals) est la seule permettant de différencier les anticorps issus de l'infection de ceux issus de la vaccination et est exclusivement utilisée au Japon, pays où un vaccin FIV est commercialisé (Sykes, Greene 2015).

Tableau 9 : Démarche diagnostique et conduite à tenir lors d'une infection par le FIV selon la présence de signes cliniques et le résultat d'un premier test de recherche d'anticorps

Ac : Anticorps, PCR : Réaction de polymérisation en chaîne, FIV : Virus de l'immunodéficience féline

	Test de dépistage d'anticorps		Interprétation	Conduite à tenir
Présence de signes cliniques	Positif		Forte probabilité d'infection	Chat infecté
	Négatif		Chat non infecté	Chat sain
			Phase aiguë avant séroconversion ou phase terminale	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche FIV par PCR - Renouveler le test 2 mois plus tard - Pronostic sombre si infection confirmée
Absence de signes cliniques	Positif	Dans un contexte d'infection	<ul style="list-style-type: none"> - Chat infecté asymptomatique - Ac maternels si chat de moins de 6 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Chat infecté - Recherche FIV par PCR
		Hors contexte d'infection	Faux positif	Renouveler le test ou faire une PCR FIV
	Négatif	Dans un contexte d'infection	<ul style="list-style-type: none"> - Infection récente avant séroconversion - Phase asymptomatique <i>in utero</i> 	Renouveler le test ou faire une PCR FIV
		Hors contexte d'infection	Absence d'infection	Chat non infecté

2.1.1.6 Traitement

A l'heure actuelle, aucun traitement ne permet d'éliminer l'infection par le FIV. Cependant, quelques traitements palliatifs existent et permettent de maintenir voire améliorer l'état général de l'animal, d'augmenter son espérance de vie et de diminuer la virémie (Weiss et al. 2010). Ces traitements antiviraux ont été développés lors de recherche en lien avec le traitement du virus HIV en médecine humaine, mais seulement certains sont utilisables chez le chat et ils entraînent souvent une toxicité accrue par rapport à leur utilisation chez l'homme (Sykes, Greene 2015).

Deux types d'antiviraux existent et notamment des antiviraux non spécifiques, les interférons, qui sont naturellement produits par l'organisme mais dont la production est altérée lors de l'infection par le FIV. Seuls les interférons de type 1 sont utilisés chez le chat, ils vont augmenter l'activité des cellules dendritiques, la production d'anticorps et le pouvoir cytotoxique des lymphocytes T et Natural Killer (Little 2012). En pratique, deux types d'interférons sont utilisés chez les chats : l'interféron recombinant humain α a permis des améliorations cliniques à une posologie de 50 UI/kg/jr *per os* pendant 1 semaine et par semaine alternée pendant 6 mois suivi d'un arrêt de deux mois et d'une reprise. L'autre interféron utilisé est l'interféron félin ω à une posologie de 10^5 UI/kg/jr *per os* pendant 3 mois (Hartmann et al. 2015). Le deuxième type d'antiviral est constitué par les antiviraux spécifiques, ils agissent directement sur le cycle viral en inhibant la transcriptase inverse, c'est le cas de la zidovudine et de la fozivudine pour les plus connues. D'autres antiviraux spécifiques vont agir sur les intégrases, les protéases, le relargage des virions ou encore sur le mécanisme de fusion membranaire du virus. Cependant, peu de recul existe sur l'utilisation de ces molécules dans le cadre du traitement palliatif du FIV (Hartmann et al. 2015).

Il sera également très important de traiter de manière adéquat toutes les affections secondaires associées à l'infection par le FIV.

2.1.1.7 Prévention

2.1.1.7.1 Prophylaxie sanitaire

Les mesures de prophylaxie sanitaire vont s'appuyer sur l'isolement et les soins des animaux malades. Il va être important de garder les chats infectés à l'intérieur afin d'une part, d'éviter la contamination des autres chats et d'autre part, de diminuer le risque d'infection par des pathogènes opportunistes pour les chats qui sont déjà infectés par le virus (Bizien 2001). Le risque de contamination entre chats ayant l'habitude de vivre ensemble reste assez faible car les bagarres sont limitées de par une hiérarchie déjà établie, il faut donc être vigilant en cas d'introduction d'un nouvel animal (Sabourdy 2001). De plus, il semble important en élevage de mettre en place des mesures de dépistage sérologique et d'isolement (allant de 4 à 6 semaines) pour les nouveaux animaux, afin d'éviter toute introduction du virus.

Même si elle est encore peu développée en reproduction féline, l'IA réalisée avec du sperme contaminé par le virus constitue une voie de contamination de la femelle. Il semble donc indispensable de réaliser des analyses PCR ou ELISA antigénique du sperme prélevé chez les mâles reproducteurs.

La stérilisation est une autre mesure diminuant les risques de transmission. En effet, elle permet de diminuer la transmission verticale *in utero*, mais aussi la diminution de la transmission par morsure ou griffure en diminuant les comportements territoriaux (Bouchard 2010).

2.1.1.7.2 Prophylaxie médicale

Il va être important de vacciner les chats qui ont préalablement été dépistés négatif au FIV / FeLV. Cela va en effet permettre de limiter les infections opportunistes par des Herpesvirus et Calicivirus notamment lors d'une infection ultérieure au FIV et donc de limiter l'apparition de forme clinique. Dans certains pays comme les Etats-Unis, l'Australie, la Nouvelle-Zélande ou encore le Japon, un vaccin entier activé adjuvé existe contre les sous-types A et D du FIV mais il ne possède pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché) en Europe. Il a fait l'objet de beaucoup de controverses

notamment car il confère une protection uniquement partielle, les anticorps produits n'étant pas efficaces contre toutes les souches virales (Bęczkowski et al. 2015), mais aussi car la stimulation du système immunitaire par le vaccin facilite la réplication virale (plus de cellules hôtes à infecter). Enfin, certaines études montrent que l'adjuvant utilisé dans le vaccin semble augmenter le risque d'apparition de sarcomes (Hartmann et al. 2007a).

2.1.2. LE FeLV

Le FeLV (de l'anglais Feline Leukemia Virus) est un virus affectant principalement le chat et découvert en 1964 en Ecosse par William Jarret (Sykes, Greene 2015). Il s'agit d'un virus oncogène, c'est-à-dire ayant la capacité d'induire des tumeurs chez les individus infectés et plus particulièrement des tumeurs des lignées lymphoïdes et myéloïdes. Sa prévalence a très fortement diminué durant les 20 dernières années du fait d'une augmentation importante du nombre de dépistages mais aussi grâce à la vaccination. Cette maladie est incurable une fois qu'elle s'est développée chez l'animal, cependant les formes graves ne sont retrouvées que chez une minorité d'animaux.

2.1.2.1 Nature et description de l'agent

Le virus du FeLV est souvent associé à celui du FIV de par des mécanismes pathogéniques proches, une structure similaire et l'appartenance à une famille commune. En effet, le FeLV est également un rétrovirus appartenant à la sous famille des *Orthoretrovirinae* mais à la différence du FIV, il appartient au genre des *Gammaretrovirus* (Hartmann 2012). Il possède une structure semblable à celle du FIV avec notamment une capsid, constituée de la protéine majeure p27 intervenant dans le dépistage antigénique ainsi qu'une enveloppe interne fait de la protéine p12 et d'une enveloppe externe contenant la glycoprotéine gp70 et issue de la membrane de la cellule hôte infectée (Sykes, Greene 2015). Le génome du virus du FeLV est composé de 3 gènes majeurs, semblables dans leur rôle à ceux retrouvés dans le génome du FIV : les gènes *gag*, *pol* et *env* dont la variabilité est à l'origine de l'existence de 4 sous-groupes différents à savoir les sous-groupes A, B, C et T. Le sous-groupe A est le plus contagieux, on le retrouve seul dans 50% des cas, avec le sous-groupe B dans presque 50% des cas et plus rarement avec les deux autres sous-groupes (Chandler et al. 2004). Le virus résiste 1 à 2 heures dans le milieu extérieur, il est sensible à la plupart des désinfectants usuels mais peut survivre 48h à 2 semaines dans des exsudats ou du sang à température ambiante ainsi que dans un environnement humide (Withrow et al. 2012).

2.1.2.2 Fréquence et aire de répartition

Le FeLV est un virus mondialement présent avec une prévalence moyenne de 5% selon les études (Gavier-Widen et al. 2012). La mise en place des mesures de dépistage et de vaccination a permis de faire considérablement diminuer cette prévalence au cours des dernières années. En Europe, la prévalence moyenne actuelle du virus est de 10% et seulement 1% en France où le suivi médical des animaux est aussi plus répandu (Freyburger 2014). Tout comme dans le cas du FIV, l'évaluation de la prévalence du FeLV va être influencée par des critères de choix des populations de chats étudiés qui seront développés dans la partie « Facteurs de risque d'infection ».

2.1.2.3 Les caractéristiques de la transmission

2.1.2.3.1 Espèces cibles

Le FeLV est un virus qui infecte principalement le chat. Cependant, d'autres félins peuvent contracter l'infection avec l'exemple du Lynx de la péninsule ibérique qui en 2006 a été à l'origine d'une réémergence d'une souche de FeLV virulente (Geret et al. 2011). Des cas d'infections ont également été constatés chez le léopard, le guépard ou encore la panthère (Verdonck 2010), mais aucune transmission hors félidés n'a encore été observée (Levy 2014).

2.1.2.3.2 Modes de transmission

Etant assez fragile dans le milieu extérieur tout comme le virus du FIV, c'est majoritairement lors de contacts étroits et directs que les chats vont se transmettre la maladie mais une transmission verticale est également possible. Le grand nombre d'études s'intéressant au FeLV ont progressivement permis de constater qu'il n'était pas aussi facilement transmissible qu'on le suspectait au départ.

➤ Transmission horizontale :

A la différence du FIV, le virus du FeLV est plus régulièrement transmis lors de contacts sociaux que lors de contacts belliqueux. En effet, le principal mode de contamination se fait par voie directe oro-nasale et par l'intermédiaire de la salive, majoritairement lors de toilettages mutuels et lors du partage de la nourriture ou de l'eau de boisson (Hartmann 2011 ; Hartmann et al. 2020). Les chats ayant accès à l'extérieur peuvent aussi être contaminés par morsures lors d'affrontements.

La possibilité d'une contamination par un contact direct avec des urines ou des fèces est fortement suggérée car le virus peut être excrété dans ces matières, de façon variable selon le stade d'évolution de la maladie (Cattori et al. 2009).

De façon beaucoup plus rare, le virus est transmis lors de transfusions sanguines réalisées à partir de sang d'individus FeLV positif (Alves, Dos Reis 2012).

➤ Transmission lactée :

La transmission du virus aux chatons lors de l'allaitement a été démontrée durant une étude menée par Pacitti et al. en 1986. Lors de cette étude, l'équipe de chercheurs a sélectionné 5 chattes en gestation et infectées latentes par le virus. Une seule des 5 chattes a infecté les membres de quatre portées consécutives de chatons qui sont ensuite devenus virémiques de manière persistante et ont transmis le virus à d'autres chatons sensibles par contact. Les chatons ont été élevés sans leur mère mais nourris avec son lait, ils n'étaient pas infectés à la naissance, données vérifiées par analyse PCR et test antigénique réalisés à partir de culture cellulaire obtenus par aspiration de moelle osseuse. Les chatons sont devenus virémiques à partir de l'âge de 45 jours, lorsque leurs anticorps colostraux neutralisants FeLV acquis passivement n'étaient plus détectables. L'antigène et le virus du FeLV ont été mis en évidence dans le lait prélevés six semaines après la mise bas des chatons. La transmission du virus s'est donc effectuée par l'ingestion de lait. Les chercheurs ont également constaté que la présence intermittente d'antigènes FeLV, mais non de virus infectieux dans le plasma de la mère au cours des mois précédents ainsi qu'un faible taux d'anticorps

neutralisants, constitués autant de facteurs de risque de transmission par le lait (Pacitti et al. 1986).

➤ Transmission verticale :

L'infection *in utero* des chatons est possible lorsque les mères présentes une infection latente qui va être réactivée lors de la gestation qui représente souvent une période de stress importante. Cependant, la transmission verticale est plus rarement observable car l'infection est à l'origine de troubles de la reproduction pouvant entraîner des échecs de fécondation, des résorptions embryonnaires ainsi que des avortements limitant les possibilités de constater la naissance d'un chaton infecté *in utero* (Hartmann 2011 ; Hartmann et al. 2020).

A ce jour, aucune étude n'a démontré la transmission du virus lors de l'accouplement ni la présence de ce dernier dans la semence ou les sécrétions vaginales.

2.1.2.3.3 Facteurs de risque d'infection

Plusieurs facteurs vont représenter des risques accrus de contracter l'infection par le FeLV. Tout d'abord, les chats déjà affectés par d'autres maladies semblent être plus sujets à l'infection que les chats sains : 30% des chats ayant une affection autre que le FeLV étaient contaminés par le virus et seulement 2% des individus infectés n'avaient pas d'autres maladies (Hartmann 2012). Ceci peut s'expliquer par une efficacité moindre du système immunitaire en présence d'autres affections. Une co-infection avec le virus du FIV semble également constituer un facteur de risque d'infection par le FeLV (Gleich et al. 2009).

La vie en extérieur et le fait de présenter un comportement territorial augmentent la prévalence de la maladie et la probabilité de contamination lors de bagarres notamment (Sykes, Greene 2015).

Le fait d'être un chat mâle est un facteur de risque supplémentaire, s'en doutent parce qu'ils développent plus de comportements agressifs et sont donc plus exposés aux

morsures.

L'âge est également un facteur influençant le risque d'infection : la moyenne d'âge d'infection par le virus du FeLV chez un chat est d'environ 3 ans (Gleich et al. 2009 ; Tilley 2015) ; les chatons de moins de 4 mois sont les plus sensibles du fait d'un système immunitaire immature, au contraire un chat infecté à partir de l'âge de 10 ans aura un système immunitaire plus à même de combattre l'infection (Sykes, Greene 2015). En effet, une étude mettant en contact plusieurs chats sains d'âge différents au contact de chats infectés pendant 5 mois a permis de montrer que 70% des chats de moins de 3 mois avait contracté l'infection contre seulement 5% des chats de plus de 6 ans (Chhetri et al. 2015). Cela s'explique par une diminution du nombre de récepteurs permettant l'entrée du virus dans la cellule hôte au cours du temps et par le fait que les macrophages gagnent en efficacité durant la vie de l'animal. Néanmoins, l'influence de l'âge disparaît lors d'une pression d'infection importante (Chhetri et al. 2015).

Il semblerait également qu'une densité d'animaux importante puissent faire augmenter la prévalence de la maladie de près de 30% (Chhetri et al. 2015).

2.1.2.4 Pathogénie et signes cliniques observés

2.1.2.4.1 La pathogénie à l'échelle cellulaire

Les cellules cibles de l'infection par le FeLV sont les précurseurs des lignées lymphoïdes et myéloïdes, donc des tissus à forte capacité de division cellulaire (Quinn et al. 2011). Tout comme lors d'une infection par le FIV, une destruction rapide des lymphocytes CD4⁺ et des lymphocytes CD8⁺ va être observable (Hofmann et al. 1995).

Le mécanisme du cycle viral est identique à celui du FIV, le FeLV étant également un rétrovirus. Afin de se fixer à sa cellule cible, le FeLV va avoir la particularité d'utiliser un récepteur membranaire spécifique selon son sous-groupe. En effet, le FeLV-A va se fixer sur le récepteur feTHTR1, majoritairement présent sur les cellules lymphoïdes

(Mendoza et al. 2006). Le FeLV-B va se fixer sur des récepteurs Pit1, également présent sur des cellules lymphoïdes ce qui va expliquer qu'une co-infection par les sous-groupes A et B va favoriser l'apparition de tumeurs malignes comme les lymphomes (Stewart 2013). Le FeLV-C se fixe majoritairement sur les érythrocytes via une protéine de transport de l'hème qui lorsqu'elle est occupée par le virus, entraîne l'accumulation toxique de fer dans la cellule et donc une destruction des globules rouges à l'origine des phénomènes d'anémies régénératives observés lors de co-infection avec le FeLV-A (Khan, Quigley 2013). Le FeLV-T va avoir un pouvoir cytolytique important, il va se fixer sur les mêmes récepteurs que le sous-groupe B (Pit1) mais en utilisant également le co-facteur FeLIX juste présent au niveau des cellules lymphoïdes (c'est le seul *Gammaretrovirus* dans ce cas). Il peut également se fixer en utilisant comme co-facteur une protéine de surface du virus d'un autre sous-groupe ou même encore le récepteur de fixation d'un autre sous-groupe, ce qui permet des co-infections des cellules cibles et une plus grande diversité de cellules possiblement attaquables par le sous-groupe T (Cheng et al. 2007). De plus, le co-facteur FeLIX a été mis en évidence dans du sang, ce qui permet au FeLV-T d'infecter toutes les cellules ayant le récepteur Pit1 (Sakaguchi et al. 2015). L'observation de ces mécanismes permet de constater que la pathogénicité du sous-groupe A est beaucoup plus forte en présence d'autre sous-groupe.

2.1.2.4.2 Les différents états infectieux du FeLV

A la différence du FIV, une contamination par le FeLV ne va pas nécessairement aboutir à une infection à vie. Selon leur sensibilité, leur âge et en fait l'efficacité de leur système immunitaire, les chats vont soit laisser le virus se développer soit parvenir à bloquer sa réplication et à l'éliminer (Freyburger 2014 ; Little et al. 2020).

➤ L'infection progressive avec virémie permanente :

Si le système immunitaire ne parvient pas à éliminer le virus, une réplication virale a lieu dans les tissus lymphoïdes, la moelle osseuse et les épithéliums muqueux et glandulaires. La virémie va être importante durant les 16 premières semaines puis va perdurer toute la vie de l'animal, le rendant excréteur permanent. L'animal va

développer des signes cliniques liés à la présence du virus et dont le délai d'apparition va dépendre de la période de latence qui va durer entre 3 et 36 mois dans 95% des cas. L'espérance de vie moyenne est de 21 mois et 80% des chats meurent dans les 3 ans qui suivent le début de l'infection (Little et al. 2020). Les animaux les plus sensibles à l'infection tels que les chatons, vont présenter un risque beaucoup plus important de développer cette forme d'infection (Sykes, Greene 2015).

➤ L'infection régressive avec virémie transitoire :

Dans ce cas, la réponse immunitaire de l'individu va être plus efficace que précédemment et va permettre le confinement du virus sous forme de provirus dans les cellules cibles juste avant ou après le début d'infection de la moelle osseuse. La réplication virale et donc la virémie sont alors empêchées, ce qui conduit à une infection latente. La virémie va être marquée durant 3 à 6 semaines mais elle va rarement dépasser les 16 semaines sachant que plus cette période de virémie est longue, plus le risque d'évolution vers une infection progressive est élevé. Le chat va être contagieux uniquement durant la période de virémie et va ensuite développer une immunité qui le rendra moins sensible à l'infection lors d'expositions futures. Il est peu probable qu'une infection régressive devienne progressive lorsqu'il n'y a pas eu de réactivation virale dans l'année suivant l'infection, cette possibilité est encore plus rare au-delà de 2 ans post-infection. Ce phénomène s'explique notamment par l'accumulation d'erreurs dans la séquence ADN du provirus lors de la division cellulaire (Sykes, Greene 2015). Lors de ce type d'infection, l'injection de molécules immunosuppressives comme les corticoïdes ou une forte période de stress lors de la gestation peuvent entraîner une sortie de latence ainsi qu'une réactivation virale.

➤ L'infection abortive :

Le virus va parvenir à se répliquer localement majoritairement au niveau de l'oropharynx mais la réplication virale va rapidement être stoppée par le système immunitaire et le virus rapidement éliminé. Cette forme d'infection est souvent due à une faible exposition du virus qui reste un cas rare mais le système immunitaire ne

parviendra tout de même pas à éliminer le virus dans toutes les cellules (Sykes, Greene 2015).

➤ L'infection focale :

Elle est constatée lorsque le virus se réplique dans un seul tissu ou organe tels que l'épithélium gastrointestinal, les nœuds lymphatiques, la rate, la moelle osseuse ou encore le tissu mammaire. Le chat reste contagieux et l'infection peut évoluer soit vers une forme régressive soit une forme progressive selon l'efficacité du système immunitaire de l'individu (Sykes, Greene 2015).

Tableau 10 : Résultats obtenus suite à la réalisation de différents tests diagnostiques selon le type d'infection par le FeLV (d'après Sykes et al. 2014)

Type d'infection	Antigène p27	Culture virale dans les tissus	ARN viral sanguin	ADN proviral sanguin	ADN proviral dans les tissus	Charge virale
Progressive	+	+	+	+	+	+
Régressive	+ au début	+ au début	+ au début	+	+	+ au début
Abortive	-	-	-	-	-	-
Focale	+ ou -	-	+	-	+	+ ou -

2.1.2.4.3 Les différents stades de l'infection progressive

De la même façon que pour le FIV, l'infection par le FeLV va évoluer selon 6 différents stades de développement lors d'une infection progressive. Tout d'abord, le virus va se répliquer localement durant les 2 à 4 jours post-infection et essentiellement dans les nœuds lymphatiques rétropharyngés et les amygdales (Nelson, Couto 2014). Une phase de dissémination virale est observable dans les lymphocytes et monocytes circulants lors des 14 premiers jours post-infection, délai correspondant à la période d'incubation, pouvant être associée à l'apparition de fièvre, de lymphadénopathies et

de dépression chez certains chats (August 2008). Une phase de réplication secondaire va ensuite apparaître 3 à 12 jours post-infection, elle s'effectue dans le thymus, la rate, la majorité des nœuds lymphatiques ainsi qu'au sein du GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) (August 2008). Ensuite, l'infection va se propager et parvenir à la moelle osseuse en 1 à 3 semaines post-infection pour atteindre toutes les cellules de la lignée hématopoïétique, myéloïde ainsi que les précurseurs des plaquettes et des neutrophiles, l'infection s'étend également aux cellules des cryptes intestinales (Zuckerman 2006). Une phase de virémie persistante s'enclenche 2 à 4 semaines post-infection, elle est permise par une dissémination via les neutrophiles et plaquettes précédemment infectés, cette virémie est persistante et le chat devient alors infecté permanent (Pfister 2010). Enfin, l'excrétion virale va apparaître à partir de 4 semaines post-infection, suite à la dissémination de l'infection aux épithéliums glandulaires et muqueux. Le virus va être excrété en grande partie dans la salive ainsi que dans l'urine, les fèces, les larmes ou encore le lait (Sykes 2014).

2.1.2.4.4 Les symptômes et affections associées

Les seuls symptômes observables et directement issus de l'infection par le FeLV vont être des épisodes de fièvre, des lymphadénopathies sévères ainsi que des syndromes de dépérissement avec anorexie, amaigrissement et déshydratation à des stades plus avancés de la maladie. Le reste des symptômes va être lié à l'apparition d'affections secondaires en conséquence des troubles immunitaires induits par l'infection virale.

Tout d'abord, il est important de noter que des troubles de la reproduction peuvent survenir lors d'une infection par le FeLV. L'infection *in utero* des chatons peut conduire à des avortements, de la mortalité néonatale ou encore entraîner des phénomènes de résorption embryonnaire dans 20% des cas (Birchard, Sherding 2006 ; Hartmann 2011; Sykes, Greene 2015). Près de 20% des chatons survivant à une infection *in utero* présenteront une virémie persistante ainsi qu'une atrophie des nœuds lymphatiques et du thymus (Pfister 2010 ; Hartmann 2011). Ils sont de ce fait beaucoup plus sensibles à tous les agents infectieux et constituent une source d'infection importante par le FeLV pour tous les autres chats à proximité. Les chatons infectés verticalement peuvent présenter le syndrome du « chaton décoloré », caractérisé par

des difficultés à la tétée, une déshydratation, une hypothermie et la mort au cours des deux premières semaines de vie (Hartmann 2011 ; Sykes, Greene 2015).

Des désordres hématologiques dont des anémies non régénératives et normochromes peuvent être observables dans 90% des cas (Sykes 2014). Des anémies régénératives macrocytaires peuvent également être constatées dans 10% des cas, liées à des infections secondaires par des mycoplasmes. D'autres désordres hématologiques peuvent survenir tels que des neutropénies pouvant être persistantes, cycliques ou bien transitoires mais des lymphopénies, des thrombopénies et dans de plus rares cas des pancytopenies conséquentes à des hypoplasies médullaires (Levy 2014). Très souvent, une hypergammaglobulinémie est aussi constatée, conséquence d'une réponse anticorps excessive et la formation d'immuns complexes qui vont se déposer dans les capillaires, entraînant des glomérulonéphrites, des uvéites, des vasculites et des arthrites chez 20% des chats mâles infectés (Shaw, Ihle 2006 ; Hartmann 2012).

Des phénomènes néoplasiques dus au pouvoir oncogène du virus apparaissent et particulièrement des lymphomes qui sont observables chez près de 30% des chats infectés. Un chat FeLV positif aurait 62 fois plus de risque de développer une leucémie myéloïde qu'un chat sain (Sykes 2014). La recombinaison entre le FeLV-A et un gène oncogène est capable d'induire l'apparition rapide et multiple de fibrosarcomes, particulièrement chez les jeunes chats. Le FeLV peut également être à l'origine de tumeurs hématopoïétiques et plus rarement de neuroblastomes ou d'ostéochondromes (Hartmann 2012).

L'immunosuppression (plus importante que lors d'une infection par le FIV) va fortement augmenter le risque d'infection secondaire étant à l'origine de la mortalité élevée que l'on constate chez les individus FeLV positifs. Les agents opportunistes qui vont profiter du déficit immunitaire sont les mêmes que ceux retrouvés lors d'une infection par le FIV (voir plus haut). Ils vont être responsables d'infections affectant l'appareil respiratoire supérieur avec des cas de rhinites ou sinusites, mais touchant aussi la peau entraînant des pyodermites ou bien des otites à répétition. Dans certains cas,

des entérites chroniques en lien avec des co-infections par des Salmonelles, des Giardia, ou encore des Coronavirus sont observables mais aussi l'apparition de maladies hépatiques dégénératives (Pfister 2010). Moins fréquemment que lors d'une infection par le FIV, l'apparition de gingivo-stomatite chronique faisant suite à une co-infection avec des calicivirus pourra être constatée (Levy 2014).

Des affections oculaires sont observées dans certains cas avec l'apparition d'uvéite, de glaucome, ou encore de conjonctivite et plus rarement de lymphome intra-oculaire venant perturber le fonctionnement rétinien.

Plus rarement, des neuropathies surviennent suite à l'infection par le FeLV. On remarque l'apparition d'anisocorie, de mydriase, de syndrome de Claude-Bernard-Horner, d'ataxie, de paralysie ou encore le développement de comportements agressifs (Hartmann 2012).

2.1.2.5 Diagnostic de la maladie et dépistage du portage

L'imputation des symptômes observés à l'infection par le FeLV est souvent difficile. L'essentiel de la démarche s'appuie sur un diagnostic de laboratoire qui à l'inverse d'une infection par le FIV, va plutôt s'appuyer sur la mise en évidence du virus ou de ses antigènes et non à celle des anticorps produits en réponse à l'infection. En effet, lors d'une infection progressive, la charge virale va être tellement forte qu'elle va empêcher la production d'anticorps qui seront alors indétectables. De plus, plusieurs vaccins étant disponibles sur le marché, il est actuellement impossible de distinguer les anticorps issus d'une vaccination de ceux issus de l'infection mais aussi de ceux issus de l'immunité maternelle. La recherche du virus va être utile lors de l'introduction d'un nouvel animal dans un groupe de chats sains, lors d'une suspicion de morsure ou bien pour suivre le statut d'un animal vivant avec d'autres chats infectés. Différents types de méthodes directes et indirectes existent, certaines sont réalisées uniquement en laboratoire et d'autres sont couramment utilisées dans la pratique vétérinaire quotidienne.

2.1.2.5.1 Les méthodes de mise en évidence de l'ADN viral

➤ RT-PCR ou qRT-PCR :

Cette méthode est réalisée à partir d'échantillons de sang, de moelle osseuse ou d'autres tissus infectés et permet une détection du virus précoce dès la première semaine post-infection avec une bonne sensibilité et spécificité et un résultat obtenu en moins de 24h. Cette méthode est coûteuse et réalisable uniquement en laboratoire, elle est souvent utilisée lors d'une suspicion d'infection focale, de faux négatifs lors d'un test classique ou pour confirmer un test rapide positif chez les chats sans signes cliniques ou hors contexte d'infection (Ettinger, Feldman 2010). Tout comme lors d'une infection par le FIV, c'est l'analyse RT-qPCR qui va être utilisée lors d'un diagnostic d'infection par le FeLV. Cette technique va en plus permettre de différencier une infection progressive d'une infection régressive grâce à la détection quantitative de la charge virale (Hartmann 2012). Un résultat négatif signifiera une infection abortive, focale, un chat sain, ou bien un faux négatif dû à une mutation du virus qui empêchera la reconnaissance des amorces PCR utilisées.

2.1.2.5.2 Les méthodes de mise en évidence de l'antigène viral

Différentes méthodes de mise en évidence de l'antigène viral peuvent être mises en œuvre, elles s'appuient sur des techniques immunochromatographiques, d'immunofluorescences ou ELISA. Le tableau 11 résume les principales informations concernant ces méthodes et en présente quelques exemples.

Tableau 11 : Caractéristiques des différentes méthodes de mise en évidence de l'antigène du FeLV

Méthode	Principe	Echantillon	Exemple de test et caractéristiques (Hartmann et al. 2007)	
ELISA	Réaction Ag sérum – complexe Ac-anti p27 → Réaction de précipitation observable	Sang, sérum, plasma, salive, larmes	ViraCheckFeLV® Zoétis	Sensibilité : 94.9% Spécificité : 98.4%
			PetChekFeLV® IDDEX	Sensibilité : 92.1% Spécificité : 99.7%
			SNAP FIV/FeLV Combo plus® IDDEX	Sensibilité : 92.3% Spécificité : 97.3%
IFA	Réaction Ag sérum – complexe Ac-anti p27 marqué avec fluorochrome → Réaction immunofluorescente	Sang, moelle osseuse	Sensibilité > 95% Spécificité ~100%	
LFT	Réaction Ag sérum – complexe Ac-anti p27 → Formation d'un précipité coloré	Sang, sérum, plasma	Witness® Zoétis	Sensibilité : 92.1% Spécificité : 97.5%
			Speed Duo® Virbac	Sensibilité : 94.7% Spécificité : 99.2%
			Fast Test® EVL	Sensibilité : 94.7% Spécificité : 98.8%

ELISA : technique d'immunoabsorption par enzyme liée ; IFA : technique par immunofluorescence indirecte ;

LFT : technique par immunochromatographie ; Ag : antigène ; Ac : Anticorps ; p27 : protéine p27

➤ Méthode ELISA :

Si l'animal ne présente pas de signes cliniques et qu'un résultat positif a déjà été obtenu par ce test, il est conseillé de faire une analyse RT-PCR ou un test IFA afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un faux positif. Si cela est trop coûteux, il est possible de refaire un test ELISA 16 semaines plus tard, ce qui permettra de fortement suspecter une infection progressive en présence d'un résultat positif. Enfin, un test ELISA négatif ayant suivi un test ELISA positif pourrait signifier une infection régressive, abortive, focale ou un faux positif lors du premier test (Sykes 2014).

➤ Méthode IFA :

Ce test sera utilisé pour des raisons pronostics ou pour confirmer un résultat positif par ELISA (Sykes, Greene 2015). Un résultat positif va signifier une infection progressive dans 95% des cas ou une infection régressive. Un résultat négatif peut signifier un début d'infection, une infection focale, abortive, régressive, une leucopénie importante ou un animal sain. De plus, un test IFA positif ayant suivi un test ELISA positif suggèrera fortement une infection progressive (Meyer 2008).

➤ Méthode Immunochromatographique :

L'interprétation des résultats est identique à celle des tests s'appuyant sur une méthode ELISA.

Le tableau 12 résume les résultats qui soient possibles d'obtenir lors du diagnostic d'une infection par le FeLV en fonction de la méthode utilisée et du type d'infection rencontrée.

Tableau 12 : Résultats obtenus selon les différentes méthodes diagnostiques utilisées et selon le type d'infection par le FeLV (d'après Andreu 2016)

Type d'infection	ELISA	IFA	Immunochromatographie	RT-PCR
Infection progressive	+	+	+	+
Infection régressive	+ ou -	- ou +	+ ou -	RT-PCR : + ou -
Infection abortive	-	-	-	-
Infection focale	-	-	-	+ (ou -)

ELISA : technique d'immunoabsorption par enzyme liée ; IFA : technique par immunofluorescence indirecte ; RT-PCR : réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse

2.1.2.6 Traitement

Il n'existe aucun traitement curatif d'une infection progressive par le FeLV. Il sera très important d'éviter l'utilisation de molécules immunosuppressives tels que les glucocorticoïdes afin d'éviter les risques d'infections secondaires et la sortie de latence du virus (Little 2012). Les traitements utilisés sont des antiviraux de type interférons et inhibiteurs d'enzymes du cycle viral, uniquement palliatifs et ayant pour objectif de soulager l'animal, ralentir l'infection ou encore augmenter l'espérance de vie.

Concernant les antiviraux non spécifiques, l'interféron α peut être utilisé par voie sous-cutané à forte dose (10^4 à 10^6 UI/kg/jour) ou par voie orale à faible dose (1 à 50 UI/kg/jour). Le protocole par voie orale est le plus utilisé dans la pratique (Hartmann 2012), même si les études relatives aux traitements restent partagées quant aux taux de guérison obtenus. Des essais ont été menés avec l'interféron félin ω mais uniquement à forte dose et une étude est tout de même parvenu à obtenir des améliorations suite à son utilisation (Hartmann 2015). Ces traitements peuvent alors être tentés sans garantis de résultats et proposés à des propriétaires motivés mais conscients des frais financiers engendrés.

Aucun inhibiteur des enzymes du cycle viral n'a d'AMM vétérinaire ; seuls quelques-uns présentent une activité sur le développement du FeLV tels que des inhibiteurs de la transcriptase inverse (zidovudine, adefovir) ou encore des inhibiteurs d'intégrases (raltegravir). Très peu de données sont disponibles à l'heure actuelle quant à l'utilisation de ces traitements (Hartmann 2015).

En complément de la lutte antivirale, les affections associées devront également être prises en charge, telles que l'anémie, les infections bactériennes ou encore les tumeurs de type lymphomes. Un bilan annuel avec un suivi hémato biochimique peut être envisagé afin de contrôler l'évolution de la maladie mais aussi celle d'éventuelles affections secondaires.

2.1.2.7 Prévention

2.1.2.7.1 Prophylaxie sanitaire

Afin de limiter la contamination d'individus sains, il sera important en élevage notamment, de dépister systématiquement les animaux introduits par l'intermédiaire de tests rapides (voir plus haut), d'isoler les animaux positifs, de limiter le stress pour éviter les sorties de latence du virus et d'éviter la sortie en extérieur de tous les animaux pour diminuer le risque de contamination et d'infection par des pathogènes opportunistes dans le cas de chats FeLV positifs. Il sera également important de distribuer une alimentation de qualité en évitant certains produits comme la viande crue, les produits laitiers ou les œufs frais qui présentent un risque parasitaire et bactérien important (Martinon, Levy 1993).

La stérilisation est également un moyen de diminuer le risque de contamination pour les mâles notamment en diminuant les comportements agressifs ; elle permet aussi d'empêcher la transmission verticale du virus.

Il est actuellement recommandé de vacciner un chat FeLV positif contre les autres maladies en envisageant même des injections plus rapprochées afin de stimuler le plus possible le système immunitaire. La vaccination contre le FeLV dans le cas d'un

chat déjà positif n'a montré aucune efficacité.

2.1.2.7.2 Prophylaxie médicale

Il existe actuellement 4 vaccins commercialisés en France pour prévenir l'infection par le FeLV. Cependant, ces vaccins n'empêchent pas l'infection mais permettent de diminuer l'antigénémie persistante favorisant alors la séroneutralisation (Freyburger 2014 ; Patel et al. 2015). Ces 4 vaccins sont basés sur le même protocole à savoir 2 injections de primo-vaccination à 1 mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois puis une injection de rappel une fois par an (Stone et al. 2020).

2.1.3. L'HERPESVIRUS FELIN

L'herpesvirus félin ou FHV-1 est un virus appartenant à la famille des *Herpesviridae* de la même façon que le CHV-1. Il est surtout connu pour être impliqué dans des affections oculaires telles que les ulcères mais également dans des affections respiratoires en association avec des Calicivirus. Son implication dans des troubles de la reproduction chez le chat a longtemps été suspectée mais aucune étude n'est parvenue à ce jour à démontrer une transmission vénérienne ou transplacentaire du virus à partir d'une infection naturelle.

La première étude s'étant intéressée à la transmission vaginale et transplacentaire du virus chez le chat date de 1971 (Hoover, Griesemer 1971). Lors de cette étude, les chercheurs ont inoculé le virus à 5 chattes gestantes par voie vaginale lors de leur 6ième semaine de gestation et à 4 chattes par voie intranasale. Les chercheurs ont constaté la présence de fœtus autolysés par autopsie sur 3 des 5 chattes inoculées par voie vaginale et sur 2 des 4 chattes inoculées par voie intranasale, signes d'une probable transmission transplacentaire et d'un effet pathogène du virus sur le fœtus. Le FHV-1 a été mis en évidence par PCR à partir d'écouvillonnage vaginal sur 2 des chattes inoculées par voie intranasale, démontrant ainsi qu'une chatte infectée peut possiblement excréter le virus dans les sécrétions génitales et donc potentiellement contaminer un chat mâle durant l'accouplement.

Lors d'une seconde étude menée durant la même année (Bittle, Peckham 1971), des chercheurs ont inoculé par voie vaginale 9 chattes gestantes se trouvant dans le dernier tiers de gestation. Ils ont ensuite constaté l'apparition de vaginite 5 jours post-inoculation sur 7 des 9 chattes, mais il reste difficile de savoir si seule la présence du FHV-1 est à l'origine de l'inflammation. Les chercheurs ont ensuite constaté que plus de 70% des chatons issus de ces gestations sont nés prématurément et près de 80% de l'ensemble des chatons sont nés avec des signes d'herpesvirose généralisée notamment des rhinotrachéites, mais aucune recherche virale n'a été réalisée sur ces derniers. Ces observations suggèrent que le virus ait pu être transmis lors de la gestation mais sans grande certitude et toujours dans le cadre d'une infection

expérimentale.

Une dernière étude réalisée en 2006 (Swanson et al. 2006) a analysé plus de 35 éjaculats provenant de 4 chats mâles infectés chronique par le FHV-1 sur une période de 3 ans. Les chercheurs ne sont jamais parvenus à mettre en évidence l'ADN viral dans les différentes fractions spermatiques et aucune modification de la motilité et de la structure des spermatozoïdes n'a été constatée suite à des examens microscopiques de la semence. Des résultats en défaveur d'une excrétion virale dans le sperme et donc d'une potentielle transmission vénérienne du FHV-1 du mâle vers la femelle.

Aucune autre étude n'a été menée depuis 2006 sur les possibles conséquences d'une infection par le FHV-1 sur la reproduction féline. L'existence d'une transmission vénérienne et transplacentaire reste donc à ce jour hypothétique car aucune des observations précédentes n'a été faite dans le cadre d'infections naturelles.

Suite au développement de la monographie des différents agents pathogènes étudiés, force est de constater que plusieurs modes de transmission peuvent être impliqués au cours de différentes étapes de la reproduction canine ou féline et ce pour un même agent. De plus, ces agents vont présenter des mécanismes de pathogénicité variés et vont entraîner dans la plupart des cas l'apparition d'affections très diverses en plus des troubles impactant la reproduction. Malgré l'existence de méthodes de diagnostic et de protocole de traitement, la mise en évidence et la maîtrise de ces agents reste complexe. Dans ce contexte, la réglementation peut constituer un axe d'amélioration non négligeable en vue de la surveillance et de la maîtrise de ces agents, de par la mise en place de mesures obligatoires à l'échelle des élevages notamment. Cette réglementation sera l'objet de la partie suivante.

PARTIE 2 : ETAT DES LIEUX ACTUEL DE LA REGLEMENTATION DANS LE
CADRE DE LA SURVEILLANCE ET LE CONTROLE DE L'ETAT SANITAIRE
DES REPRODUCTEURS CANINS ET FELINS

1. La réglementation en France

1.1. Une réglementation française légère vis-à-vis de la recherche et de la maîtrise des agents pathogènes étudiés

1.1.1. L'absence de réglementation

A l'heure actuelle, encore très peu de mesures sont obligatoires quant au contrôle et à la maîtrise de nombreuses maladies au sein des élevages de carnivores domestiques. Malgré la présence de plus de 21 millions de chiens et chats en France et d'une meilleure connaissance des maladies fréquemment retrouvées en élevage dont certaines sont zoonotiques, la réglementation sanitaire concernant les élevages canins et félins semble encore accuser un retard très important par rapport à celle concernant d'autres types d'élevages comme l'élevage bovin notamment. Trop peu de lois permettent de contrôler l'état sanitaire des animaux reproducteurs à leur entrée sur le territoire français, mais également lors du passage d'un élevage à l'autre.

1.1.1.1 A l'introduction en France

En effet, pour tout animal introduit sur le territoire français, son propriétaire doit posséder un certificat sanitaire établis avant le départ et attestant que l'animal ne présente pas de « signes cliniques » (*Code rural et de la pêche maritime Article L236-5*). Or, la plupart des agents étudiés dans cette thèse peuvent être à l'origine de formes asymptomatiques, ou latentes, ce certificat ne donne donc pas de garantie sanitaire, il permet seulement d'éviter l'introduction d'un animal « malade ». De plus, malgré la possibilité d'une mise en quarantaine lors de l'entrée dans le pays suite à la non présentation du certificat sanitaire, aucun dépistage vis-à-vis des agents étudiés précédemment n'est imposable et obligatoire. De la même façon, aucune mesure de

vaccination n'est obligatoire chez le chien et le chat hormis la vaccination antirabique, tout en sachant que des vaccins dirigés contre le CHV-1, la leishmaniose ou encore le FeLV sont disponibles en France. En ce qui concerne l'importation de semence canine vers la France, celle-ci doit avoir été collectée sur des animaux ne présentant pas de signes cliniques et sur lesquels un test d'agglutination rapide pour la recherche d'anticorps dirigés contre *Brucella canis* doit avoir été réalisé sur du sang prélevé au maximum 30 jours avant le départ (*Code rural et de la pêche maritime Article Annexe 8*). Parmi la liste des agents pathogènes susceptibles d'être à l'origine d'une zoonose, seule *Brucella canis* est donc obligatoirement dépister. Aucune obligation ne concerne le dépistage de la leishmaniose canine malgré son caractère zoonotique.

1.1.1.2 Lors de l'introduction dans un élevage français

Il n'existe à l'heure actuelle, aucune mesure sanitaire obligatoire lors de l'introduction d'un animal reproducteur au sein d'un élevage canin ou félin hormis si celui-ci a fait l'objet d'une importation, dans ce cas les mesures sanitaires obligatoires sont celles associées à l'introduction d'un animal sur le territoire français. L'éleveur doit simplement disposer d'un local d'isolement où pouvoir isoler un animal introduit durant une période fixée sur les conseils du vétérinaire sanitaire de l'élevage (*Code rural et de la pêche maritime Article R214-30*). Un animal brucellique, porteur du CHV-1 ou encore du virus du FIV ou du FeLV pourra donc intégrer un élevage et y réaliser une activité de reproduction, disséminant alors ces agents aux autres animaux de l'élevage ou bien à sa descendance sans moyens de contrôle. Il est également important de noter que parmi la liste des maladies et vices rédhibitoires existante afin de limiter la vente et la reproduction d'animaux malades en France, aucun des agents étudiés dans ce travail n'y figure (*Code rural et de la pêche maritime Article L213-3*).

1.1.1.3 Au niveau de la surveillance sanitaire intra-élevage

Concernant la surveillance sanitaire des maladies en élevage, le Code Rural impose simplement aux éleveurs de tenir un registre répertoriant les entrées et sorties d'animaux au sein de l'élevage, les décès et leur cause dans les cas où la cause de la

mort a été déterminée ainsi que les avortements constatés au cours de l'année. Cependant, concernant les avortements, aucun ne peut faire l'objet d'une déclaration obligatoire comme cela peut être le cas en élevage bovin, ce qui limite grandement l'étude de l'impact de certaines maladies sur l'activité de reproduction ainsi que leur surveillance à l'échelle du territoire.

1.1.2. La rage, seule maladie à vaccination et dépistage obligatoire

1.1.2.1. Les raisons d'une forte surveillance

La rage est une maladie liée à la présence d'un Rhabdovirus (et dans certains cas d'un Lyssavirus) touchant la plupart des mammifères domestiques dont le chien principalement mais aussi la plupart des mammifères sauvages. La rage fait l'objet d'une surveillance très importante car il s'agit d'une zoonose majeure touchant plus de 150 pays à travers le monde et à l'origine de plusieurs dizaines de milliers de décès par an notamment en Afrique et en Asie où 40% des personnes touchées ont moins de 15 ans (OMS 2023). Actuellement, 99% des cas de transmission à l'homme sont dues à une contamination à partir d'une morsure de chien et la maladie va être mortelle dans 100% des cas. Le Rhabdovirus ayant un fort tropisme pour les cellules nerveuses, il va principalement être à l'origine d'atteintes nerveuses pouvant avoir différentes présentations.

La France est indemne de rage depuis 2001 mais de rares cas très souvent liés à l'importation illégale de chiens, de chats ou encore de chevaux peuvent être constatés comme ce fut le cas en août 2022 concernant un chien Husky illégalement importé depuis le Maroc (Le Point Vétérinaire 2022). La gravité de l'infection par la rage humaine impose donc naturellement des mesures de contrôle et de prévention strictes et obligatoires.

1.1.2.2. Les modalités de contrôle et de prévention de la maladie

En France et dans de très nombreux pays à l'étranger, le vaccin contre la rage

découvert par Pasteur en 1881 est devenu un des seuls vaccins obligatoires pour les chiens et les chats lors de la traversée des frontières et doit obligatoirement être accompagné d'une identification électronique. Cette vaccination antirabique ne peut être effective que 21 jours après la première injection de vaccination car le titre minimum en anticorps requis pour s'assurer d'une protection efficace vis-à-vis du virus est fixé à 0,5 UI / ml. La vaccination contre la rage doit être contrôlable à tout moment dans un pays étranger par la présentation d'un document officiel à savoir le passeport de santé de l'animal, attestant de la réalisation du protocole de vaccination antirabique par le vétérinaire traitant de l'animal. La vaccination antirabique peut ne pas être obligatoire dans certains cas, notamment lorsque le propriétaire présente un certificat vétérinaire certifiant que l'animal est né ou a vécu plus de 6 mois dans un pays indemne de rage depuis plus de 3 ans (*Code rural et de la pêche maritime Articles L223-9 à L223-17*). En plus de ces mesures de prévention et de contrôle, des mesures de surveillance existent afin de repérer très rapidement l'apparition de nouveaux cas et ainsi limiter toute dissémination de la maladie. Cette surveillance s'appuie en grande partie sur la mise en place du protocole « chiens et chats mordeurs » qui oblige chaque propriétaire de chiens ou de chats ayant mordu une personne à le présenter à ses frais à un vétérinaire sanitaire qui réalise 3 visites au 1^{er}, 7^{ème} et 15^{ème} jour post-morsure afin de déterminer si la rage est à l'origine de la morsure. La rage entraînant fréquemment des modifications comportementales et notamment de l'agressivité chez le chien, le contrôle des animaux mordeurs est donc un moyen de détection rapide de nouveaux cas, il permet dans le même temps de constater d'autres signes cliniques en accord avec la présence du virus tels qu'un ptialisme important, de l'hydrophobie ou encore des phases d'hyperexcitabilité (Ecoles nationales vétérinaires françaises 2018). Tout animal sur lequel un diagnostic de rage aura été fait sera obligatoirement euthanasié. Grâce à la mise en place de cet ensemble de mesures, la France est devenue un pays indemne de rage depuis 2001, la réglementation apparaît donc comme un élément indispensable et majeur dans la gestion et l'éradication des maladies.

Toutes ces mesures relatives à la prévention de la rage ne sont pas obligatoires lors de la circulation d'un animal reproducteur entre différents élevages canins ou félins.

Pourtant, un élargissement de ces mesures de prévention à d'autres maladies impactant notamment la reproduction, permettrait de grandement améliorer l'état sanitaire des élevages canins et félins mais aussi de limiter des pertes économiques pour les éleveurs.

2. Suggestions de mesures réglementaires visant à un contrôle et une maîtrise accrue des agents étudiés au sein des élevages canins et félins

Le professeur Alain Fontbonne avait déjà souligné le manque de réglementation concernant la maîtrise des maladies au sein des élevages canins et félins français au travers d'un rapport complet remis au Ministère de l'Agriculture aux débuts des années 2000 (Fontbonne 2000). Vingt ans plus tard, la législation concernant la vaccination ou le dépistage de maladies identifiées en élevage n'a pas évolué. Pourtant, des solutions visant à améliorer la prévention, le contrôle mais aussi la prévalence de ces maladies existent, certaines étant plus contraignantes que d'autres à mettre en place.

2.1. Concernant les importations

Dans un premier temps, il semblera pertinent et utile de rendre obligatoire la vaccination des animaux destinés à la reproduction et importés en France. Un certain nombre de vaccins existent et protègent contre des maladies majeures telles que la leucose féline, l'herpesvirose canine ou encore la leishmaniose, obliger leur utilisation permettrait de limiter l'excrétion de ces agents au sein des élevages et donc leur dissémination. Pour des agents pathogènes tels que *Brucella canis*, *Neospora caninum*, le Sarcome de Sticker ou encore le FIV contre lesquels aucun vaccin n'existe à l'heure actuelle, le dépistage d'animaux reproducteurs importés devrait être systématique et associé à une période d'isolement couvrant le temps d'incubation et de séroconversion de plusieurs maladies pour un dépistage efficace (Tableau 13). Dans le cadre de l'importation de semence, il serait également utile de rechercher systématiquement les agents pathogènes détectables dans la semence avant le départ de l'animal, à savoir le CHV-1, *Brucella canis* et *Leishmania infantum* chez

l'espèce canine ainsi que le FIV chez l'espèce féline. De plus, la gestion de la semence devrait être confiée à une banque de semence préalablement agréée par le Ministère de l'Agriculture, afin de garantir un respect des normes de stockage et l'assurance d'une traçabilité des échantillons.

Tableau 13 : Temps d'incubation et de séroconversion associés aux maladies étudiées

Maladies	Temps d'incubation	Temps de séroconversion
Herpesvirose canine	4 à 6 jours	1 à 2 semaines
Brucellose canine	Variable ~ 1 à 3 semaines	4 à 6 semaines
Leishmaniose canine	3 mois à plusieurs années	1 à 5 mois
Néosporose canine	Période prépatente = 2 à 5 jours	3 semaines
Virus de l'immunodéficience féline	1 à 4 semaines	2 à 8 semaines
Leucose féline	3 à 36 mois (95% cas)	3 semaines

2.2. Concernant la gestion de l'activité de reproduction au sein de l'élevage

L'application de diverses mesures à l'échelle de l'élevage serait également un moyen de limiter la dissémination de certains agents.

En effet, la promotion de l'insémination artificielle en élevage permettrait de limiter les contaminations microbiennes, virales ou même tumorales du mâle mais aussi d'éviter les microlésions vasculaires au niveau de l'appareil génital femelle qui peuvent apparaître lors de l'accouplement et favoriser l'entrée de pathogènes.

Un local de saillie peut également être aménagé au sein de l'élevage, afin de restreindre les contacts entre chiens mâles et femelles au seul moment de l'accouplement et ainsi limiter la potentielle dissémination d'un pathogène dans l'élevage.

Rendre obligatoire les déclarations d'avortement ou de mortalité touchant les très jeunes animaux ainsi que la réalisation d'analyses afin d'en rechercher la cause, serait également un très bon moyen de mieux estimer la prévalence des maladies dans les élevages français mais aussi d'avoir une meilleure connaissance des signes cliniques qui y sont associés.

Enfin, il pourrait être pertinent de fixer un nombre de saillie réalisé par un mâle reproducteur, au-dessus duquel l'animal en question devra être vu et dépisté par un vétérinaire afin de limiter la dissémination de maladies vénériennes au sein des élevages.

Le vétérinaire, à travers son travail de sensibilisation et d'informations auprès des éleveurs, se situe en première ligne et joue un rôle majeur dans le contrôle et la maîtrise des agents sexuellement transmissibles au sein des élevages canins et félins. Même si la réglementation impose peu de mesures, le vétérinaire se doit de conseiller et inciter à la mise en place de ces dernières auprès de ses éleveurs.

3. Cahier des charges à respecter par un animal reproducteur afin d'être apte à la reproduction d'un point de vue sanitaire

Cette dernière partie a pour objectif de résumer les principales informations à retenir concernant les agents pathogènes susceptibles d'être retrouvés en élevage canin et félin, à travers leurs modes de transmission (Tableau 14), les symptômes qu'ils engendrent, leurs méthodes de dépistages (Tableau 15 et 16) ainsi que les mesures permettant de les prévenir (Tableau 17 et 18). L'association des différents tableaux présentés ci-dessous peut constituer un bon point de départ à l'élaboration d'un cahier des charges concernant l'acquisition d'un animal reproducteur apte d'un point de vue sanitaire et au contrôle de ces agents à l'échelle de l'élevage.

Tableau 14 : Modes de transmission des agents pathogènes transmis lors de la reproduction sexuelle, de l'insémination artificielle, de la gestation et lors de l'allaitement

		Agents transmis et modes de transmission
Accouplement entre chiens	De la femelle au mâle	<ul style="list-style-type: none"> - CHV-1 → transmission vénérienne, directe oro-nasale (sécrétions respiratoires, salivaires, oculaires, génitales) - <i>Brucella canis</i> → transmission vénérienne + directe oro-nasale (via les urines et les fèces en plus) - <i>Mycoplasma canis</i> → transmission vénérienne + directe oro-nasale (sécrétions génitales et respiratoires) - TVT → transmission vénérienne + directe avec les cellules tumorales
	Du mâle à la femelle	<ul style="list-style-type: none"> CHV-1, <i>Brucella canis</i>, <i>Mycoplasma canis</i>, TVT + - <i>Leishmania infantum</i> → transmission vénérienne
	De la femelle aux chiots	<ul style="list-style-type: none"> - CHV-1 → transmission transplacentaire + directe oro-nasale (sécrétions génitales, nasales, salivaires) - <i>Brucella canis</i> → transmission transplacentaire + lactée + directe oro-nasale (via les urines et les fèces en plus) - <i>Mycoplasma canis</i> → directe oro-nasale (sécrétions génitales et respiratoires) + transplacentaire - <i>Leishmania infantum</i> → transmission transplacentaire - <i>Neospora caninum</i> → transmission transplacentaire endogène et exogène
IA d'une chienne		<ul style="list-style-type: none"> - CHV-1 - <i>Brucella canis</i> - <i>Mycoplasma canis</i> / <i>Ureaplasma</i> - <i>Leishmania infantum</i>
Accouplement entre chats		<ul style="list-style-type: none"> - FIV → transmission par inoculation (morsure, griffure) + directe oro-nasale (sécrétions vaginales, sang, salive) - FeLV → directe oro-nasale (sécrétions salivaires, urine, fèces)
IA d'une chatte		<ul style="list-style-type: none"> - FIV
De la femelle aux chatons		<ul style="list-style-type: none"> - FIV → transmission transplacentaire + lactée + directe oro-nasale (sécrétions vaginales, sang) - FeLV → transmission transplacentaire + lactée + directe oro-nasale (sécrétions salivaires, sang, urine, fèces)

Tableau 15 : Bilan sanitaire des reproducteurs canins

	Agent dont la présence est à contrôler	Méthode de dépistage
Mâle reproducteur	CHV-1	PCR sur écouvillon oro-pharyngée ou sur la semence
	<i>Brucella canis</i>	Deux sérologies à 6 semaines d'intervalle Si résultat positif → PCR sur semence
	<i>Mycoplasma canis / Ureaplasma</i>	Culture bactériologique à partir de la semence
	<i>Leishmania infantum</i>	Sérologie à confirmer par une sérologie quantitative si résultat positif
	TVT	PCR à partir d'une cytoponction de la tumeur visible
Semence en vue d'une insémination artificielle	CHV-1, <i>Brucella canis</i> , <i>Mycoplasma canis</i> , <i>Leishmania infantum</i>	PCR à partir de la semence sauf pour <i>Mycoplasma canis / Ureaplasma</i> où l'on réalise une culture bactériologique
Femelle reproductrice	CHV-1	PCR sur écouvillon oro-pharyngé ou vaginal
	<i>Brucella canis</i>	Deux sérologies à 6 semaines d'intervalle
	<i>Mycoplasma canis</i>	Culture bactériologique à partir d'un écouvillon vaginal
	<i>Leishmania infantum</i>	Deux sérologies à confirmer par une sérologie quantitative si résultat positif
	<i>Neospora caninum</i>	Deux sérologies à 3 semaines d'intervalle
	TVT	PCR à partir d'une cytoponction de la tumeur une fois visible

Tableau 16 : Bilan sanitaire des reproducteurs félines

	Agent dont la présence est à contrôler	Méthode de dépistage
Mâle et femelle reproducteurs	FeLV	Test antigénique à 2 semaines d'intervalle + PCR sur sang ou moelle osseuse afin de détecter une infection régressive et/ou focale
	FIV	Deux sérologies à 2-8 semaines d'intervalle
Semence en vue d'une insémination artificielle	FIV	PCR et/ou test ELISA antigénique à partir de la semence

Tableau 17 : Symptômes liés à la présence de différents agents pathogènes au sein d'un élevage canin et mesures de prévention et de maîtrise

Agent pathogène	Symptômes associés	Mesures de prévention et de maîtrise
CHV-1	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les chiots : syndrome de dépérissement, atteintes neurologiques, mortalité - Chez les adultes : participation syndrome toux de chenil, infertilité, résorption embryonnaire, réduction de la taille des portées, avortements, mortinatalité 	<ul style="list-style-type: none"> - Désinfection des locaux tous les mois - Isolement de la femelle durant 2 semaines pré et post-partum - Isolement temporaire (3 semaines) et dépistage des animaux introduits - Vaccination des mères - Privilégier l'IA
<i>Brucella canis</i>	<p>Atteinte de l'état général possible, atteintes articulaires +</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les femelles : Avortement, résorption embryonnaire, part languissant - Chez les mâles : Orchites, épидидymites, infertilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Isolement temporaire (6 semaines) et dépistage des animaux introduits - Réforme des animaux infectés - Privilégier l'IA
<i>Mycoplasma canis</i> / <i>Ureaplasma</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les mâles : infertilité, orchite, épидидymite - Chez les femelles : vulvovaginite, endométrite, salpingite, réaction glandulokystique, infertilité, avortement, résorption et mortalité embryonnaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage difficile → privilégier les animaux symptomatiques afin de mettre en évidence les animaux très infectés - Réforme des animaux présentant un résultat > 10⁴ ufc/ml suite à la bactériologie - Privilégier l'IA
<i>Leishmania infantum</i>	<p>Chez le mâle et la femelle : Fonte musculaire, syndrome de dépérissement, nombreuses affections secondaires (cutanés, rénales ...)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antiparasitaire ciblant les phlébotomes - Vaccination après dépistage - Réforme des animaux infectés - Dépistage des animaux introduits
<i>Neospora caninum</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les chiots : Atteintes neurologiques, motrices, comportementales et mortalité - Chez les adultes : Atteintes neurologiques, multifocales, cutanées, résorption embryonnaire, avortements, mortinatalité 	<ul style="list-style-type: none"> - Nettoyage des locaux tous les mois - Isolement temporaire (3 semaines) et dépistage des animaux introduits - Réforme des animaux infectés
TVT	<p>Présence de masse tumorale, rare altération de l'état général (si métastase ou obstruction urinaire), accouplement difficile</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Examen génital avant accouplement et régulier de tous les animaux

Tableau 18 : Symptômes liés à la présence de différents agents pathogènes au sein d'un élevage félin et mesures de prévention et de maîtrise

Agents pathogène	Symptômes associés	Mesures de prévention et de maîtrise
FIV	Syndrome de dépérissement, nombreuses affections secondaires (rénales, buccales, digestives, néoplasiques ...)	<ul style="list-style-type: none"> - Réforme et isolement des animaux infectés - Isolement idéalement jusqu'à 8 semaines et dépistage des animaux introduits - Contrôle et analyse de la semence lors d'IA
FeLV	Syndrome de dépérissement, nombreuses affections secondaires (hématologiques, néoplasiques, rénales ...)	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccination de tous les animaux - Isolement temporaire de 2 semaines et dépistage des animaux introduits

CONCLUSION

Régulièrement sous-estimés en termes de prévalence et souvent moins suspectés par les vétérinaires, les agents transmissibles par voie spermatique, transvaginale, transplacentaire et lactée sont pourtant nombreux et probablement présents dans les élevages canins et félins français. Le diagnostic des maladies causées par la présence de ces agents est souvent difficile à établir du fait des formes asymptomatiques que peuvent présenter les animaux infectés. Pourtant, la majorité de ces agents pathogènes peut être à l'origine de graves troubles de la reproduction, entraînant dans le même temps des pertes économiques non négligeables à l'échelle d'un élevage.

Certains des modes de transmission et des mécanismes pathogéniques de ces agents sont encore mal connus et doivent faire l'objet d'études plus approfondies, avec pour objectif un meilleur contrôle et une meilleure prévention concernant leur dissémination.

Cette synthèse bibliographique permet de constater que les conditions sanitaires à respecter par un animal reproducteur pour être apte à la reproduction sont très nombreuses. En effet, s'assurer qu'un animal reproducteur est sain nécessite obligatoirement la mise en place d'une démarche complète, allant d'un dépistage rigoureux s'appuyant sur diverses méthodes d'analyses souvent complémentaires à l'établissement de mesures de contrôle à l'échelle du pays mais surtout à l'échelle de l'élevage.

L'objectif de cette thèse était également de mettre en évidence le peu de réglementation existant à l'heure actuelle en France concernant la maîtrise de ces agents. Uniquement focalisés sur la rage, les textes de lois n'imposent aucune mesure de vaccination ou de dépistage concernant les reproducteurs canins et félins importés en France ou circulants dans différents élevages vis-à-vis des agents décrits dans cette étude. Pourtant, les maladies engendrées par la présence de ces agents sont connues et certaines comme la brucellose ou encore la leishmaniose, représentent un danger zoonotique. De plus, il est important de noter que de nombreux agents pathogènes ayant un impact sur la reproduction et étant à l'origine d'avortements, sont encore largement inconnus.

Afin de faire face à la dissémination de ces agents et ne pouvant se reposer sur une réglementation rigoureuse, il faut garder à l'esprit que le vétérinaire possède un rôle central pour l'informations et le conseil avec pour objectif une meilleure connaissance de ces agents et de leurs moyens de maîtrise par les éleveurs canins et félins. Dans un contexte d'augmentation constant du nombre d'élevages, des stratégies de lutte et de prévention existent, certaines ont été présentées dans ce travail et peut-être feront-elles l'objet de nouveaux textes de lois dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

AFVAC, 2022. *Fiches de recommandations pour un bon usage des antibiotiques* [en ligne]. [Consulté le 2 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://afvac.com/images/documents/pdf/Guide-Bonnes-Pratiques-Antibio-v2022.pdf>

ALEMAYEHU, B. et ALEMAYEHU, M. 2017. Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host. *Health Science Journal*. 1 Janvier 2017. Vol. 11. DOI 10.21767/1791-809X.1000519.

ALLISON, R. et HOOVER, E. 2003. Feline Immunodeficiency Virus Is Concentrated in Milk Early in Lactation. *AIDS Research and Human Retroviruses*. Mars 2003. Vol. 19, n° 3, pp. 245-253. DOI 10.1089/088922203763315759.

ALTON, G. et FORSYTH, J. 1996. Brucella. In : BARON, Samuel (éd.), *Medical Microbiology* [en ligne]. 4th. Galveston (TX) : University of Texas Medical Branch at Galveston. [Consulté le 27 mai 2023]. ISBN 978-0-9631172-1-2. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8572/NBK8572>

ALVES, F et DOS REIS, J, 2012. Feline Immunodeficiency. In : METODIEV, Krassimir (éd.), *Immunodeficiency* [en ligne]. InTech. [Consulté le 18 mai 2023]. ISBN 978-953-51-0791-0. Disponible à l'adresse : <http://www.intechopen.com/books/immunodeficiency/feline-immunodeficiency>

AMARIGLIO, E, HAKIM, I, BROK-SIMONI, F, GROSSMAN, Z, KATZIR, N, HARMELIN, A, RAMOT, B et REHAVI, G, 1991. Identity of rearranged LINE/c-MYC junction sequences specific for the canine transmissible venereal tumor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 15 septembre 1991. Vol. 88, n° 18, pp. 8136-8139.

ANDREU, A, 2016. *Contribution à l'étude des facteurs de risque associés à l'infection par le FIV et le FeLV : Étude réalisée en partenariat avec l'association de l'École du Chat Libre de Toulouse*. Thèse doctorat vétérinaire Toulouse : ENVT. <https://oatao.univ-toulouse.fr/15672/>

ANSES, 2014. La brucellose, une maladie animale à surveiller. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* [en ligne]. 12 Mars 2014. [Consulté le 13 juillet 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/la-brucellose-une-maladie-animale-%C3%A0-surveiller>

ANVARI, D, SABERI, R, SHARIF, M, SARVI, S, HOSSEINI, S, MOOSAZADEH, M, HOSSEININEJAD, Z, CHEGENI, T et DARYANI, A, 2020. Seroprevalence of Neospora caninum Infection in Dog Population Worldwide: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Parasitologica*. Juin 2020. Vol. 65, n° 2, pp. 273-290. DOI 10.2478/s11686-019-00163-4.

APPEL, M. J., MENEGUS, M., PARSONSON, I. M. et CARMICHAEL, L. E., 1969. Pathogenesis of canine herpesvirus in specific-pathogen-free dogs: 5- to 12-week-old pups. *American Journal of Veterinary Research*. Décembre 1969. Vol. 30, n° 12, pp. 2067-2073.

- ASPRONI, P, ABRAMO, F, MILLANTA, F, LORENZI, D et POLI, A, 2013. Amyloidosis in association with spontaneous feline immunodeficiency virus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Avril 2013. Vol. 15, n° 4, pp. 300-306. DOI 10.1177/1098612X12467997.
- AUGUST, J, 2008. Interpreting Unexpected Feline Leukemia Virus Test Results.[en ligne]. 2008. Disponible à l'adresse : <https://www.vin.com/doc/?id=6696580>
- AZAB, W et OSTERRIEDER, K, 2017. Initial Contact: The First Steps in Herpesvirus Entry. In : OSTERRIEDER, Klaus (éd.), *Cell Biology of Herpes Viruses* [en ligne]. Cham : Springer International Publishing. pp. 1-27. Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology. [Consulté le 21 mai 2023]. ISBN 978-3-319-53168-7. Disponible à l'adresse : https://doi.org/10.1007/978-3-319-53168-7_1
- BABA, E., HATA, H., FUKATA, T. et ARAKAWA, A., 1983. Vaginal and uterine microflora of adult dogs. *American Journal of Veterinary Research*. Avril 1983. Vol. 44, n° 4, pp. 606-609.
- BABAEI, H., AKHTARDANESH, B., GHANBARPOUR, R. et NAMJOO, A., 2010. Serological Evidence of Canine Herpesvirus-1 in Dogs of Kerman City, South-east of Iran. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2010. Vol. 57, n° 5, pp. 348-351. DOI 10.1111/j.1865-1682.2010.01155.x.
- BAEZ-ORTEGA, A, GORI, K, STRAKOVA, A, 2019. Somatic evolution and global expansion of an ancient transmissible cancer lineage. *Science*. 2 Août 2019. Vol. 365, n° 6452, pp. eaau9923. DOI 10.1126/science.aau9923.
- BANETH, G, KOUTINAS, A, SOLANO-GALLEGO, L, BOURDEAU, P et FERRER, L, 2008. Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends in Parasitology*. 1 Juillet 2008. Vol. 24, n° 7, pp. 324-330. DOI 10.1016/j.pt.2008.04.001.
- BARBER, J. S. et TREES, A. J., 1996. Clinical aspects of 27 cases of neosporosis in dogs. *The Veterinary Record*. 2 novembre 1996. Vol. 139, n° 18, pp. 439-443. DOI 10.1136/vr.139.18.439.
- BARBER, J. S. et TREES, A. J., 1998. Naturally occurring vertical transmission of Neospora caninum in dogs. *International Journal for Parasitology*. 1 Janvier 1998. Vol. 28, n° 1, pp. 57-64. DOI 10.1016/S0020-7519(97)00171-9.
- BATES, P, 2007. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *International Journal for Parasitology*. 1 Août 2007. Vol. 37, n° 10, pp. 1097-1106. DOI 10.1016/j.ijpara.2007.04.003.
- BĘCZKOWSKI, M., HARRIS, M, TECHAKRIENGKRAI, N, BEATTY, J, WILLETT, B. et HOSIE, M, 2015. Neutralising antibody response in domestic cats immunised with a commercial feline immunodeficiency virus (FIV) vaccine. *Vaccine*. 18 Février 2015. Vol. 33, n° 8, pp. 977-984. DOI 10.1016/j.vaccine.2015.01.028.
- BELO, V, STRUCHINER, C, WERNECK, G, BARBOSA, D, DE OLIVEIRA, R, NETO, R et DA SILVA, E, 2013. A systematic review and meta-analysis of the factors associated with Leishmania infantum infection in dogs in Brazil. *Veterinary Parasitology*. 1 Juillet 2013. Vol. 195, n° 1, pp. 1-13. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.03.010.

- BEVINS, Sarah N., CARVER, S, 2012. Three Pathogens in Sympatric Populations of Pumas, Bobcats, and Domestic Cats: Implications for Infectious Disease Transmission. *PLOS ONE*. 8 Février 2012. Vol. 7, n° 2, pp. e31403. DOI 10.1371/journal.pone.0031403.
- BIENZLE, D., REGGETI, F., WEN, X., LITTLE, S., HOBSON, J. et KRUTH, S., 2004. The variability of serological and molecular diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. *The Canadian Veterinary Journal*. Septembre 2004. Vol. 45, n° 9, pp. 753-757.
- BIRCHARD, S. et SHERDING, R, 2006. *Saunders Manual of Small Animal Practice*. 3e édition. St. Louis, Mo : W B Saunders Co Ltd. ISBN 978-0-7216-0422-0.
- BITTLE, J. L. et PECKHAM, J. C., 1971. Genital infection induced by feline rhinotracheitis virus and effects on newborn kittens. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 Mars 1971. Vol. 158, n° 6, pp. Suppl 2:927-928.
- BIZIEN, E, 2001. *Contribution à l'étude de l'épidémiologie de l'infection du chat par le FeLV et le FIV: étude de la survie chez des chats malades et sains en Haute-Garonne*. Thèse doctorat vétérinaire Toulouse : ENV. <https://oatao.univ-toulouse.fr/251/>
- BJERKÅS, I., MOHN, S. F. et PRESTHUS, J., 1984. Unidentified cyst-forming sporozoon causing encephalomyelitis and myositis in dogs. *Zeitschrift Fur Parasitenkunde (Berlin, Germany)*. Mars 1984. Vol. 70, n° 2, pp. 271-274. DOI 10.1007/BF00942230.
- BJÖRKMAN, C et UGGLA, A, 1999. Serological diagnosis of Neospora caninum infection. *International Journal for Parasitology*. 1 Octobre 1999. Vol. 29, n° 10, pp. 1497-1507. DOI 10.1016/S0020-7519(99)00115-0.
- BOGGIATTO, P, GIBSON-CORLEY, K, 2011. Transplacental Transmission of Leishmania infantum as a Means for Continued Disease Incidence in North America. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 12 Avril 2011. Vol. 5, n° 4, pp. e1019. DOI 10.1371/journal.pntd.0001019.
- BOSCOS, C et VERVERIDIS, C, 2004. Canine TVT – Clinical findings, diagnosis and treatment. *Scientific Proceedings of the 29th World Small Animal Veterinary Association*. Athènes, Grèce, Mai 2004. Vol. 2, pp. 758-761.
- BOUCHARD, L, 2010. *Virus de l'immunodéficience féline (FIV) et vaccination : de la maladie naturelle du chat a un modèle d'étude du SIDA humain* [en ligne]. Thèse doctorat vétérinaire Alfort : ENVA. [Consulté le 18 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1286>
- BOURDOISEAU, G, 2000. Maladies parasitaires disséminées, la leishmaniose. Alfort. 2000.
- BOURDOISEAU, G, 2015. Leishmaniose canine et féline. *EM-Consulte* [en ligne]. [Consulté le 10 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.em-consulte.com/article/944197/leishmaniose-canine-et-feline>
- BOYE, P, 2016. Les tumeurs vénériennes transmissibles canines. *Le Point Vétérinaire*. Avril 2016. N° 364, pp. 6.

- BRUHN, F, FIGUEIREDO, V, 2012. Occurrence of anti-Neospora caninum antibodies in dogs in rural areas in Minas Gerais, Brazil. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*: Vol. 21, n° 2, pp. 161-164. DOI 10.1590/s1984-29612012000200017.
- CARMICHAEL, L. E., 1966. Abortion in 200 beagles. *JAVMA*. 1966. N° 1126, pp. 149.
- CARMICHAEL, L. E., 1970. Herpesvirus canis: aspects of pathogenesis and immune response. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 Juin 1970. Vol. 156, n° 12, pp. 1714-1721.
- CARMICHAEL, L. E. et KENNEY, R. M., 1970. Canine brucellosis: the clinical disease, pathogenesis, and immune response. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 Juin 1970. Vol. 156, n° 12, pp. 1726-1734.
- CARMICHAEL, L. E., STRANDBERG, J. D. et BARNES, F. D., 1965. Identification of a cytopathogenic agent infectious for puppies as a canine herpesvirus. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*. Décembre 1965. Vol. 120, n° 3, pp. 644-650. DOI 10.3181/00379727-120-30614.
- CASTRO, K. F., STRAKOVA, A., TINUCCI-COSTA, M. et MURCHISON, E. P., 2017. Evaluation of a genetic assay for canine transmissible venereal tumour diagnosis in Brazil. *Veterinary and Comparative Oncology*. Juin 2017. Vol. 15, n° 2, pp. 615-618. DOI 10.1111/vco.12205.
- CASTRO, M, DAVID, M, 2021. First molecular detection of canine herpesvirus 1 (CaHV-1) in the Eastern Brazilian Amazon. *Journal of Veterinary Science* [en ligne]. 16 Décembre 2021. Vol. 23, n° 2. DOI 10.4142/jvs.21202.
- CATTORI, V, TANDON, R, 2009. The kinetics of feline leukaemia virus shedding in experimentally infected cats are associated with infection outcome. *Veterinary Microbiology*. 13 Janvier 2009. Vol. 133, n° 3, pp. 292-296. DOI 10.1016/j.vetmic.2008.07.001.
- CERVERO, M, 2015. Health of HIV Infected People: FOOD, NUTRITION AND LIFESTYLE WITH ANTIRETROVIRAL DRUGS. RONALD ROSS WATSON. University of Arizona ; USA ; Volume 1 In : pp. 157-171. ISBN 978-0-12-800769-3.
- CHALKER, V. J., 2005. Canine mycoplasmas. *Research in Veterinary Science*. 1 Août 2005. Vol. 79, n° 1, pp. 1-8. DOI 10.1016/j.rvsc.2004.10.002.
- CHAMARD, V, 2022. La brucellose canine arrive en France. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 6 septembre 2022. N° 1956. [Consulté le 27 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1956/la-brucellose-canine-arrive-en-france.html>
- CHANDLER, E. A., GASKELL, R. M. et GASKELL, C. J., 2004. *Feline Medicine and Therapeutics*. 3rd edition. Oxford : Wiley-Blackwell. ISBN 978-1-4051-0032-8.

CHARLES, C, 2022. *Mise en évidence pour la première fois dans le sperme de chien de l'herpèsvirus canin (CHV): contribution à l'étude du risque de transmission vénérienne par PCR temps réel et analyse complémentaire sérologique*. Thèse doctorat vétérinaire Nantes : Oniris. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04021592/document>

CHENG, H., ANDERSON, M. et OVERBAUGH, J, 2007. Feline Leukemia Virus T entry is dependent on both expression levels and specific interactions between cofactor and receptor. *Virology*. 1 Mars 2007. Vol. 359, n° 1, pp. 170-178. DOI 10.1016/j.virol.2006.09.004.

CHERNOV, V, 2018. Antimicrobial resistance in mollicutes: known and newly emerging mechanisms. *FEMS Microbiology Letters*. 1 Septembre 2018. Vol. 365, n° 18, pp. fny185. DOI 10.1093/femsle/fny185.

CHERNOVA, O. A., 2016. Mycoplasmas and Their Antibiotic Resistance: The Problems and Prospects in Controlling Infections. *Acta Naturae*. 2016. Vol. 8, n° 2, pp. 24-34.

CHETRI, B, BERKE, O, PEARL, D. et BIENZLE, D, 2015. Comparison of risk factors for seropositivity to feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats: a case-case study. *BMC Veterinary Research*. 10 Février 2015. Vol. 11, n° 1, pp. 30. DOI 10.1186/s12917-015-0339-3.

CHOI, Y et KIM, C, 2002. Sequence analysis of canine LINE-1 elements and p53 gene in canine transmissible venereal tumor. *Journal of Veterinary Science*. Décembre 2002. Vol. 3, n° 4, pp. 285-292.

CHUANG, T, LEE, S, 2009. Electroporation-mediated IL-12 gene therapy in a transplantable canine cancer model. *International Journal of Cancer*. 1 Août 2009. Vol. 125, n° 3, pp. 698-707. DOI 10.1002/ijc.24418.

Code rural et de la pêche maritime - Article Annexe 8 - Arrêté du 19 juillet 2002 fixant les conditions sanitaires pour l'importation et le transit, sur le territoire métropolitain et dans les départements d'outre-mer, des animaux vivants et de certains de leurs produits visés à l'article L. 236-1 - Légifrance, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 22 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006642701

Code rural et de la pêche maritime - Article L213-3 - Les vices rédhibitoires - Légifrance. [en ligne]. [Consulté le 22 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006582219

Code rural et de la pêche maritime - Article L223-9 - La rage - Légifrance. [en ligne]. [Consulté le 22 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021666332

Code rural et de la pêche maritime - Article L236-5 - Les échanges au sein de l'Union Européenne - Légifrance. [en ligne]. [Consulté le 22 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044394052

Code rural et de la pêche maritime - Article R214-30 - Dispositions relatives aux animaux de compagnie - Légifrance. [en ligne]. [Consulté le 29 août 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032672407

COHEN, D., 1973. The biological behaviour of the transmissible venereal tumour in immunosuppressed dogs. *European Journal of Cancer (1965)*. 1 Avril 1973. Vol. 9, n° 4, pp. 253-258. DOI 10.1016/0014-2964(73)90090-X.

COHEN, D., 1984. Lack of beta 2-microglobulin on the surface of canine transmissible venereal tumor cells. *Journal of the National Cancer Institute*. Février 1984. Vol. 72, n° 2, pp. 395-401.

COHEN, D., 1985. The canine transmissible venereal tumor: a unique result of tumor progression. *Advances in Cancer Research*. 1985. Vol. 43, pp. 75-112. DOI 10.1016/s0065-230x(08)60943-4.

COLE, R. A., LINDSAY, D. S., DUBEY, J. P. et BLAGBURN, B. L., 1993. Detection of *Neospora caninum* in tissue sections using a murine monoclonal antibody. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.* Octobre 1993. Vol. 5, n° 4, pp. 579-584. DOI 10.1177/104063879300500413.

COLLANTES-FERNANDEZ, E, ARRIGHI, R, 2012. Infected Dendritic Cells Facilitate Systemic Dissemination and Transplacental Passage of the Obligate Intracellular Parasite *Neospora caninum* in Mice. *PLoS ONE*. 5 Mars 2012. Vol. 7, n° 3, pp. e32123. DOI 10.1371/journal.pone.0032123.

CORNWELL, J. C. et WRIGHT, N. G., 1969. Neonatal canine herpesvirus infection: a review of present knowledge. *The Veterinary Record*. 4 Janvier 1969. Vol. 84, n° 1, pp. 2-6. DOI 10.1136/vr.84.1.2.

CORTES, S, VAZ, Y, N, 2012. Risk factors for canine leishmaniasis in an endemic Mediterranean region. *Veterinary Parasitology*. 26 Octobre 2012. Vol. 189, n° 2, pp. 189-196. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.04.028.

COSFORD, K, 2018. *Brucella canis*: An update on research and clinical management. *The Canadian Veterinary Journal*. Janvier 2018. Vol. 59, n° 1, pp. 74-81.

COURCHAMP, F. et PONTIER, D., 1994. Feline immunodeficiency virus: an epidemiological review. *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*. Décembre 1994. Vol. 317, n° 12, pp. 1123-1134.

CRAINIC, R, 1993. *Virologie médicale*. Editions médicales internationales. Paris.
ISBN 10 : 2852069091 ISBN 13 : 9782852069091

DA CUNHA FILHO, N, LUCAS, A, 2008. [Risk factors and prevalence of antibodies anti-*Neospora caninum* in urban and rural dogs from Rio Grande do Sul, Brazil]. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria*. Septembre 2008. Vol. 17 Suppl 1, pp. 301-306.

DANTAS-TORRES, F, SOLANO-GALLEGO, L, 2012. Canine leishmaniosis in the Old and New Worlds: unveiled similarities and differences. *Trends in Parasitology*. Décembre 2012. Vol. 28, n° 12, pp. 531-538. DOI 10.1016/j.pt.2012.08.007.

DAS, U. et DAS, A. K., 2000. Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Veterinary Research Communications*. Décembre 2000. Vol. 24, n° 8, pp. 545-556. DOI 10.1023/a:1006491918910.

- DA SILVA, L, COSTA-JÚNIOR, C, 2017. Canine β -defensin-1 (CBD1) gene as a possible marker for *Leishmania infantum* infection in dogs. *Parasites & Vectors*. 20 Avril 2017. Vol. 10, n° 1, pp. 199. DOI 10.1186/s13071-017-2130-8.
- DE ALMEIDA LEAL, G, ROATT, B, 2014. Immunological profile of resistance and susceptibility in naturally infected dogs by *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology*. 15 Octobre 2014. Vol. 205, n° 3, pp. 472-482. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.08.022.
- DECARO, N, MARTELLA, V et BUONAVOGLIA, C, 2008. Canine Adenoviruses and Herpesvirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 Juillet 2008. Vol. 38, n° 4, pp. 799-814. DOI 10.1016/j.cvsm.2008.02.006.
- DECKER, B, DAVIS, B, RIMBAULT, M, 2015. Comparison against 186 canid whole-genome sequences reveals survival strategies of an ancient clonally transmissible canine tumor. *Genome Research*. Novembre 2015. Vol. 25, n° 11, pp. 1646-1655. DOI 10.1101/gr.190314.115.
- DE PARSEVAL, A, GRANT, C, SASTRY, K. J et ELDER, J, 2006. Sequential CD134-CXCR4 interactions in feline immunodeficiency virus (FIV): soluble CD134 activates FIV Env for CXCR4-dependent entry and reveals a cryptic neutralization epitope. *Journal of Virology*. Mars 2006. Vol. 80, n° 6, pp. 3088-3091. DOI 10.1128/JVI.80.6.3088-3091.2006.
- DE VASCONCELOS, T, FURTADO, M, BELO, V, MORGADO, F et FIGUEIREDO, F, 2019. Canine susceptibility to visceral leishmaniasis: A systematic review upon genetic aspects, considering breed factors and immunological concepts. *Infection, Genetics and Evolution*. 1 Octobre 2019. Vol. 74, pp. 103293. DOI 10.1016/j.meegid.2017.10.005.
- DINIZ, S. A., MELO, M. S., BORGES, A. M., BUENO, R., REIS, B. P., TAFURI, W. L., NASCIMENTO, E. F. et SANTOS, R. L., 2005. Genital Lesions Associated with Visceral Leishmaniasis and Shedding of *Leishmania* sp. in the Semen of Naturally Infected Dogs. *Veterinary Pathology*. 1 Septembre 2005. Vol. 42, n° 5, pp. 650-658. DOI 10.1354/vp.42-5-650.
- DOIG, P. A., 1981. The genital *Mycoplasma* and *Ureaplasma* flora of healthy and diseased dogs. *Canadian Journal of Comparative Medicine*. Juillet 1981. Vol. 45, n° 3, pp. 233-238.
- DUBEY, J. P., CARPENTER, J. L., SPEER, C. A., TOPPER, M. J. et UGGLA, A., 1988. Newly recognized fatal protozoan disease of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 Mai 1988. Vol. 192, n° 9, pp. 1269-1285.
- DUBEY, J. P, DOROUGH, K. R, JENKINS, M. C, LIDDELL, S, SPEER, C. A, KWOK, O. C. H et SHEN, S. K, 1998. Canine neosporosis: clinical signs, diagnosis, treatment and isolation of *Neospora caninum* in mice and cell culture. *International Journal for Parasitology*. 1 Août 1998. Vol. 28, n° 8, pp. 1293-1304. DOI 10.1016/S0020-7519(98)00099-X.
- DUBEY, J. P., SREEKUMAR, C., KNICKMAN, E., MISKA, K. B., VIANNA, M. C. B., KWOK, O. C. H., HILL, D. E., JENKINS, M. C., LINDSAY, D. S. et GREENE, C. E., 2004. Biologic, morphologic, and molecular characterisation of *Neospora caninum* isolates from littermate dogs. *International Journal for Parasitology*. Septembre 2004. Vol. 34, n° 10, pp. 1157-1167. DOI 10.1016/j.ijpara.2004.07.005.

- DUBEY, J. P., 2007. Epidemiology and Control of Neosporosis and *Neospora caninum*. *Clinical Microbiology Reviews*. Avril 2007. Vol. 20, n° 2, pp. 323-367. DOI 10.1128/CMR.00031-06.
- DUBEY, J. P., JENKINS, M. C., RAJENDRAN, C., MISKA, K., FERREIRA, L. R., MARTINS, J., KWOK, O. C. H. et CHOUDHARY, S., 2011. Gray wolf (*Canis lupus*) is a natural definitive host for *Neospora caninum*. *Veterinary Parasitology*. 27 Septembre 2011. Vol. 181, n° 2-4, pp. 382-387. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.05.018.
- DUBEY, J. P., HEMPHILL, A., CALERO-BERNAL, R. et SCHARES, Gereon, 2020. *Neosporosis in Animals*. 1st edition. Boca Raton : CRC Press. ISBN 978-1-4987-5254-1.
- DUMON, C. et MIMOUNI, P., 2005. Mortinatalité en élevage canin liée à des maladies infectieuses : brucelloses, herpès virose, mycoplasmoses. *EMC - Vétérinaire*. 1 Mars 2005. Vol. 2, n° 1, pp. 54-62. DOI 10.1016/j.emcvet.2004.12.001.
- DUTHIE, M, 2018. Advances toward diagnostic tools for managing zoonotic visceral leishmaniasis. *Trends in parasitology*. Octobre 2018. Vol. 34, n° 10, pp. 881-890. DOI 10.1016/j.pt.2018.07.012.
- ECOLES NATIONALES VÉTÉRINAIRES FRANCAISES, 2018. *La brucellose animale*. Maladies règlementées. Polycopié.
- ECOLES NATIONALES VETERINAIRES FRANCAISES, 2018. *La rage*. Maladies contagieuses. Polycopié.
- EGLOFF, S., SCHNEEBERGER, M., GOBELI, S., KRUDEWIG, C., SCHMITT, S., REICHLER, I. M. et PETERHANS, S., 2018. *Brucella canis* infection in a young dog with epididymitis and orchitis. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*. Décembre 2018. Vol. 160, n° 12, pp. 743-748. DOI 10.17236/sat00190.
- EISA, M, LOUCIF, H, VAN GREVENYNGHE, J et PEARSON, A, 2021. Entry of the Varicellovirus Canid herpesvirus 1 into Madin–Darby canine kidney epithelial cells is pH-independent and occurs via a macropinocytosis-like mechanism but without increase in fluid uptake. *Cellular Microbiology*. 2021. Vol. 23, n° 12, pp. e13398. DOI 10.1111/cmi.13398.
- ESCAPP FRANCE, 2015. La leishmaniose. [en ligne] [Consulté le 16 mai 2023]. 2015. Disponible à l'adresse : <https://www.esccap.fr/maladies-vectorielles/leishmaniose.html>
- ETTINGER, S et FELDMAN, E, 2010. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. 7th ed. St. Louis, Mo. : Elsevier Saunders. ISBN 978-1-4160-6593-7.
- FONTBONNE, A, 2000. *Etude sanitaire de l'élevage canin et félin et contrôle de la socialisation du chien* [en ligne]. Paris. [Consulté le 16 mai 2023]. Disponible à l'adresse : https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/DossiersThematiques/BienEtreAnimal/Animaleriesrapport-fontbonne.2000pdf.pdf
- FONTBONNE, A, 2010. L'infestation par *Neospora* chez le chien: des conséquences sur la reproduction? *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 1 Janvier 2010. Vol. 163, pp. 173. DOI 10.4267/2042/48045.
- FONTBONNE, A, 2011. L'herpès-virose canine. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2011. Vol. 164, n° 4, pp. 331-340. DOI 10.4267/2042/48105.

FONTBONNE, A et PONSART, C, 2022. Sensibilisation Brucellose canine ANSES. In : [en ligne]. 25 Juillet 2022. [Consulté le 26 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://vimeo.com/733219390>

FONTCLARA, E, 2017. Un cas de tumeur vénérienne transmissible canine chez un jeune chien. Août 2017. N° 377, pp. 4.

FREEMAN, K, MILLER, M, BREITSCHWERDT, E. et LAPPIN, M, 2010. Leishmaniasis in a dog native to Colorado. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 Décembre 2010. Vol. 237, n° 11, pp. 1288-1291. DOI 10.2460/javma.237.11.1288.

FREYBURGER, L., 2014. Vaccination FeLV d'un chat infecté par le virus leucémogène félin. *Le Point Vétérinaire*. Août 2014. N° 347.pp142-147

FRIEDMAN, H, 2007. *In vivo Models of HIV Disease and Control*. Springer Science & Business Media. Mauro, Italie. ISBN 978-0-387-25741-9.

FUJINAGA, T., YAMASHITA, M., YOSHIDA, M. C., MIZUNO, S., OKAMOTO, Y., TAJIMA, M. et OTOMO, K., 1989. Chromosome analysis of canine transmissible sarcoma cells. Août 1989. Vol. 36, n° 7, pp. 481-489. DOI 10.1111/j.1439-0442.1989.tb00757.x.

GANGULY, B, 2016. Canine transmissible venereal tumour: a review. *Veterinary and comparative oncology*. Vol. 14, n° 1. DOI 10.1111/vco.12060.

GAVIER-WIDEN, D, MEREDITH, A, 2012. *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe*. 1er édition. Wiley-Blackwell. Oxford, Angleterre. ISBN 948-0-79-539564-7

GENDELMAN, GRANT, I, 2011. *The Neurology of AIDS*. Third Edition, Third Edition. Oxford, New York : Oxford University Press. ISBN 978-0-19-539934-9.

GENNARI, S, CAÑÓN-FRANCO, W, 2006. Presença de anticorpos anti-Neospora caninum e Toxoplasma gondii em cães com leishmaniose visceral da região de Araçatuba, São Paulo, Brasil. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 1 Octobre 2006. Vol. 43, n° 5, pp. 613-619. DOI 10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2006.26569.

GERET, C. P., CATTORI, V., MELI, M. L., RIOND, B., MARTÍNEZ, F., LÓPEZ, G., VARGAS, A., SIMÓN, M. A., LÓPEZ-BAO, J. V., HOFMANN-LEHMANN, R. et LUTZ, H., 2011. Feline leukemia virus outbreak in the critically endangered Iberian lynx (*Lynx pardinus*): high-throughput sequencing of envelope variable region A and experimental transmission. *Archives of Virology*. Mai 2011. Vol. 156, n° 5, pp. 839-854. DOI 10.1007/s00705-011-0925-z.

GIANCHECCHI, E et MONTOMOLI, E, 2020. The enemy at home: leishmaniasis in the Mediterranean basin, Italy on the focus. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2 Juin 2020. Vol. 18, n° 6, pp. 563-577. DOI 10.1080/14787210.2020.1751611.

GIBSON-CORLEY, K, HOSTETTER, J, 2008. Disseminated *Leishmania infantum* infection in two sibling foxhounds due to possible vertical transmission. *The Canadian Veterinary Journal*. Octobre 2008. Vol. 49, n° 10, pp. 1005-1008.

GILLICK, Avery, 1995. Saunders Manual of Small Animal Practice. Octobre 1995. Vol. 36, n° 10, pp. 640.

- GLEICH, S, KRIEGER, S et HARTMANN, K, 2009. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Décembre 2009. Vol. 11, n° 12, pp. 985-992. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.019.
- GOUDET, J, 2014. Un cancer du chien contagieux se propage depuis 450 ans. *Futura* [en ligne]. 2014. [Consulté le 7 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.futura-sciences.com/planete/actualites/zoologie-cancer-chien-contagieux-propage-depuis-450-ans-51923/>
- GRAHAM, E M. et TAYLOR, D, 2012. Bacterial Reproductive Pathogens of Cats and Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 Mai 2012. Vol. 42, n° 3, pp. 561-582. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.01.013.
- GROPETTI, D., PECILE, A., BARBERO, C. et MARTINO, P. A., 2012. Vaginal bacterial flora and cytology in proestrous bitches: Role on fertility. *Theriogenology*. 1 Mai 2012. Vol. 77, n° 8, pp. 1549-1556. DOI 10.1016/j.theriogenology.2011.11.022.
- GUILHON, J, 1974. La leishmaniose canine autochtone de la région parisienne et dans l'Ouest de la France. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 1974. Vol. 127, n° 4, pp. 199-211. DOI 10.4267/2042/65785.
- HADDADZADEH, H. R., SADREBAZZAZ, A., MALMASI, A., TALEI ARDAKANI, H., KHAZRAN NIA, P. et SADRESHIRAZI, N., 2007. Seroprevalence of Neospora caninum infection in dogs from rural and urban environments in Tehran, Iran. *Parasitology Research*. Novembre 2007. Vol. 101, n° 6, pp. 1563-1565. DOI 10.1007/s00436-007-0678-5.
- HAGGERTY, C, 2008. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease. *Current Opinion in Infectious Diseases*. Février 2008. Vol. 21, n° 1, pp. 65-69. DOI 10.1097/QCO.0b013e3282f3d9ac.
- HARMELIN, A., PINTHUS, J. H., FRIEDMANN-MORVINSKI, D., KAUFMAN, K. et BRENNER, O., 2002. Lack of MHC expression and retention of ultrastructural characteristics by xenograft transmissible venereal tumor cells in SCID mice. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Juillet 2002. Vol. 86, n° 3-4, pp. 245-249. DOI 10.1016/s0165-2427(02)00036-3.
- HARTMANN, K, 2011. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 Octobre 2011. Vol. 143, n° 3, pp. 190-201. DOI 10.1016/j.vetimm.2011.06.003.
- HARTMANN, K, 2012. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. *Viruses*. 31 Octobre 2012. Vol. 4, n° 11, pp. 2684-2710. DOI 10.3390/v4112684.
- HARTMANN, K, 2015. Efficacy of Antiviral Drugs against Feline Immunodeficiency Virus. *Veterinary Sciences*. 18 Décembre 2015. Vol. 2, n° 4, pp. 456-476. DOI 10.3390/vetsci2040456.
- HARTMANN, K, GRIESSMAYR, P, SCHULZ, B, GREENE, C, 2007a. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Décembre 2007. Vol. 9, n° 6, pp. 439-445. DOI 10.1016/j.jfms.2007.04.003.

HARTMANN, K, GRIESSMAYR, P, SCHULZ, B, GREENE, C, 2007b. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Décembre 2007. Vol. 9, n° 6, pp. 439-445. DOI 10.1016/j.jfms.2007.04.003.

HARTMANN, K et HOFMANN-LEHMANN, R, 2020. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Septembre 2020. Vol. 50, n° 5, pp. 1013-1036. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.05.006.

HASHIMOTO, A., HIRAI, K., YAMAGUCHI, T. et FUJIMOTO, Y., 1982. Experimental transplacental infection of pregnant dogs with canine herpesvirus. *American journal of veterinary research*. 1 Mai 1982. Vol. 43, n° 5, pp. 844-850.

HASHIMOTO, A., HIRAI, K., SUZUKI, Y. et FUJIMOTO, Y., 1983. Experimental transplacental transmission of canine herpesvirus in pregnant bitches during the second trimester of gestation. *American Journal of Veterinary Research*. Avril 1983. Vol. 44, n° 4, pp. 610-614.

HELLARD, E., FOUCHET, D., SANTIN-JANIN, H., TARIN, B., BADOL, V., COUPIER, C., LEBLANC, G., POULET, H. et PONTIER, D., 2011. When cats' ways of life interact with their viruses: a study in 15 natural populations of owned and unowned cats (*Felis silvestris catus*). *Preventive Veterinary Medicine*. 1 Septembre 2011. Vol. 101, n° 3-4, pp. 250-264. DOI 10.1016/j.prevetmed.2011.04.020.

HEMPHILL, A., 1999. The host-parasite relationship in neosporosis. *Advances in Parasitology*. Vol. 43, pp. 47-104. DOI 10.1016/s0065-308x(08)60241-9.

HESSE, C, 2002. *Neospora caninum : description du parasite, étude bibliographique*. Thèse doctorat vétérinaire Lyon : ENVL.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiXtrWDh4eBAXXqVqQEZHUrBAMQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww2.vetagro-sup.fr%2Fbib%2Ffondoc%2Fth_sout%2Fdl.php%3Ffile%3D2002lyon054.pdf&usg=AOvVaw2cQ8L_1XmBSBaG2rj5rSxu&opi=89978449

HIRSH, D. et ZEE, Y, 1999. *Veterinary microbiology* [en ligne]. Malden, Mass. : Blackwell Science. [Consulté le 4 juin 2023]. ISBN 978-0-632-06096-2. Disponible à l'adresse : <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=51531>

HOFMANN-LEHMANN, R., HOLZNAGEL, E., AUBERT, A., OSSENT, P., REINACHER, M. et LUTZ, H., 1995. Recombinant FeLV vaccine: long-term protection and effect on course and outcome of FIV infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Mai 1995. Vol. 46, n° 1-2, pp. 127-137. DOI 10.1016/0165-2427(94)07012-v.

HOLLETT, R, 2006. Canine brucellosis: Outbreaks and compliance. *Theriogenology*. 1 Août 2006. Vol. 66, n° 3, pp. 575-587. DOI 10.1016/j.theriogenology.2006.04.011.

HOLZMANN, A., 1979. Experimentally induced mycoplasmal infection in the genital tract of the female dog. *Theriogenology*. 1 Décembre 1979. Vol. 12, n° 6, pp. 355-370. DOI 10.1016/0093-691X(79)90041-4.

- HOOVER, E. et GRIESEMER, R, 1971. Experimental Feline Herpesvirus Infection in the Pregnant Cat. *The American Journal of Pathology*. Octobre 1971. Vol. 65, n° 1, pp. 173-188.
- HOSEIN, S, BLAKE, D. et SOLANO-GALLEGO, L, 2017. Insights on adaptive and innate immunity in canine leishmaniosis. *Parasitology*. Janvier 2017. Vol. 144, n° 1, pp. 95-115. DOI 10.1017/S003118201600055X.
- HUBERT, Blaise, 2006. Comment diagnostiquer la leishmaniose canine. Novembre 2006. N° 270.
- INSTITUT PASTEUR, 2015. Leishmaniose. *Institut Pasteur* [en ligne]. 6 octobre 2015. [Consulté le 10 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/leishmaniose>
- JANOWSKI, T, ZDUŃCZYK, S, 2008. Incidence of *Mycoplasma canis* in the vagina in three groups of bitches. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*. 1 Février 2008. Vol. 52, pp. 533-535.
- JOHNSON, C, 1991. Diagnosis and Treatment of Chronic Vaginitis in the Bitch. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 Mai 1991. Vol. 21, n° 3, pp. 523-531. DOI 10.1016/S0195-5616(91)50058-9.
- JOHNSTON, S, 2001. *Canine and feline theriogenology* [en ligne]. Saunders. [Consulté le 2 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Canine+and+feline+theriogenology&author=Johnston%2C+Shirley+D.+%28Shirley+Dianne%29&publication_year=2001
- JORDAN, H. L., HOWARD, J., TOMPKINS, W. A. et KENNEDY-STOSKOPF, S., 1995. Detection of feline immunodeficiency virus in semen from seropositive domestic cats (*Felis catus*). *Journal of Virology*. Novembre 1995. Vol. 69, n° 11, pp. 7328-7333. DOI 10.1128/JVI.69.11.7328-7333.1995.
- JORDAN, H L, HOWARD, J, SELTON, R K, WILDT, D E, TOMPKINS, W A et KENNEDY-STOSKOPF, S, 1996. Transmission of feline immunodeficiency virus in domestic cats via artificial insemination. *Journal of Virology*. Novembre 1996. Vol. 70, n° 11, pp. 8224-8228. DOI 10.1128/jvi.70.11.8224-8228.1996.
- KARLSON, A. et MANN, F, 1952. The Transmissible Venereal Tumor of Dogs: Observations on Forty Generations of Experimental Transfers. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1952. Vol. 54, n° 6, pp. 1197-1213. DOI 10.1111/j.1749-6632.1952.tb39989.x.
- KARPAS, A., GARCIA, F. G., CALVO, F. et CROSS, R. E., 1968. Experimental production of canine tracheobronchitis (kennel cough) with canine herpesvirus isolated from naturally infected dogs. *American Journal of Veterinary Research*. Juin 1968. Vol. 29, n° 6, pp. 1251-1257.
- KAYE, P et SCOTT, P, 2011. Leishmaniasis: complexity at the host–pathogen interface. *Nature Reviews Microbiology*. Août 2011. Vol. 9, n° 8, pp. 604-615. DOI 10.1038/nrmicro2608.
- KEID, L. B., SOARES, R. M., VASCONCELLOS, S. A., CHIEBAO, D. P., SALGADO, V. R., MEGID, J. et RICHTZENHAIN, L. J., 2007. A polymerase chain reaction for detection of *Brucella canis* in vaginal swabs of naturally infected bitches. *Theriogenology*. 1 Décembre 2007. Vol. 68, n° 9, pp. 1260-1270. DOI 10.1016/j.theriogenology.2007.08.021.

- KENYON, J. et LEVER, A., 2011. The Molecular Biology of Feline Immunodeficiency Virus (FIV). *Viruses*. Novembre 2011. Vol. 3, n° 11, pp. 2192-2213. DOI 10.3390/v3112192.
- KHAN, A. et QUIGLEY, J., 2013. Heme and FLVCR-related transporter families SLC48 and SLC49. *Molecular aspects of medicine*. Avril 2013. Vol. 34, n° 2-3, pp. 669-682. DOI 10.1016/j.mam.2012.07.013.
- KIM, S, LEE, D, SUZUKI, H et WATARAI, M, 2006. Detection of *Brucella canis* and *Leptospira interrogans* in canine semen by multiplex nested PCR. *The Journal of Veterinary Medical Science*. Juin 2006. Vol. 68, n° 6, pp. 615-618. DOI 10.1292/jvms.68.615.
- KIMBER, K. R., 2000. Serologic survey of selected viral agents in recently captured wild North American river otters (*Lontra canadensis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians*. Juin 2000. Vol. 31, n° 2, pp. 168-175. DOI 10.1638/1042-7260(2000)031[0168:SSOSVA]2.0.CO;2.
- KLEIN, S., 2018. First isolation of *Mycoplasma canis* from human tissue samples after a dog bite. *New Microbes and New Infections*. 25 Mai 2018. Vol. 25, pp. 14-15. DOI 10.1016/j.nmni.2018.05.003.
- KOUTINAS, A. F., 2014. Pathologic Mechanisms Underlying the Clinical Findings in Canine Leishmaniosis due to *Leishmania infantum/chagasi*. *Veterinary Pathology*. 1 Mars 2014. Vol. 51, n° 2, pp. 527-538. DOI 10.1177/0300985814521248.
- KRAMER, L., DE RISIO, L., TRANQUILLO, V. M., MAGNINO, S. et GENCHI, C., 2004. Analysis of risk factors associated with seropositivity to *Neospora caninum* in dogs. *The Veterinary Record*. 29 Mai 2004. Vol. 154, n° 22, pp. 692-693. DOI 10.1136/vr.154.22.692.
- KROGENÆS, A., ROOTWELT, V., LARSEN, S., SJØBERG, E. K., AKSELSEN, B., SKÅR, T. M., MYHRE, S. S., RENSTRÖM, L. H. M., KLINGEBORN, B. et LUND, A., 2012. A serologic study of canine herpes virus-1 infection in the Norwegian adult dog population. *Theriogenology*. 1 Juillet 2012. Vol. 78, n° 1, pp. 153-158. DOI 10.1016/j.theriogenology.2012.01.031.
- KROGENÆS, A, ROOTWELT, V, 2014. A serological study of canine herpesvirus-1 infection in a population of breeding bitches in Norway. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2 Avril 2014. Vol. 56, n° 1, pp. 19. DOI 10.1186/1751-0147-56-19.
- KUZNIACK, 2001. *Neospora caninum et la néosporose canine : synthèse bibliographique*. Thèse doctorat vétérinaire Nantes : Oniris.
- L'ABEE-LUND, T. M., HEIENE, R., FRIIS, N. F., AHRENS, P. et SØRUM, H., 2003. *Mycoplasma canis* and urogenital disease in dogs in Norway. *The Veterinary Record*. 23 Août 2003. Vol. 153, n° 8, pp. 231-235. DOI 10.1136/vr.153.8.231.
- LA SEMAINE VETERINAIRE, 2022. Un chien meurt de la rage en Ile-de-France. *La Semaine Vétérinaire.fr* [en ligne]. Octobre 2022. [Consulté le 19 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/un-chien-meurt-de-la-rage-en-ile-de-france.html>

- LABER, G. et HOLZMANN, A., 1977a. Experimentally induced mycoplasmal infection in the genital tract of the male dog: II. Andrological and microbiological investigations after exposure to mycoplasmas. *Theriogenology*. 1 Avril 1977. Vol. 7, n° 4, pp. 177-188. DOI 10.1016/0093-691X(77)90214-X.
- LABER, G. et HOLZMANN, A., 1977b. Experimentally induced mycoplasmal infection in the genital tract of the male dog: II. Andrological and microbiological investigations after exposure to mycoplasmas. *Theriogenology*. 1 Avril 1977. Vol. 7, n° 4, pp. 177-188. DOI 10.1016/0093-691X(77)90214-X.
- LAMOUREUX, A, 2016. Le Point vétérinaire. Traitement et prévention de la leishmaniose canine. Avril 2016. N° 364.
- LARSEN, R, KIUPEL, M, BALZER, H, 2015. Prevalence of canid herpesvirus-1 infection in stillborn and dead neonatal puppies in Denmark. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 8 Janvier 2015. Vol. 57, n° 1, pp. 1. DOI 10.1186/s13028-014-0092-9.
- LASHNITS, E, GRANT, S, THOMAS, B, 2019. Evidence for vertical transmission of *Mycoplasma haemocanis*, but not *Ehrlichia ewingii*, in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Juillet 2019. Vol. 33, n° 4, pp. 1747-1752. DOI 10.1111/jvim.15517.
- LE CORRE, A, 2012. Etude des infections parasitaires à *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Sarcocystis* spp. et *Trichinella* spp. chez les mammifères marins. Thèse doctorat vétérinaire Alfort : ENVA.
- LE POINT VETERINAIRE. Herpès-virose : vacciner la mère pour protéger le chiot nouveau-né - Le Point Vétérinaire n° 233 du 01/03/2003. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. [Consulté le 13 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-233/herpesvirose-vacciner-la-mere-pour-protoger-le-chiot-nouveau-ne.html>
- LI, Y, NEGUSSIE, H, 2016. Early events of canine herpesvirus 1 infections in canine respiratory and genital mucosae by the use of ex vivo models. *Research in Veterinary Science*. 1 Avril 2016. Vol. 105, pp. 205-208. DOI 10.1016/j.rvsc.2016.02.019.
- LIMA, W, MICHALICK, M, 2004. Canine visceral leishmaniasis: a histopathological study of lymph nodes. *Acta Tropica*. 1 Septembre 2004. Vol. 92, n° 1, pp. 43-53. DOI 10.1016/j.actatropica.2004.04.007.
- LINDSAY, D. S. et DUBEY, J. P., 1990. Infections in mice with tachyzoites and bradyzoites of *Neospora caninum* (Protozoa: Apicomplexa). *The Journal of Parasitology*. Juin 1990. Vol. 76, n° 3, pp. 410-413.
- LINDSAY, D, DUBEY, J. P. et DUNCAN, R, 1999. Confirmation that the dog is a definitive host for *Neospora caninum*. *Veterinary Parasitology*. 1 Mai 1999. Vol. 82, n° 4, pp. 327-333. DOI 10.1016/S0304-4017(99)00054-0.
- LINDSAY, D. S. et DUBEY, J. P., 2000. Canine neosporosis. *Journal of Veterinary Parasitology*. 2000. Vol. 14, n° 1, pp. 1-11.
- LINDSAY, D. S., RITTER, D. M. et BRAKE, D., 2001. Oocyst excretion in dogs fed mouse brains containing tissue cysts of a cloned line of *Neospora caninum*. *The Journal of Parasitology*. Août 2001. Vol. 87, n° 4, pp. 909-911. DOI 10.1645/0022-3395(2001)087[0909:OEIDFM]2.0.CO;2.

- LINGWOOD, C. A., QUINN, P. A., WILANSKY, S., NUTIKKA, A., RUHNKE, H. L. et MILLER, R. B., 1990. Common sulfoglycolipid receptor for mycoplasmas involved in animal and human infertility. *Biology of Reproduction*. Octobre 1990. Vol. 43, n° 4, pp. 694-697. DOI 10.1095/biolreprod43.4.694.
- LITTLE, S., 2012. *The Cat: Clinical Medicine & Management* [en ligne]. ELSEVIER, Los Angeles [Consulté le 4 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://drsusanlittle.net/the-cat-clinical-medicine-management/> ISBN: 978-1-4377-0660-4
- LITTLE, S LEVY, J, HARTMANN, K, 2020. 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 Janvier 2020. Vol. 22, n° 1, pp. 5-30. DOI 10.1177/1098612X19895940.
- LIU, C, WANG, Y, 2008. Transient downregulation of monocyte-derived dendritic-cell differentiation, function, and survival during tumoral progression and regression in an in vivo canine model of transmissible venereal tumor. *Cancer immunology, immunotherapy*. Avril 2008. Vol. 57, n° 4, pp. 479-491. DOI 10.1007/s00262-007-0386-0.
- LJUBIN-STERNAK, S, 2014. Chlamydia trachomatis and Genital Mycoplasmas: Pathogens with an Impact on Human Reproductive Health. *Journal of Pathogens*. 2014. Vol. 2014, pp. 183167. DOI 10.1155/2014/183167.
- LOSURDO, M, DOWGIER, G, 2018. Long-term shedding of Canine alphaherpesvirus 1 in naturally infected newborn pups. *Research in Veterinary Science*. 1 Août 2018. Vol. 119, pp. 244-246. DOI 10.1016/j.rvsc.2018.07.001.
- MAKSIMOVIĆ, A., MAKSIMOVIĆ, Z., FILIPOVIĆ, S., BEŠIROVIĆ, H. et RIFATBEGOVIĆ, M., 2012. Vaginal and uterine bacteria of healthy bitches during different stages of their reproductive cycle. *The Veterinary Record*. 13 Octobre 2012. Vol. 171, n° 15, pp. 375. DOI 10.1136/vr.100886.
- MAKSIMOVIĆ, Z, MAKSIMOVIĆ, A, 2018. Genital mycoplasmas of healthy bitches. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. Juillet 2018. Vol. 30, n° 4, pp. 651-653. DOI 10.1177/1040638718778745.
- MANNA, L, PACIELLO, O, 2012. Detection of Leishmania parasites in the testis of a dog affected by orchitis: case report. *Parasites & Vectors*. 28 Septembre 2012. Vol. 5, n° 1, pp. 216. DOI 10.1186/1756-3305-5-216.
- MARCOS, R., SANTOS, Marta, MARRINHAS, C. et ROCHA, E., 2006. Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. *Veterinary Clinical Pathology*. Mars 2006. Vol. 35, n° 1, pp. 106-109. DOI 10.1111/j.1939-165x.2006.tb00097.x.
- MARINO, G., 2012. Clinicopathological study of canine transmissible venereal tumour in leishmaniotic dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. Juin 2012. Vol. 53, n° 6, pp. 323-327. DOI 10.1111/j.1748-5827.2012.01201.x.
- MARTINON, O et LEVY, D., 1993. Le virus de l'immunodéficience féline. *Veterinary Research*. Vol. 24, n° 2, pp. 151-158.

- MASUCCI, M., DE MAJO, M., CONTARINO, R. B., BORRUTO, G., VITALE, F. et PENNISI, M. G., 2003. Canine leishmaniasis in the newborn puppy. *Veterinary Research Communications*. Septembre 2003. Vol. 27 Suppl 1, pp. 771-774. DOI 10.1023/b:verc.0000014268.61966.69.
- MATTIN, M, BRODBELT, D, 2014. Data collection to characterise the impact of canine leishmaniosis and modelling of the role of animals in spreading *Leishmania infantum* within the European Union. *EFSA Supporting Publications*. 2014. Vol. 11, n° 4, pp. 466E. DOI 10.2903/sp.efsa.2014.EN-466.
- MCGUIRE, A. M., MCALLISTER, M., WILLS, R. A. et TRANAS, J. D., 1999. Experimental inoculation of domestic pigeons (*Columbia livia*) and zebra finches (*Poephila guttata*) with *Neospora caninum* tachyzoites. *International Journal for Parasitology*. Octobre 1999. Vol. 29, n° 10, pp. 1525-1529. DOI 10.1016/s0020-7519(99)00103-4.
- MEDEIROS, S, MARTINS, A, 2012. Natural transmission of feline immunodeficiency virus from infected queen to kitten. *Virology Journal*. Décembre 2012. Vol. 9, n° 1, pp. 99. DOI 10.1186/1743-422X-9-99.
- MENDOZA, R, ANDERSON, M. et OVERBAUGH, J, 2006. A Putative Thiamine Transport Protein Is a Receptor for Feline Leukemia Virus Subgroup A. *Journal of Virology*. Avril 2006. Vol. 80, n° 7, pp. 3378-3385. DOI 10.1128/JVI.80.7.3378-3385.2006.
- MEYER, 2008. Méthodes de dépistage et de diagnostic de la leucose féline. Thèse de doctorat vétérinaire Alfort : ENVA <https://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1036>
- MICHAELS, D, LEIBOWITZ, J, 2016. Cellular Microbiology of *Mycoplasma canis*. *Infection and Immunity*. 24 Mai 2016. Vol. 84, n° 6, pp. 1785-1795. DOI 10.1128/IAI.01440-15.
- MIMOUNI, P., 1996. Les mycoplasmes en reproduction canine. *Point Veterinaire (France)*. 1996. [Consulté le 1 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Mycoplasma+in+canine+reproductive+pathology&author=Mimouni%2C+P.+%28Clinique+Veterinaire+les+Jardins%2C+L%27Isle+Jourdain+%28France%29%29&publication_year=1996
- MIR, F., FONTAINE, E., REYES-GOMEZ, E., CARLUS, M. et FONTBONNE, A., 2012. Subclinical leishmaniasis associated with infertility and chronic prostatitis in a dog. *The Journal of Small Animal Practice*. Juillet 2012. Vol. 53, n° 7, pp. 419-422. DOI 10.1111/j.1748-5827.2012.01224.x.
- MIYOSHI, M, ISHII, Y, 1999. Detection of Canine Herpesvirus DNA in the Ganglionic Neurons and the Lymph Node Lymphocytes of Latently Infected Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*. 1999. Vol. 61, n° 4, pp. 375-379. DOI 10.1292/jvms.61.375.
- MOR, S, WIETHOELTER, A, 2016. Emergence of *Brucella suis* in dogs in New South Wales, Australia: clinical findings and implications for zoonotic transmission. *BMC Veterinary Research*. 9 Septembre 2016. Vol. 12, n° 1, pp. 199. DOI 10.1186/s12917-016-0835-0.
- MORALES-YUSTE, M, 2022. Canine Leishmaniasis: Update on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Veterinary Sciences*. 27 Juillet 2022. Vol. 9, n° 8, pp. 387. DOI 10.3390/vetsci9080387.

- MOREIRA, M. A. B., LUVIZOTTO, M. C. R., GARCIA, J. F., CORBETT, C. E. P. et LAURENTI, M. D., 2007. Comparison of parasitological, immunological and molecular methods for the diagnosis of leishmaniasis in dogs with different clinical signs. *Veterinary Parasitology*. 30 Avril 2007. Vol. 145, n° 3, pp. 245-252. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.12.012.
- MORENO, J., 2002. Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. *Trends in Parasitology*. Septembre 2002. Vol. 18, n° 9, pp. 399-405. DOI 10.1016/s1471-4922(02)02347-4.
- MOZOS, E., MÉNDEZ, A., GÓMEZ-VILLAMANDOS, J. C., MARTÍN DE LAS MULAS, J. et PÉREZ, J., 1996. Immunohistochemical characterization of canine transmissible venereal tumor. *Veterinary Pathology*. Mai 1996. Vol. 33, n° 3, pp. 257-263. DOI 10.1177/030098589603300301.
- MUKARATIRWA, S. et GRUYS, E., 2003. Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. A review. *The Veterinary Quarterly*. Septembre 2003. Vol. 25, n° 3, pp. 101-111. DOI 10.1080/01652176.2003.9695151.
- MUKARATIRWA, S., CHITANGA, S., CHIMATIRA, T., MAKULEKE, C., SAYI, S. T. et BHEBHE, E., 2009. Combination therapy using intratumoral bacillus Calmette-Guerin (BCG) and vincristine in dogs with transmissible venereal tumours: therapeutic efficacy and histological changes. *Journal of the South African Veterinary Association*. Juin 2009. Vol. 80, n° 2, pp. 92-96. DOI 10.4102/jsava.v80i2.178.
- MURCHISON, E, WEDGE, D, 2014. Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*. 1 Janvier 2014. Vol. 343, n° 6169, pp. 437. DOI 10.1126/science.1247167.
- NAKAMICHI, K, OHARA, K, 2000. Attachment and Penetration of Canine Herpesvirus 1 in Non-Permissive Cells. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2000. Vol. 62, n° 9, pp. 965-970. DOI 10.1292/jvms.62.965.
- NAUCKE, T, 2016. First report of transmission of canine leishmaniosis through bite wounds from a naturally infected dog in Germany. *Parasites & Vectors*. 10 Mai 2016. Vol. 9, n° 1, pp. 256. DOI 10.1186/s13071-016-1551-0.
- NAUWYNCK, H, 2010. Canine herpes virus 1-infections in dogs : truth and lies. In : *EVSSAR Congress, 7th, Proceedings* [en ligne]. European Veterinary Society for Small Animal Reproduction. Rome, 14 Avril 2010 pp. 47-49. [Consulté le 22 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <http://hdl.handle.net/1854/LU-2035860>
- NELSON, P. D. et COUTO, C, 2014. *Small Animal Internal Medicine*. 5e édition. St. Louis, MO : Mosby. ISBN 978-0-323-08682-0.
- NICHOLAS, R. A., HANNAM, D. A., BAKER, S. E., WEAVER, C. R. et TER LAAK, E. A., 1995. Mycoplasma canis in a British calf. *The Veterinary Record*. 21 Octobre 1995. Vol. 137, n° 17, pp. 443-444. DOI 10.1136/vr.137.17.443.
- NICOLSON, G, NASRALLA, M, 1998. The pathogenesis and treatment of mycoplasmal infections. *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter*. Novembre 1998. Vol. 17, n° 11, pp. 81-87. DOI 10.1016/S1069-417X(00)88885-8.

OKUDA, Y., ISHIDA, K., HASHIMOTO, A., YAMAGUCHI, T., FUKUSHI, H., HIRAI, K. et CARMICHAEL, L. E., 1993. Virus reactivation in bitches with a medical history of herpesvirus infection. *American Journal of Veterinary Research*. Avril 1993. Vol. 54, n° 4, pp. 551-554.

OMS, 2023. Principaux repères de l'OMS sur la rage. [en ligne]. 2023. [Consulté le 19 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rabies>

OTTER, W, HACK, M, 2015. Treatment of Transmissible Venereal Tumors in Dogs with Intratumoral Interleukin-2 (IL-2). A Pilot Study. *Anticancer Research*. 1 Février 2015. Vol. 35, n° 2, pp. 713-717.

OWENS, S. D., OAKLEY, D. A., MARRYOTT, K., HATCHETT, W., WALTON, R., NOLAN, T. J., NEWTON, A., STEURER, F., SCHANTZ, P. et GIGER, U., 2001. Transmission of visceral leishmaniasis through blood transfusions from infected English foxhounds to anemic dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 Octobre 2001. Vol. 219, n° 8, pp. 1076-1083. DOI 10.2460/javma.2001.219.1076.

PACITTI, A. M., JARRETT, O. et HAY, D., 1986. Transmission of feline leukaemia virus in the milk of a non-viraemic cat. *The Veterinary Record*. 5 Avril 1986. Vol. 118, n° 14, pp. 381-384. DOI 10.1136/vr.118.14.381.

PALTRINIERI, S, GRADONI, L, 2016. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. *Veterinary Clinical Pathology*. 2016. Vol. 45, n° 4, pp. 552-578. DOI 10.1111/vcp.12413.

PANCHBHAI, V. S., KARPE, A. G., KULKARNI, G. B. et KULKARNI, P. E., 1990. Use of autogenous vaccine in transmissible canine venereal tumour. *Indian Veterinary Journal*. 1990. Vol. 67, n° 10, pp. 983-984.

PAPAGEORGIOU, K, SUÁREZ, N, 2016. Genome Sequence of Canine Herpesvirus. *PLoS ONE*. 23 Mai 2016. Vol. 11, n° 5, pp. e0156015. DOI 10.1371/journal.pone.0156015.

PATEL, M., CARRITT, K., LANE, J., JAYAPPA, H., STAHL, M. et BOURGEOIS, M., 2015. Comparative Efficacy of Feline Leukemia Virus (FeLV) Inactivated Whole-Virus Vaccine and Canarypox Virus-Vectored Vaccine during Virulent FeLV Challenge and Immunosuppression. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*. Juillet 2015. Vol. 22, n° 7, pp. 798-805. DOI 10.1128/CVI.00034-15.

PEDERSEN, N. C., HO, E. W., BROWN, M. L. et YAMAMOTO, J. K., 1987. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science (New York, N. Y.)*. 13 Février 1987. Vol. 235, n° 4790, pp. 790-793. DOI 10.1126/science.3643650.

PEREIRA, M, VALÉRIO-BOLAS, A, SANTOS-MATEUS, D, 2017. Canine neutrophils activate effector mechanisms in response to *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology*. 15 Décembre 2017. Vol. 248, pp. 10-20. DOI 10.1016/j.vetpar.2017.10.008.

PETERSEN, C, 2009. Leishmaniasis, an emerging disease found in companion animals in the United States. *Topics in Companion Animal Medicine*. Novembre 2009. Vol. 24, n° 4, pp. 182-188. DOI 10.1053/j.tcam.2009.06.006.

- PFISTER, A, 2010. *La démarche diagnostique de l'infection par le FeLV : Synthèse et conseils aux praticiens*. Thèse doctorat vétérinaire Lyon : ENVL
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjhvcjrh4eBAxV4WaQEHfaLAnoQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww2.vetagro-sup.fr%2Fbib%2Ffondoc%2Fth_sout%2Fdl.php%3Ffile%3D2010lyon032.pdf&usg=AOvVaw0jmCEZnG92ELlfzbsiaBNf&opi=89978449
- PITEL, P. H., S. PRONOST, CHATAGNON, G., TAINTURIER, D., FORTIER, G. et BALLEET, J. J., 2001. Neosporosis in bovine dairy herds from the west of France: detection of *Neospora caninum* DNA in aborted fetuses, seroepidemiology of *N. caninum* in cattle and dogs. *Veterinary Parasitology*. 28 Décembre 2001. Vol. 102, n° 4, pp. 269-277. DOI 10.1016/s0304-4017(01)00544-1.
- PRAVIEUX, J.J., POULET, H., CHARREYRE, C. et JUILLARD, V., 2007. Protection of Newborn Animals through Maternal Immunization. *Journal of Comparative Pathology*. Juillet 2007. Vol. 137, pp. S32-S34. DOI 10.1016/j.jcpa.2007.04.009.
- QUINN, P. J., DONNELLY, W. J. C., CARTER, M. E., MARKEY, B. K. J., TORGERSON, P. R. et BREATHNACH, R. M. S., 1998. *Microbial and parasitic diseases of the dog and cat* [en ligne]. W. B. Saunders Co. Ltd. [Consulté le 4 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Microbial+and+parasitic+diseases+of+the+dog+and+cat&author=Quinn%2C+P.J.&publication_year=1998
- QUINN, P, MARKEY, B, LEONARD, F, FITZPATRICK, E, FANNING, Séamus et HARTIGAN, Patrick, 2011. *Veterinary Microbiology and Microbial Disease Second edition*. 912pp. 2011. Oxford, Wiley-Blackwell. P J Quinn, B K Markey, F C Leonard, E S FitzPatrick, S Fanning and P J Hartigan. ISBN 978-1-4051-5823-7.
- REBBECK, C, 2011. Mitochondrial capture by a transmissible cancer. *Science (New York, N.Y.)*. 21 Janvier 2011. Vol. 331, n° 6015, pp. 303. DOI 10.1126/science.1197696.
- REBOLI, C, 2014. Etude rétrospective sur 63 cas de chats FIV positifs venus en consultations et testés à l'ENVA entre Janvier 2002 et Juin 2013 : Analyse épidémiologique, biologique, et clinique. Thèse de doctorat vétérinaire Alfort : ENVA. <https://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1803>
- REYNIER, F, 2009. Le Point Vétérinaire. Un cas de néosporose chez un jeune chien. Septembre 2009. N° 298. pp 123-129.
- RIBEIRO, R, SILVA, S, 2013. Relationship between clinical and pathological signs and severity of canine leishmaniasis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*. Septembre 2013. Vol. 22, pp. 373-378. DOI 10.1590/S1984-29612013000300009.
- RIERA, C. et VALLADARES, J. E., 1996. Viable *Leishmania infantum* in urine and semen in experimentally infected dogs. *Parasitology Today (Personal Ed.)*. Octobre 1996. Vol. 12, n° 10, pp. 412. DOI 10.1016/0169-4758(96)90062-9.

ROBINSON, A. J., CRERAR, S. K., WAIGHT SHARMA, N., MÜLLER, W. J. et BRADLEY, M. P., 2005. Prevalence of serum antibodies to canine adenovirus and canine herpesvirus in the European red fox (*Vulpes vulpes*) in Australia. *Australian Veterinary Journal*. Juin 2005. Vol. 83, n° 6, pp. 356-361. DOI 10.1111/j.1751-0813.2005.tb15634.x.

ROMBOLÀ, P., BARLOZZARI, G., 2021. Seroprevalence and risk factors associated with exposure to *Leishmania infantum* in dogs, in an endemic Mediterranean region. *PLOS ONE*. 4 Janvier 2021. Vol. 16, n° 1, pp. e0244923. DOI 10.1371/journal.pone.0244923.

RONSSSE, V., VERSTEGEN, J., ONCLIN, K., 2004. Risk factors and reproductive disorders associated with canine herpesvirus-1 (CHV-1). *Theriogenology*. 1 Février 2004. Vol. 61, n° 4, pp. 619-636. DOI 10.1016/S0093-691X(03)00249-8.

RONSSSE, V., VERSTEGEN, J., THIRY, E., 2005. Canine herpesvirus-1 (CHV-1): clinical, serological and virological patterns in breeding colonies. *Theriogenology*. 1 Juillet 2005. Vol. 64, n° 1, pp. 61-74. DOI 10.1016/j.theriogenology.2004.11.016.

ROQUE, A. et JANSEN, A., 2014. Wild and synanthropic reservoirs of *Leishmania* species in the Americas. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*. 1 Décembre 2014. Vol. 3, n° 3, pp. 251-262. DOI 10.1016/j.ijppaw.2014.08.004.

ROTA, A., DOGLIERO, A., BIOSA, T., 2020. Seroprevalence of Canine Herpesvirus-1 in Breeding Dogs with or Without Vaccination in Northwest Italy. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 29 Juin 2020. Vol. 10, n° 7, pp. 1116. DOI 10.3390/ani10071116.

ROTTEM, S., 2003. Interaction of mycoplasmas with host cells. *Physiological Reviews*. Avril 2003. Vol. 83, n° 2, pp. 417-432. DOI 10.1152/physrev.00030.2002.

SABOURDY, F., 2001. *Diagnostic par PCR des rétrovirus félines* [en ligne]. [Consulté le 4 juin 2023]. Thèse doctorat vétérinaire Toulouse : ENVT Disponible à l'adresse : <https://oatao.univ-toulouse.fr/622/>

SAKAGUCHI, S., SHOJIMA, T., 2015. A soluble envelope protein of endogenous retrovirus (FeLIX) present in serum of domestic cats mediates infection of a pathogenic variant of feline leukemia virus. *The Journal of General Virology*. Mars 2015. Vol. 96, n° Pt 3, pp. 681-687. DOI 10.1099/vir.0.071688-0.

SARIDOMICHELAKIS, M., 2009. Advances in the pathogenesis of canine leishmaniosis: epidemiologic and diagnostic implications. *Veterinary Dermatology*. Octobre 2009. Vol. 20, n° 5-6, pp. 471-489. DOI 10.1111/j.1365-3164.2009.00823.x.

SAVATIER, C., 2019. Mycoplasmosse vaginale et infertilité chez la chienne : synthèse bibliographique et mise en place d'une PCR quantitative *Mycoplasma canis*. Thèse doctorat vétérinaire Oniris : Nantes https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwik8IOro4eBAxX2RKQEHfBWBq4QFnoECCMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww2.vetagro-sup.fr%2Fbib%2Ffondoc%2Fth_sout%2Fdl.php%3Ffile%3D2019lyon052.pdf&usg=AOvVaw2XTI0vb0-6htSDn66rPUh8&opi=89978449

SAYAG, D et REYNOLDS, B, 2014. Anémies associées aux rétroviroses chez le chat. *Le Nouveau Praticien* [en ligne]. 2014. [Consulté le 4 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://neva.fr/file.php/454/4552%2520Ane%CC%81mies%2520re%CC%81troviroses%2520chat%2520BAT%25202%2520-%2520copie.pdf>

SCARPELLI, K C., 2010. Predictive factors for the regression of canine transmissible venereal tumor during vincristine therapy. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. Mars 2010. Vol. 183, n° 3, pp. 362-363. DOI 10.1016/j.tvjl.2008.11.009.

SCHOEB, T. R. et MORTON, R., 1978. Scrotal and testicular changes in canine brucellosis: a case report. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 Mars 1978. Vol. 172, n° 5, pp. 598-600.

SERIKAWA, T., MURAGUCHI, T., NAKAO, N. et IRIE, Y., 1978. Significance of urine-culture for detecting infection with *Brucella canis* in dogs. *Nihon Juigaku Zasshi. The Japanese Journal of Veterinary Science*. Juin 1978. Vol. 40, n° 3, pp. 353-355. DOI 10.1292/jvms1939.40.353.

SERIKAWA, T. et MURAGUCHI, T., 1979. Significance of urine in transmission of canine brucellosis. *Nihon Juigaku Zasshi. The Japanese Journal of Veterinary Science*. Décembre 1979. Vol. 41, n° 6, pp. 607-616. DOI 10.1292/jvms1939.41.607.

SERIKAWA, T., MURAGUCHI, T., YAMADA, J. et TAKADA, H., 1981. Long-term observation of canine brucellosis: excretion of *Brucella canis* into urine of infected male dogs. *Jikken Dobutsu. Experimental Animals*. Janvier 1981. Vol. 30, n° 1, pp. 7-14. DOI 10.1538/expanim1978.30.1_7.

SERIKAWA, T., TAKADA, H., KONDO, Y., MURAGUCHI, T. et YAMADA, J., 1984. Multiplication of *Brucella canis* in male reproductive organs and detection of autoantibody to spermatozoa in canine brucellosis. *Developments in Biological Standardization*. 1984. Vol. 56, pp. 295-305.

SETTHAWONGSIN, C, TECHANGAMSUWAN, S, 2016. Cell-based polymerase chain reaction for canine transmissible venereal tumor (CTVT) diagnosis. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 1 Août 2016. Vol. 78, n° 7, pp. 1167-1173. DOI 10.1292/jvms.15-0710.

SHAW, D. et IHLE, S, 2006. *Small Animal Internal Medicine*. 1st edition. Baltimore : Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-683-07670-7.

SIALA, E, 2022. La leishmaniose viscérale méditerranéenne : Actualités du diagnostic biologique. *La Tunisie Médicale*. Janvier 2022. Vol. 100, n° 1, pp. 13-26.

SNYDER, Lindsey B. C. et JOHNSON, Rebecca A. (éd.), 2015. *Canine and feline anesthesia and co-existing disease*. Ames, Iowa : Wiley Blackwell. ISBN 978-1-118-28820-7.

SOLANO-GALLEGO, L., KOUTINAS, A., MIRÓ, G., CARDOSO, L., PENNISI, M. G., FERRER, L., BOURDEAU, P., OLIVA, G. et BANETH, G., 2009. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 28 Octobre 2009. Vol. 165, n° 1, pp. 1-18. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.05.022.

SOUZA, T, TURCHETTI, A, 2014. Visceral leishmaniasis in zoo and wildlife. *Veterinary Parasitology*. 1 Mars 2014. Vol. 200, n° 3-4, pp. 233-241. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.12.025.

- STEWART, Hazel, 2013. *The evolution of novel subgroups of feline leukaemia virus*. Thèse doctorat vétérinaire Glasgow.
- STOCKMANN, D., FERRARI, H. F., ANDRADE, A. L., CARDOSO, T. C. et LUVIZOTTO, M. C. R., 2011. Detection of the tumour suppressor gene TP53 and expression of p53, Bcl-2 and p63 proteins in canine transmissible venereal tumour. *Veterinary and Comparative Oncology*. Décembre 2011. Vol. 9, n° 4, pp. 251-259. DOI 10.1111/j.1476-5829.2010.00260.x.
- STONE, A, BRUMMET, G, 2020. 2020 AAHA/AAFP Feline Vaccination Guidelines. 2020.
- STRAKOVA, A et MURCHISON, E, 2014. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC veterinary research*. 3 Septembre 2014. Vol. 10, pp. 168. DOI 10.1186/s12917-014-0168-9.
- STRAKOVA, A et MURCHISON, E, 2015. The cancer which survived: insights from the genome of an 11000 year-old cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*. Février 2015. Vol. 30, pp. 49-55. DOI 10.1016/j.gde.2015.03.005.
- STRAKOVA, A, NÍ LEATHLOBHAIR, M, WANG, G, 2016. Mitochondrial genetic diversity, selection and recombination in a canine transmissible cancer. *eLife*. 17 Mai 2016. Vol. 5, pp. e14552. DOI 10.7554/eLife.14552.
- STRANDBERG et CARMICHAEL, L. E., 1965. Electron microscopy of a canine herpesvirus. *Journal of Bacteriology*. Volume n°3. Pp 145-156. Août 1965. [Consulté le 19 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jb.90.6.1790-1792.1965>
- STRÖM, B. et LINDE-FORSBERG, C., 1993. Effects of ampicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole on the vaginal bacterial flora of bitches. *American Journal of Veterinary Research*. Juin 1993. Vol. 54, n° 6, pp. 891-896.
- SWANSON, W, MAGGS, D, 2006. Assessment of viral presence in semen and reproductive function of frozen-thawed spermatozoa from Pallas' cats (*Otocolobus manul*) infected with feline herpesvirus. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians*. Septembre 2006. Vol. 37, n° 3, pp. 336-346. DOI 10.1638/05-073.1.
- SYKES, Jane E. (éd.), 2014. Canine and Feline Infectious Diseases. In : *Canine and Feline Infectious Diseases* [en ligne]. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. ii. [Consulté le 26 mai 2023]. ISBN 978-1-4377-0795-3. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437707953120010>
- SYKES, J et GREENE, C, 2015. *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 5th edition. Elsevier, Los Angeles. ISBN : 9780323509343
- TANAKA, T, NAKATANI, S, 2003. Antiviral activity of lactoferrin against canine herpesvirus. *Antiviral Research*. 1 Novembre 2003. Vol. 60, n° 3, pp. 193-199. DOI 10.1016/S0166-3542(03)00157-8.

- TAQUES, I, BARBOSA, T, 2016. Molecular assessment of the transplacental transmission of *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Brucella canis* and *Ehrlichia canis* in dogs. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 1 Décembre 2016. Vol. 49, pp. 47-50. DOI 10.1016/j.cimid.2016.09.002.
- TAYLOR-ROBINSON, D, 1997. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 Novembre 1997. Vol. 40, n° 5, pp. 622-630. DOI 10.1093/jac/40.5.622.
- TAYLOR-ROBINSON, D. et LAMONT, R. F., 2011. Mycoplasmas in pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology*. Janvier 2011. Vol. 118, n° 2, pp. 164-174. DOI 10.1111/j.1471-0528.2010.02766.x.
- TILLEY, Larry P., 2015. *Blackwell's Five–Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. 6th Edition. Ames, Iowa, USA : Wiley–Blackwell. ISBN 978-1-118-88157-6.
- TIRADO, T, BAVIA, L, AMBROSIO, A, 2021. A comparative approach on the activation of the three complement system pathways in different hosts of Visceral Leishmaniasis after stimulation with *Leishmania infantum*. *Developmental & Comparative Immunology*. 1 Juillet 2021. Vol. 120, pp. 104061. DOI 10.1016/j.dci.2021.104061.
- TIZARD, I, 2013. *Veterinary Immunology: An Introduction*. ELSEVIER. Los Angeles. ISBN 978-1-4557-0362-3.
- TOEPP, A, BENNETT, C, 2019. Maternal *Leishmania infantum* infection status has significant impact on leishmaniasis in offspring. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 13 Février 2019. Vol. 13, n° 2, pp. e0007058. DOI 10.1371/journal.pntd.0007058.
- TOEPP, A. et PETERSEN, C, 2020. The balancing act: Immunology of leishmaniosis. *Research in Veterinary Science*. 1 Juin 2020. Vol. 130, pp. 19-25. DOI 10.1016/j.rvsc.2020.02.004.
- TOZON, N, 2012. Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Infection in Cats: A Possible Cause of Renal Pathological Changes. In : METODIEV, Krassimir (éd.), *Immunodeficiency* [en ligne]. InTech. [Consulté le 18 mai 2023]. ISBN 978-953-51-0791-0. Disponible à l'adresse : <http://www.intechopen.com/books/immunodeficiency/feline-immunodeficiency-virus-fiv-infection-in-cats-a-possible-cause-of-renal-pathological-changes>
- TRAVI, B, CORDEIRO-DA-SILVA, A, 2018. Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living among us. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 11 Janvier 2018. Vol. 12, n° 1, pp. e0006082. DOI 10.1371/journal.pntd.0006082.
- TSAKMAKIDIS, I, ANGELOPOULOU, K, 2017. *Leishmania* infection in rodents in Greece. *Tropical Medicine & International Health*. 2017. Vol. 22, n° 12, pp. 1523-1532. DOI 10.1111/tmi.12982.
- TURCHETTI, A, SOUZA, T, 2014. Sexual and vertical transmission of visceral leishmaniasis. *Journal of Infection in Developing Countries*. 15 Avril 2014. Vol. 8, n° 4, pp. 403-407. DOI 10.3855/jidc.4108.

- VÁZQUEZ-MOTA, N., SIMÓN-MARTÍNEZ, J., CÓRDOVA-ALARCON, E., LAGUNES, L. et FAJARDO, R., 2007. The T963C mutation of TP53 gene does not participate in the clonal origin of canine TVT. *Veterinary Research Communications*. 2007. Vol. 32, n° 2, pp. 187-191.
- VERDONCK, K, 2010. Retroviruses: molecular biology, genomics and pathogenesis. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 Juillet 2010. Vol. 10, n° 7, pp. 454. DOI 10.1016/S1473-3099(10)70132-8.
- WAITES, K, 2013. Emerging Antimicrobial Resistance in Mycoplasmas of Humans and Animals. [en ligne]. 2013. [Consulté le 1 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.caister.com/hsp/abstracts/mollicutes/15.html>
- WALLACH, E, 1985. Mollicutes (mycoplasma) in infertility. *Fertility and Sterility*. 1 Juillet 1985. Vol. 44, n° 1, pp. 1-12. DOI 10.1016/S0015-0282(16)48668-1.
- WANKE, M. M., 2004. Canine brucellosis. *Animal Reproduction Science*. Juillet 2004. Vol. 82-83, pp. 195-207. DOI 10.1016/j.anireprosci.2004.05.005.
- WAPENAAR, W, JENKINS, M, 2006. Neospora caninum-like oocysts observed in feces of free-ranging red foxes (*Vulpes vulpes*) and coyotes (*Canis latrans*). *The Journal of Parasitology*. Décembre 2006. Vol. 92, n° 6, pp. 1270-1274. DOI 10.1645/GE-913R.1.
- WATTS, D. et BENSON, A, 2016. PREVALENCE OF ANTIBODIES FOR SELECTED CANINE PATHOGENS AMONG WOLVES (*CANIS LUPUS*) FROM THE ALASKA PENINSULA, USA. *Journal of Wildlife Diseases*. Juillet 2016. Vol. 52, n° 3, pp. 506-515. DOI 10.7589/2015-06-140.
- WEAVER, C. C., BURGESS, S. C., NELSON, P. D., WILKINSON, M., RYAN, P. L., NAIL, C. A., KELLY-QUAGLIANA, K. A., MAY, M. L., REEVES, R. K., BOYLE, C. R. et COATS, K. S., 2005. Placental immunopathology and pregnancy failure in the FIV-infected cat. *Placenta*. 1 Février 2005. Vol. 26, n° 2, pp. 138-147. DOI 10.1016/j.placenta.2004.04.013.
- WEBER, A. et CHRISTOPH, H., 1982. Untersuchungen zur natürlichen Übertragung von *Brucella canis* bei Hunden. *Fortschritte der Veterinärmedizin = Advances in veterinary medicine* [en ligne]. 1982. [Consulté le 26 mai 2023]. Disponible à l'adresse : https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Untersuchungen+zur+naturlichen+Übertragung+von+Brucella+canis+bei+Hunden&author=Weber%2C+A.&publication_year=1982
- WEISS, D, 2010. *Schalm's veterinary hematology*. 6th ed. Ames, Iowa : Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-8138-1798-9.
- WEXLER, P et ANDERSON, B, 2005. *Encyclopedia of Toxicology*. Elsevier. Los Angeles. ISBN 978-0-12-745355-2.
- WHEAT, W, CHOW, L, KUZMIK, A, 2019. Local immune and microbiological responses to mucosal administration of a Liposome-TLR agonist immunotherapeutic in dogs. *BMC Veterinary Research*. 13 Septembre 2019. Vol. 15, n° 1, pp. 330. DOI 10.1186/s12917-019-2073-8.

WHITFORD, H. W. *Mycoplasmosis in animals : laboratory diagnosis* [en ligne]. Iowa State University Press. [Consulté le 2 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Mycoplasmosis+in+animals%3A+laboratory+diagnosis&author=Whitford%2C+H.W.&publication_year=1994. Editeur : Wiley–Blackwell. York. 1 février 1999.

WILKES, R, KANIA, S, 2015. Rapid and sensitive detection of Feline immunodeficiency virus using an insulated isothermal PCR-based assay with a point-of-need PCR detection platform. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*: Juillet 2015. Vol. 27, n° 4, pp. 510-515. DOI 10.1177/1040638715593597.

WITHROW, S, PAGE, R, 2012. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5e édition. St. Louis, Missouri : Saunders. ISBN 978-1-4377-2362-5.

XUAN, X., HORIMOTO, T., LIMCUMPAO, J. A., TOHYA, Y., TAKAHASHI, E. et MIKAMI, T., 1992. Glycoprotein-specific immune response in canine herpesvirus infection. *Archives of Virology*. 1992. Vol. 122, n° 3-4, pp. 359-365. DOI 10.1007/BF01317197.

YANG, T. J., 1991. Tumor size, leukocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*. 1991. Vol. 33, n° 4, pp. 255-262. DOI 10.1007/BF01744945.

YIN, J, QU, G, CAO, L, LI, Qn, 2012. Characterization of Neospora caninum microneme protein 10 (NcMIC10) and its potential use as a diagnostic marker for neosporosis. *Veterinary Parasitology*. 8 Juin 2012. Vol. 187, n° 1-2, pp. 28-35. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.01.003.

ZUCKERMAN, E, 2006. Current Feline Leukemia Virus Research Supports: Confirm All In-Hospital FeLV ELISA Positive Tests by IFA©. 2006. Vol. 5, n° 4. <https://www.natvetlab.com/PDF/newsletters/Vol-5-No-4.pdf>

RESUME :

A l'heure actuelle, les prévalences de diverses maladies transmissibles au cours des différentes phases de la reproduction des carnivores domestiques sont encore peu connues et leurs conséquences sanitaires et médicales restent peu étudiées au sein des élevages canins et félines. Pourtant, plusieurs agents pathogènes peuvent être transmis au cours de l'accouplement, de la gestation ou lors de l'allaitement. Parmi ces agents, on retrouve notamment des agents viraux tels que le virus de l'herpesvirose canine, de l'immunodéficience féline ou encore de la leucose féline, des agents bactériens tels que *Brucella canis* et *Mycoplasma canis* mais aussi des parasites comme *Neospora canis* et *Leishmania infantum* ou encore une tumeur transmissible comme le Sarcome de Sticker. Les objectifs de ce travail sont de répertorier et présenter ces différents agents afin de mettre en évidence leurs voies de transmission et d'établir des mesures de dépistage et de prévention en vue de leur contrôle et leur maîtrise en élevage. Ce travail montre également qu'une meilleure maîtrise de ces agents pathogènes nécessite un renforcement de la réglementation qui reste encore insuffisante concernant le dépistage des animaux reproducteurs, de la semence ou la mise en place d'autres mesures de prévention obligatoires.

Mots-clés : CHV-1, *Brucella canis*, mycoplasmosse canine, FIV, FeLV, *Leishmania infantum*, Sarcome de Sticker, *Neospora caninum*, vénérienne, verticale, lactée, chien, chat

SUMMARY :

For now, the prevalence of various transmitted diseases during the different steps of the reproduction of domestic carnivores is still little known and their health and medical consequences remain limited study in dog and cat breeding. However, several pathogens can be transmitted during mating, gestation or breastfeeding. Among these agents are viral agents such as canine herpesvirus, feline immunodeficiency virus or feline leukemia virus, bacterial agents such as *Brucella canis* and *Mycoplasma canis* but also parasites like *Neospora caninum* and *Leishmania infantum* or a transmitted tumor like Sticker's Sarcoma. The objectives of this work are to identify and present these different agents in order to highlight their transmission routes and to establish screening and prevention measures for their control and mastery in livestock. This work also shows that a better control of these pathogens requires a strengthening of the regulations that still remain insufficient concerning the detection of breeding animals, semen or the implementation of other mandatory preventive measures.

Keywords : CHV-1, *Brucella canis*, canine mycoplasmosis, FIV, FeLV, *Leishmania infantum*, Sticker sarcoma, *Neospora caninum*, venereal, transplacental, lactogen, dog, cat