

# LA DIROFILARIOSE CANINE

## PROPOSITIONS DE TRAITEMENT ET DE PRÉVENTION APPROPRIÉES AU QUÉBEC

Alain Villeneuve, D.M.V., Ph.D.  
Professeur de parasitologie  
FACULTÉ DE MÉDECINE VÉTÉRINAIRE  
SAINT-HYACINTHE

Corrigé le 15 mars 2014

### INTRODUCTION

Collectivement, nous tentons d'endiguer la dirofilariose au Québec depuis une trentaine d'années, soit le début des années '80. Comme nous sommes situés dans la partie la plus nordique de l'aire d'enzootie de ce parasite, le climat limite en partie la contagion. Chez nos voisins du sud, l'infection prend beaucoup d'importance, au point où l'on recommande des traitements mensuels à l'année longue.

Des cas d'échecs de prévention ont été rapportés récemment, surtout dans le sud des États-Unis, et le spectre de la résistance a été brandi. Pour faire face à ces nouveaux défis, plusieurs mesures correctives ont été proposées et ces mesures changent à un rythme très rapide dans les dernières années, au fur et à mesure de la publication des résultats de nouvelles recherches scientifiques. Il devient parfois difficile de suivre la logique de ces recommandations, et surtout, de savoir si elles s'appliquent chez nous ou pas.

Ce texte se veut une mise à jour des diverses recommandations et une proposition pour une approche appropriée à nos propres conditions. De nombreux éléments doivent être pris en considération et l'ordre de leur discussion est indiqué dans le plan, un peu plus bas. Les recommandations officielles de l'American Heartworm Society (janvier 2014) sont disponibles sur leur site web à l'adresse suivante : [www.heartwormsociety.org](http://www.heartwormsociety.org).

**Pourquoi s'occuper de cette infection ?** Le propriétaire d'un chien consulte le vétérinaire pour protéger la santé de son animal, bien évidemment, mais le vétérinaire poursuit d'autres buts également et ceux-ci dictent le choix des interventions. Ces buts sont, en particulier :

- Trouver et traiter les animaux infectés ;
- Protéger la santé des animaux non infectés ;
- Contrer l'épidémie en limitant la transmission de l'infection ;
- Protéger la santé humaine.



## PLAN

<b>INTRODUCTION : Pourquoi s'occuper de cette infection ?</b>	
<b>CHAPITRE 1 : ÉPIDÉMIOLOGIE</b>	<b>p. 5</b>
1.1 Caractéristiques biologiques du parasite	p. 5
1.2 La transmission de l'infection (le modèle climatique)	p. 5
1.3 Le rôle de <i>Wolbachia pipientis</i> à titre de commensal	p. 6
1.4 La prévalence de l'infection	p. 7
1.5 Distribution géographique	p. 8
1.6 Facteurs de risque d'infection	p. 10
<b>CHAPITRE 2 : DIAGNOSTIC</b>	<b>p. 11</b>
2.1 Tests de dépistage : concentration sanguine vs tests sérologiques	p. 11
2.1.1 Quel type de test choisir ?	p. 13
2.1.2 Quel est l'intervalle de temps idéal entre les tests de dépistage ?	p. 14
2.1.3 Quel est le bon moment de l'année pour tester ?	p. 15
2.1.4 Quels chiens soumettre au test de dépistage ?	p. 16
2.1.5 Interprétation du résultat du test de dépistage	p. 17
2.2 Diagnostic chez l'animal possiblement infecté	p. 17
2.3 Image clinique de l'animal infecté	p. 20
2.3.1 Classification par syndrome.	P. 20
2.3.1.1 Hypertension pulmonaire	p. 20
2.3.1.2 Allergie	p. 20
2.3.1.3 Défaillance hépatique	p. 20
2.3.1.4 Problème rénal	p. 21
2.3.2 Classification selon la gravité des signes cliniques	p. 21
<b>CHAPITRE 3 : TRAITEMENT</b>	<b>p. 22</b>
3.1 Programme de prévention de la dirofilariose chez l'animal non infecté	p. 22
3.2 Traitement de l'animal infecté	p. 24
3.2.1 Mort lente des parasites adultes	p. 25
3.2.1.1 Protocoles suggérés	p. 26
3.2.1.2 Le choix du médicament	p. 26
3.2.1.3 Effets secondaires indésirables	p. 27
3.2.1.4 Intervenir lors d'effets secondaires indésirables	p. 27
3.2.1.5 Commentaires	p. 27
3.2.2 Mort rapide des parasites adultes	p. 29
3.2.2.1 Protocoles suggérés	p. 29
3.2.2.2 Les compléments au traitement : repos, vérification de l'efficacité du traitement adulticide, doxycycline	p. 29
3.2.2.3 Effets secondaires indésirables	p. 30
<b>CHAPITRE 4 : RÉSISTANCE</b>	<b>p. 32</b>
4.1 La résistance, à combattre ou à craindre ?	p. 32
4.2 Les cas d'échecs des traitements administrés en prévention	p. 35
4.3 Pourquoi certains animaux traités s'infectent-ils ?	p. 36
4.4 Lutter contre la résistance	p. 37
<b>CONCLUSION : Devons-nous continuer à fournir autant d'efforts ?</b>	<b>p. 38</b>
<b>QUELQUES COMMENTAIRES SUR LA DIROFILARIOSE FÉLINE</b>	<b>p. 39</b>
<b>RÉFÉRENCES</b>	<b>p. 41</b>



## CHAPITRE 1 : ÉPIDÉMIOLOGIE

**1.1 Caractéristiques biologiques du parasite :** Les filaires, du nom que l'on donne aux vers adultes de ce groupe, se décrivent comme de longs vers blanchâtres et minces. Le mâle mesure entre 14 et 19 cm de longueur et la femelle peut atteindre 31 cm. Cette dernière donne naissance à des larves d'environ 300  $\mu\text{m}$  (295-325) de longueur et 6  $\mu\text{m}$  de largeur qui circulent librement dans le sang. Les parasites vivent principalement dans les artères pulmonaires, mais on peut également les trouver dans le cœur droit ou dans les veines caves, s'ils sont en grand nombre ou si l'animal est de petite taille. On les trouve à l'occasion dans des endroits inusités suite à une migration somatique erratique.

Les moustiques du genre *Culex*, *Aedes* et *Anopheles* jouent le rôle d'hôte intermédiaire et de vecteur (Ledesma et Harrington, 2011). Le chien est l'hôte habituel, mais 21 autres espèces de canidés domestiques et sauvages s'infectent et peuvent jouer le rôle de réservoir, tels les renards, les coyotes et les loups. Plusieurs autres espèces peuvent en être infectées à l'occasion, dont le furet, le chat et l'homme ; on les considère généralement pas comme des réservoirs potentiels.

La période de prépatence (PPP) a été évaluée à 184-210 jours (moyenne 190) ce qui nous fait dire qu'elle est généralement de 7 mois. La durée de vie des adultes se situerait entre 5 et 7 ans environ, chez les canidés. Les  $L_1$  survivraient 30 mois dans l'animal, mais cette donnée ne correspond pas toujours aux observations rapportées lors de traitement et il est possible que leur survie soit beaucoup plus courte, de l'ordre de 4 à 8 semaines. Plusieurs facteurs, dont probablement la réaction du système immunitaire, peuvent être impliqués dans la durée de la survie.

**1.2 La transmission de l'infection (le modèle climatique):** Le moustique qui pique un animal parasité prélève du sang et des microfilaries. Le stade infectieux ( $L_3$ ) ne sera atteint chez le moustique qu'après une période de développement relativement longue. Celle-ci se calcule en nombre d'unités thermiques et se définit par la formule suivante, soit 1°C pendant 24 heures, à une température supérieure à 14°C. Le nombre d'unités thermiques requis pour atteindre le stade infectieux serait d'environ 130 (Ledesma et Harrington, 2011). En laboratoire, à une température de 18°C ou légèrement plus élevée, le stade infectieux n'est atteint qu'après un mois; à 27°C, il ne sera atteint qu'après 10 à 14 jours. Dans les conditions naturelles, quand la température ambiante descend sous la température limite (14°C), le développement est temporairement suspendu et le temps requis pour atteindre le stade infectieux est prolongé d'autant. La durée de vie de plusieurs espèces de maringouins peut atteindre 2 mois, dans des conditions idéales.

Plusieurs espèces de maringouins jouent un rôle dans la transmission de l'infection (Ledesma et Harrington, 2011). La saison des moustiques, dans la région de Montréal, couvre environ les mois d'avril à septembre inclusivement, avec

certaines variations annuelles, mais la saison de transmission de la dirofilariose est beaucoup plus restreinte. Des cartes météorologiques ont été établies pour l'ensemble du Canada par des chercheurs ontariens, en 1995 (Slocombe et al., 1995). Ils en ont déduit, en s'appuyant sur des données météorologiques des 30 années antérieures, que les seuls mois où la transmission était possible dans les régions sud de la province sont les mois de juillet et août, soit environ **du 2 juillet au 8 septembre**.

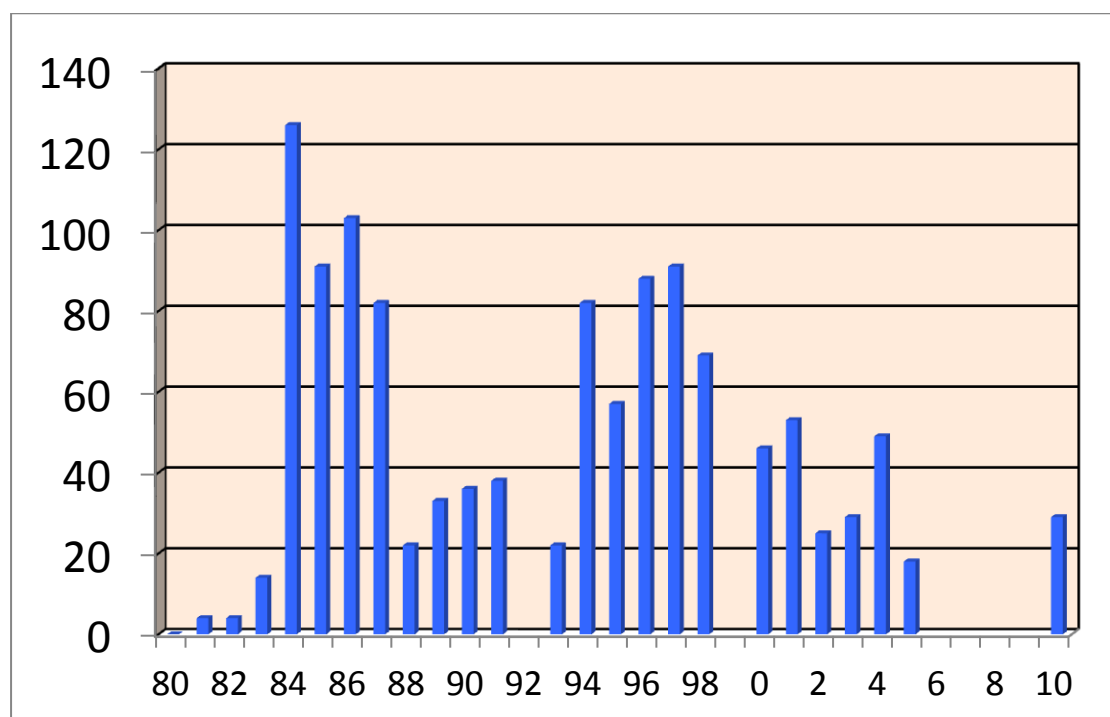
Avec les bouleversements climatiques que l'on vit, on est en droit de se demander si ces modèles correspondent toujours à notre nouvelle réalité. Quelques-uns de ces modèles ont été testés par le passé, en plaçant des chiens sentinelles sur le terrain, et la conclusion de la plupart de ces observations a été que ces modèles surestiment la durée de cette période. D'autre part, la période où nous administrons les traitements anti-*Dirofilaria* couvre le premier juin au premier novembre, ce qui permet de contrôler tout débordement, même important, avant le début de juillet comme après le 8 septembre.

D'autres modes de transmission ont été identifiés. La transmission de quelques microfilaires à travers le placenta chez une chienne gestante a été documentée, de même que la transfusion sanguine, mais comme la L<sub>1</sub> ainsi transmise ne peut se développer tant qu'elle ne se trouve pas chez l'hôte intermédiaire, le maringouin, la signification de ce transfert est sans importance pour la santé de l'animal receveur, et sans conséquence pour un éventuel traitement préventif avec une lactone macrocyclique.

**1.3 Le rôle de *Wolbachia pipientis* à titre de commensal :** Ces bactéries ont été identifiées pour la première fois dans les tissus reproducteurs du moustique *Culex pipiens*. On les retrouve aujourd'hui, à titre de commensal, chez des nématodes transmis par des arthropodes (Bowman, 2011), mais la transmission se fait maintenant par le nématode même, par infection des œufs produits par les femelles. On retrouve des colonies de *Wolbachia* dans différents tissus chez les mâles et les femelles, ainsi que dans le système reproducteur des femelles. Elles sont abondantes surtout chez les femelles produisant des microfilaires (McHaffie, 2012). Elles seraient essentielles au développement, à la survie et à la reproduction des nématodes. Cette bactérie semble montrer des caractéristiques de symbiontes, en produisant des éléments nutritifs essentiels pour les filaires. Elle aurait possiblement un rôle antibactérien et produirait de l'énergie un peu comme les mitochondries peuvent le faire (LePage et Bordenstein, 2013).

La bactérie seule semble responsable (ses protéines de surface) de lésions à divers organes du chien infecté comme le foie, les reins, la rate et les poumons (Kozek, 2005). Mais ces lésions se produisent en présence de microfilaires seulement (Morchon et al., 2011). Par ailleurs, la présence de cette bactérie ouvre la porte au développement éventuel de nouveaux tests de diagnostic.

**1.4 La prévalence de l'infection** - Depuis 1977, Slocombe et MacMillan ont compilé les cas de dirofilariose, par le biais d'une enquête annuelle auprès de médecins vétérinaires à travers le Canada. Ces enquêtes se sont poursuivies jusqu'en 2005 pour reprendre une seule fois en 2010. Au Québec, l'épidémie a été signalée en 1984, dans les régions de Hudson et de St-Lazare, à l'ouest de Montréal. Depuis, des cas ont été rapportés ailleurs. Entre 1992 et 1998, il y aurait eu en moyenne 82 cas rapportés à chaque année. Selon les données de cette enquête, plus de 100 000 chiens sont testés et mis sous un programme préventif annuel. On évalue actuellement (enquête de l'Association des Médecins Vétérinaires du Québec en pratique des petits animaux) à une cinquantaine, le nombre de cas annuellement, au Québec.



**Figure 1. Nombre de cas de dirofilariose canine rapportés au Québec depuis 1980.**

Pour déterminer la prévalence dans nos régions, nous nous basons principalement sur les résultats des tests de filtration et des tests sérologiques. Dans les années 90, les tests étaient faits sur une base annuelle tandis que maintenant l'intervalle entre les tests est passé à deux et même trois ans, ce qui peut avoir influencé à la baisse le nombre de cas rapportés. La prévalence d'infection a été évaluée en 2010 à 0,49% pour les chiens non soumis au programme de prévention et à 0,01% pour les chiens sous traitement. Depuis le début de l'épidémie, **1223 cas d'infections canines** ont été rapportés pour la province.

Aux États-Unis, la prévalence chez les chiens non traités préventivement atteint 45 à 60% dans une zone de 300 km près des côtes de l'Atlantique allant du New-Jersey jusqu'au Texas et bordant le fleuve Mississippi et ses principaux affluents. Des cas ont été signalés dans tous les États et la prévalence varie principalement en

fonction de facteurs climatiques. Dans les régions fortement enzootiques de la Floride, de la Georgie et de la Louisiane, le risque d'infection pour un chien gardé à l'extérieur varie entre 73 et 93% selon la durée et la période d'exposition (4 à 12 mois). Entre 240 000 et 500 000 chiens auraient été trouvés infectés, en 2005, aux États-Unis (voir Rohrbach et Patton, 2013).

**1.5 Distribution géographique :** On trouve le parasite dans les régions à climat tropical et subtropical comme l'Asie, l'Europe méridionale, l'Afrique du Nord, l'Australie ainsi que dans les zones côtières des deux Amériques. La zone d'enzootie touche principalement les régions côtières et les régions fluviales. Au Canada, elle comprend le sud du Québec, le sud de l'Ontario, le sud du Manitoba et la vallée de l'Okanagan en Colombie Britannique.

Au Québec, des cas d'infections canines ont été signalés dans toutes les régions du sud de la province. En fait, la zone d'enzootie suit, sur une carte géographique, le tracé d'une ligne horizontale immédiatement au nord de la ville de Québec, s'incurvant pour suivre vaguement le fleuve St-Laurent vers Gatineau. Tout près de la moitié des cas ont été signalés dans la région immédiatement au nord de l'île de Laval s'étendant entre L'Assomption et Lachute.



**Figure 2. Distribution géographique de la zone enzootique de la dirofilariose.**





**Tableau 1. Classification des cas de dirofilariose canine selon les régions touristiques du Québec.**

Région touristique	Total
Région 1. Abitibi-Témiscamingue	2
Région 2. Outaouais	33
Région 3. Laurentides	424
Région 4. Région de Montréal	234
Région 5. Montérégie	338
Région 6. Estrie	34
Région 7. Cœur du Québec	17
Région 8. Région de Québec	13
Région 9. Chaudière-Appalaches	4
Région 10. Saguenay/Lac St-Jean	2
Région 13. Lanaudière	70

**Tableau 2. Villes où le plus grand nombre de cas de dirofilariose canine ont été signalés.**

Ville	Total
Hudson	175
Joliette	29
L'Assomption	32
Laval	68
Mascouche	41
Montréal	120
St-Jérôme	40
St-Lin	35
Ste-Anne-des-Plaines	27
Ste-Thérèse	121

En zone enzootique, on signale parfois des foyers d'infection, suite au dépistage de plusieurs animaux de la même région immédiate. De toute évidence, un animal infecté sert de réservoir d'infection pour ces animaux. Cette situation demeure possible et d'autant plus dans une région de forte densité canine. Autrement, des canidés sauvages peuvent jouer le même rôle à la campagne et dans des régions moins densément peuplées.

Selon la littérature, le coyote semble constituer un excellent réservoir de *Dirofilaria*, encore plus probablement que le chien, du fait de son état de santé souvent précaire. Par exemple, une étude californienne a montré une prévalence de 91 % chez 23 adultes; le nombre moyen des vers adultes était de 19, mais un jeune animal en hébergeait 238 (Sacks, 1998). Au Québec, des coyotes et un renard de la Montérégie ont été trouvés infectés à la nécropsie (Fortier, 1993); environ 10 % des animaux étaient infectés et deux d'entre eux hébergeaient 50 vers. Par contre, le renard semble jouer un rôle beaucoup moins important (Anderson, 2001).

### **1.6 Facteurs de risque d'infection de *Dirofilaria***

- Animal vivant ou provenant ou ayant voyagé dans une zone enzootique reconnue.
- Animal ne recevant aucun vermifuge ou un vermifuge non efficace contre le ver du cœur.
- Animal souvent à l'extérieur aux moments de forte activité des maringouins, soit en soirée et la nuit.
- Animal habitant une région où les chiens ou les coyotes abondent, (ville et campagne).
- Les animaux de tout âge sont réceptifs à l'infection.

## CHAPITRE 2 : DIAGNOSTIC

Le diagnostic et le dépistage de cette infection demandent deux approches distinctes. L'approche diagnostique s'impose pour un animal présentant, à prime abord, l'image clinique suggestive de cette infection. Seul un groupe restreint d'animaux entrent dans cette catégorie. L'approche de dépistage s'applique à la majorité des autres animaux et comprend tous les animaux exposés antérieurement à l'infection, sous traitement ou pas. Pour le dépistage, les tests sanguins suffisent tandis que, dans le cas de l'approche diagnostique, on fera appel à l'anamnèse ainsi qu'à toute une panoplie de tests cliniques pour y arriver.

### 2.1 TESTS DE DÉPISTAGE : CONCENTRATION SANGUINE VS TESTS SÉROLOGIQUES

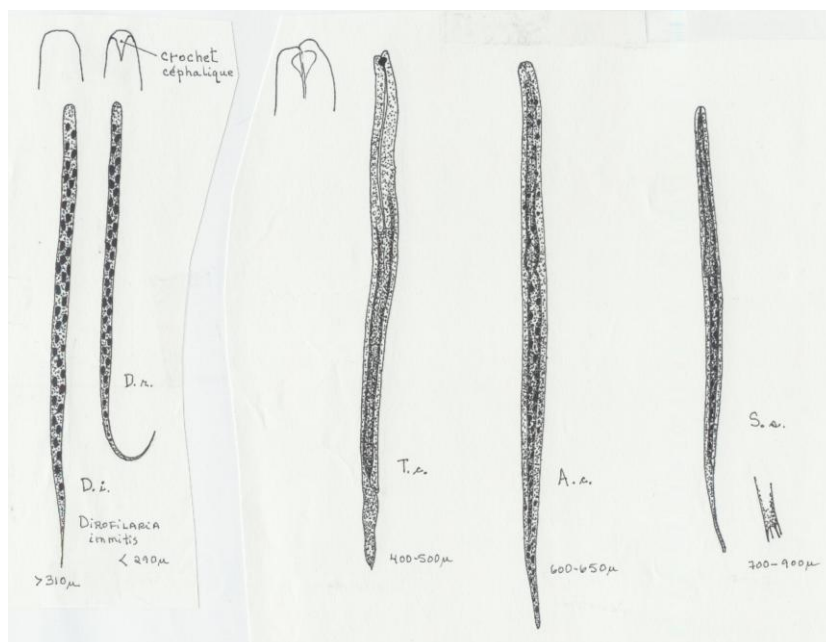
Les **tests sérologiques** et les **tests de concentration sanguine** sont utilisés en première ligne, dans un but de dépistage. Les premiers permettent de détecter des substances à propriétés antigéniques excrétées principalement par les femelles, lorsqu'elles ont atteint un certain développement, soit débutant 5 mois après l'infection du chien, avec une production individuelle en augmentation par la suite. Les seconds visent à montrer la présence des microfilaires dans le sang.

Aucun de ces tests n'est parfait et ne permet de trouver tous les cas d'animaux infectés. De fausses réactions peuvent s'observer dans les deux cas.

**Les fausses réactions aux tests sérologiques :** Pour des raisons parfois difficiles à cibler, tous les tests sérologiques comportent un taux de fausses réactions. Parmi les raisons connues, citons le manque de maturité des femelles, leur nombre restreint, la présence de vers mâles uniquement (l'étude de Rishniw et ses collaborateurs en 2012, a montré que les infections unisexuées comportaient des femelles pour 7 chiens sur 8), et un hôte de grande taille pour l'obtention de réactions faussement négatives. Les raisons pour l'obtention de réactions faussement positives sont probablement inhérentes au test utilisé. Ces réactions fausses sont réputées, selon les données des fabricants, survenir très rarement. Toutefois, les qualités d'un test déterminées en laboratoire par du personnel qualifié ne seront pas aussi bonnes lorsque faites par du personnel en clinique (Rhohbach et Patton, 2013).

**Les fausses réactions aux tests de concentration sanguine :** Pour ce qui est des tests de concentration sanguine, outre *Dirofilaria*, des larves de quatre autres espèces de parasites peuvent ainsi être trouvées : *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, *Strongyloides stercoralis* et *Acanthocheilonema*. Ce dernier, un parasite non pathogène installé dans le derme au stade adulte, est transmis par des puces (sérologie négative ; quitte rapidement le champ microscopique lors d'un examen d'une goutte de sang entre lame et lamelle ; mesure 250 à 288 µm de long, donc plus petit que celle de *Dirofilaria* (295-325 µm), plus rare de nos jours à cause de l'utilisation généralisée des médicaments efficaces contre les puces). Les larves des

trois parasites gastro-intestinaux nommés se trouvent rarement et en exemplaire unique dans un millilitre de sang, et leur morphologie diffère passablement de celle de *Dirofilaria*. L'examen de la préparation demande également de différencier entre les larves et les débris vermiformes qu'on y trouve fréquemment.



**Figure 3. Morphologie de larves pouvant être trouvées dans le sang d'un chien. Les larves identifiées sont, en débutant par la gauche, *Dirofilaria*, *Acanthocheilonema* (*Dipetalonema*), *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* et *Strongyloides stercoralis*.**

Il existe une périodicité dans la microfilarémie, le pic journalier se situant en fin d'après-midi et en soirée, en accord avec les activités des vecteurs (Ledema et Harrington, 2011). Toutefois, ces variations ne sont pas réputées influencer le diagnostic, sauf peut-être lorsque le nombre de microfilaries en circulation est faible. Dans la mesure du possible, respecter cette périodicité augmente légèrement la sensibilité de notre test.

Autrement, on trouve entre 25 et 33% des infections où la présence de vers adultes n'est pas accompagnée de la présence de microfilaries, des infections que l'on qualifie d'« occultes ». Plusieurs situations peuvent entraîner ces cas : la présence d'adultes n'ayant pas encore atteint la fertilité, la présence d'un ou de quelques adultes matures sexuellement, mais du même sexe, des adultes sexuellement matures chez un animal traité mensuellement avec une lactone macrocyclique et rendus infertiles par ce traitement, et la présence d'adultes fertiles chez un animal dont le système immunitaire détruit rapidement les microfilaries dès que les femelles les expulsent, au niveau pulmonaire. Comme les tests de dépistages se font de façon saisonnière chez nous, la première possibilité est généralement exclue. Les animaux de la troisième catégorie sont connus et ceux de la quatrième auront généralement des signes cliniques dus aux lésions pulmonaires. La raison

sous-jacente à l'apparition de cas occultes chez nous demeure donc des infections unisexuées, et on s'attend ainsi à ce que le pourcentage d'infection occultes soit moins élevé qu'ailleurs.

**2.1.1 Quel type de test choisir ?** Durant les quatre dernières années, soit de 2008 à 2013, nous avons testés 1 778 chiens par test de filtration et 299 par test sérologique. Quelques animaux suspects ont été testés par les deux techniques. Le premier test nous a permis d'identifier 16 animaux infectés et le deuxième 18. Il serait tentant de conclure que les tests sérologiques dépistent plus d'animaux infectés, mais il ne semble pas que ce soit nécessairement le cas.

Dans les faits, nous avons identifiés 23 cas suspects au total, et chaque cas a été soumis aux deux types de test, ce qui nous permet de mieux comparer leurs qualités. Les tests de filtration ont permis d'identifier 15 chiens infectés avec certitude (cas confirmés) tandis que les tests sérologiques n'ont identifié que 9 de ces mêmes animaux, donnant ainsi une sensibilité de 60% seulement, sur ces chiens microfilarémiques. Par ailleurs, les tests sérologiques ont permis d'identifier 8 chiens non infectés selon le test de filtration, mais il a été difficile de statuer sur la valeur de ces réactions puisqu'il a été impossible de confirmer ces résultats. Il reste un doute raisonnable à ce que ces chiens aient été réellement infectés. Ces données sont illustrées dans le tableau suivant.

**Tableau 3. Compilation du résultat des tests sérologiques et des tests de filtration effectués concurremment chez des chiens.**

	$\mu f +$	$\mu f -$	Total
Ag +	9	8	17
Ag -	6	?	
Total	15		

Nous avons donc obtenu 15 chiens infectés confirmés par le test de filtration. Les résultats obtenus par les tests sérologiques doivent **nécessairement** être confirmés par l'anamnèse, par d'autres tests de laboratoire ou par des tests d'imagerie médicale, avant d'être considérés comme des animaux infectés. Il est recommandé, advenant le cas où la confirmation demeure peu convaincante, d'attendre six mois et de refaire les tests.

D'aussi faibles sensibilités ont également été rapportées dans la littérature. Dans deux essais cliniques cités récemment, elle n'a été que de 78 à 84% en présence d'une à quatre femelles, et de 52 à 67% en présence de un à dix vers lorsque le test est effectué en clinique (Rorhbach et coll., 2011). Dans une

compilation de 12 études effectuées de 1986 à 2011 (Rohrbach et Patton, 2013) où le véritable statut d'infection des animaux a pu être établi par nécropsie (n = 5 500), la sensibilité moyenne a été de 78,2% (33-98) et la spécificité moyenne de 97,3% (89-100). La valeur prédictive positive a varié entre 15 et 54% et la valeur prédictive négative de 99 à 99,9%. Par exemple, la valeur prédictive positive d'un test dans une région où la prévalence se situe à 0,5% ne serait que de 12,7%. La sensibilité des tests sérologiques semble beaucoup plus variable qu'on nous ne l'a laissé croire, du moins en zone de faible enzootie ou lorsque les infections comportent une faible charge parasitaire, ce qui correspond à notre réalité québécoise.

Dans notre contexte où la pression d'infection est très faible, les performances des tests sérologiques semblent nettement diminuées et les tests de filtration nous permettent d'identifier plus d'animaux avec certitude. Un résultat négatif à un test sérologique chez un chien microfilarémique, expose l'animal testé à des réactions secondaires indésirables lors de la première administration du médicament préventif, et surtout, permet à cet animal d'être une source adéquate de vers du cœur pour son entourage, probablement pendant une partie ou même tout l'été qui suit. Un autre argument important est que l'on veut connaître le plus exactement possible le nombre de cas dans nos régions, ne serait-ce que pour suivre adéquatement l'évolution de la situation et pour se convaincre qu'il faut continuer la prévention de façon appropriée.

Chaque type de test a ses avantages et ses inconvénients, et ceux-ci peuvent varier selon chaque animal. Le risque d'infection pour un chien gardé sous un programme préventif semble très faible, à 1 chance sur 10 000, selon la compilation récente de docteur Slocombe (2011). Toutefois, vu la très faible performance des deux types de test chez ces animaux, il est fort probable que ce risque soit plus élevé. Le risque d'infection pour les animaux n'ayant reçu aucun médicament contre *Dirofilaria* a été évalué à 1 chance sur 200, variable selon les régions. Considérant les contraintes de toutes sortes associées à chacun des choix (coût, rapidité d'obtention des résultats, charge de travail pour le personnel, équipement disponible, etc), il est alors possible de séparer en deux groupes distincts les animaux à tester. On soumet les animaux à risque élevé d'infection à un test de filtration et tous les autres animaux, en particulier ceux sous traitement préventif l'année antérieure, peuvent être testés par sérologie, étant donné sa très forte valeur prédictive négative.

**2.1.2 Quel est l'intervalle de temps idéal entre les tests de dépistage ?** Les tests annuels sont fortement recommandés par les organismes officiels américains et même aux 6 mois dans les zones de forte enzootie. Il est possible quand même d'augmenter cet intervalle, considérant que le risque d'infection en région fortement enzootique avoisine les 60% tandis que ce même risque n'est que de 0,45% pour le Québec. Donc, un intervalle de 2 ans semble acceptable, chez nous. Toutefois, l'expérience passée nous a montré que plusieurs animaux s'infectent à chaque année probablement par un protocole de prévention non respecté. Certains animaux, pour d'autres raisons comme des voyages ou la présence de coyotes dans

le voisinage, par exemple, s'exposent aussi de façon plus importante à l'infection. Ces animaux devraient être testés plus fréquemment, probablement une fois l'an.

Ne jamais tester n'est pas une option à généraliser ; un animal infecté ne recevant de médicament préventif que sur une période de 6 mois annuellement, peut s'infecter, présenter des microfilaries dans le sang, et servir de réservoir d'infection pour les chiens et autres espèces animales de l'entourage et même les humains. Les conséquences d'une telle infection ne peuvent être justifiées par l'économie d'un test annuel ou bisannuel. Une telle attitude est peu compatible avec les objectifs du médecin vétérinaire et de bonnes pratiques pour la prévention de la dirofilariose.

**2.1.3 Quel est le bon moment de l'année pour tester ?** Chez un animal présentant des signes cliniques, la saisonnalité des tests n'a aucune importance. L'apparition des signes cliniques risque de se produire longtemps après l'infection, plusieurs mois à plusieurs années même, et à la fois les microfilaries et les substances antigéniques devraient être produites en quantité détectable, indépendamment de la saison. Toutefois, les microfilaries pourraient être absentes dans certains cas, souvent détruites par le système immunitaire en infection chronique.

Les microfilaries apparaissent dans le sang après 190 jours, soit après environ 6 mois et demi. Pour que celles-ci soient détectables, il nous faut une certaine période d'accumulation dans le sang, surtout que la production de microfilaries sera probablement très modeste, à ses débuts. Pour ces raisons, le consensus est de calculer une période de prépatence de 7 mois. Comme la dernière possibilité d'infection se produit, selon les modèles mathématiques, durant la première semaine de septembre, ajouter sept mois nous amène au mois d'avril. **La date pour débiter les tests de concentration de microfilaries devient alors la mi-avril.**

Pour les tests sérologiques, la production des substances antigéniques permet leur détection dans le sang, au plus tôt quand le ver femelle atteint l'âge de 5 mois. Il semble crédible que ces substances augmentent en quantité avec le temps et la maturité des femelles. Ainsi, on pense que leur production devient importante ou maximale vers le 8<sup>e</sup> mois suivant l'infection. En faisant le même calcul mathématique que précédemment, si on ajoute 8 mois à la première semaine de septembre comme dernière date possible d'infection, on arrive à **la mi-mai comme début des tests sérologiques**. Cette date est à respecter surtout pour les animaux fortement exposés à l'infection et la recommandation officielle de l'AHS est même d'attendre 9 mois. Chez les autres animaux, le test peut être fait plus tôt sans craindre de diminuer de façon importante leur sensibilité.

D'autre part, chez un animal ayant reçu des médicaments préventifs mensuels l'année antérieure, on sait que l'infection est quand même possible dans certains cas, surtout si la posologie n'a pas été respectée. On s'attend à trouver une très faible charge parasitaire. On sait que la performance des tests sérologiques

diminue lorsque la charge parasitaire est faible et parfois, de façon importante, surtout pour ce qui est de la sensibilité. Il est donc recommandé, chez un animal ayant prétendument reçu des médicaments préventifs et pour qui on a des doutes sérieux, d'attendre 9 mois et plus après la dernière date d'infection possible, afin de s'assurer que les femelles sont en pleine production des substances antigéniques de façon à donner le maximum de sensibilité à notre test. Il faut se rappeler que ces animaux peuvent présenter un faible nombre de vers adultes (faible sensibilité des tests sérologiques) ainsi que des microfilaires. L'AHS recommande maintenant que ces cas où un doute est raisonnable soient testés par les deux types de tests.

Par ailleurs, l'administration des médicaments préventifs n'exerce aucun effet adulticide et interfère peu sur le résultat du test sérologique. Donc, le test peut être fait sans craindre de faux résultats plus qu'à l'habitude, chez un animal à qui on a administré déjà un médicament préventif. Par exemple, si un propriétaire se pointe à la clinique au mois de juillet pour renouveler une prescription, le test de dépistage que vous voudrez faire peut comporter un test sérologique. Un test de filtration serait moins approprié dans ce cas (mais pas à proscrire) puisque les médicaments administrés peuvent détruire une forte proportion des microfilaires sanguines (L<sub>1</sub>). Si elles étaient peu nombreuses, on peut se retrouver dans l'incapacité de les trouver. Cependant, comme les médicaments administrés de façon préventive détruisent entre 40 et 90% environ des microfilaires sanguines, à chaque administration, et que leur élimination totale se fait en 4 à 9 mois chez 80 à 90% des chiens, il est encore approprié et utile de faire aussi une recherche de microfilaires.

Le résultat obtenu à ces tests doit être interprété. Voir des microfilaires et être capable de bien les identifier nous certifie que l'animal est infecté. Le résultat d'un test sérologique ne peut jamais être pris tel quel en valeur absolue. Une réaction positive à un test sérologique doit **obligatoirement** être confirmée, sinon, il faut considérer l'animal comme non infecté et reprendre le test six mois plus tard. À cause de la forte pression d'infection dans certaines régions plus au sud, les recommandations officielles sont plutôt à l'effet de considérer un chien sans microfilariémie et présentant des antigènes spécifiques comme infecté, ce qui est discutable, étant donné les qualités des trousses sérologiques.

**2.1.4 Quels chiens soumettre au test de dépistage ?** Voici une liste d'animaux à risque d'infection élevé, pour nous aider à identifier les animaux à tester, sur une base annuelle ou autrement. Selon le dernier relevé du docteur Slocombe (2011), pour le Québec, sur la saison 2010, le risque de s'infecter d'un animal non protégé par une médication spécifique était de 0,49%, soit environ une chance sur 200, tandis que ce même risque pour l'ensemble des animaux protégés est de 0,01% (un chien sur 10 000).

1. Animal vivant ou provenant ou ayant voyagé dans une zone enzootique reconnue. Pour le Québec, cette zone couvre toutes les régions situées au sud de la ville de Québec, celle-ci incluse.



2. Animal n'ayant jamais reçu de médication préventive.
3. Animal ayant reçu l'année antérieure et pour une première saison, une médication préventive, quelque soit le médicament (surtout si l'animal a connu une forte croissance durant cette période).
4. Animal pour qui une ou plusieurs doses de médicaments ont été omises, en particulier durant celles des mois d'août, septembre et octobre.
5. Animal souvent à l'extérieur dans une région où les chiens ou les coyotes abondent, (ville et campagne).
6. Animaux pour qui on a changé, l'année antérieure, le médicament préventif prescrit.

N.B. Les animaux nés dans nos régions, après le premier octobre de l'année antérieure, ne peuvent être infectés et qu'il est alors inutile de les tester avant de débiter la prévention.

### **2.1.5 Interprétation du résultat du test de dépistage**

Il est généralement accepté d'effectuer un seul test pour dépister les infections, soit un test de concentration sanguine (filtration) soit un test sérologique. Comme décrit précédemment, les fausses réactions demeurent possibles, et aucun test n'est parfait. Toutefois, identifier une larve au test de concentration sanguine permet de confirmer une infection, ce qui est impossible avec les tests sérologiques.

En ce qui a trait aux tests sérologiques, plusieurs technologies ont été utilisées pour ces tests et un défaut inhérent à ces tests est la présence de fausses réactions à un taux très faible. Utilisés dans une population où l'infection abonde, ces défauts nuisent rarement, mais ce n'est pas le cas dans des régions à faible enzootie où les fausses réactions dépassent en fréquence le nombre de cas attendus. La section précédente a montré cette difficulté. La technologie utilisée a été simplifiée avec les années et semble d'autant plus fiable, maintenant, mais cette problématique demeure encore.

Les différentes possibilités de résultats de tests chez un animal non infectés sont les suivantes : test de filtration négatif ; test sérologique négatif ; test de filtration et test sérologique chez un même animal, négatifs (voir schéma plus loin). On doit entrer dans cette même catégorie, les animaux dont le résultat du test de concentration sanguine est négatif en même temps qu'un test sérologique sort positif, sans possibilité de le confirmer de façon crédible. Cette dernière catégorie d'animaux doit toutefois faire l'objet d'un suivi annuel et préférentiellement bisannuel, tant qu'un doute raisonnable subsiste.

## **2.2 Diagnostic chez l'animal possiblement infecté**

Les **tests sérologiques** et les **tests de concentration sanguine** sont utilisés en première ligne, bien évidemment. Chez ces animaux, il importe de procéder

également à d'autres tests dont la **radiographie thoracique** (artères pulmonaires : branches dilatées et tortueuses, surtout au niveau des lobes diaphragmatiques ; atteintes variables du parenchyme pulmonaire), **l'échocardiographie** (deux courtes lignes parallèles caractéristiques apparaissant dans les gros vaisseaux sanguins, plus utile chez les animaux porteurs de charge parasitaire importante, plus utile chez le chat) et **l'histoire de cas** (absence de traitement préventif anti-*Dirofilaria*, naissance ou séjour en zone enzootique, activités extérieures fréquentes, cas signalés dans la région, etc).

La figure suivante présente une image simplifiée du processus de décision en rapport avec cette infection.

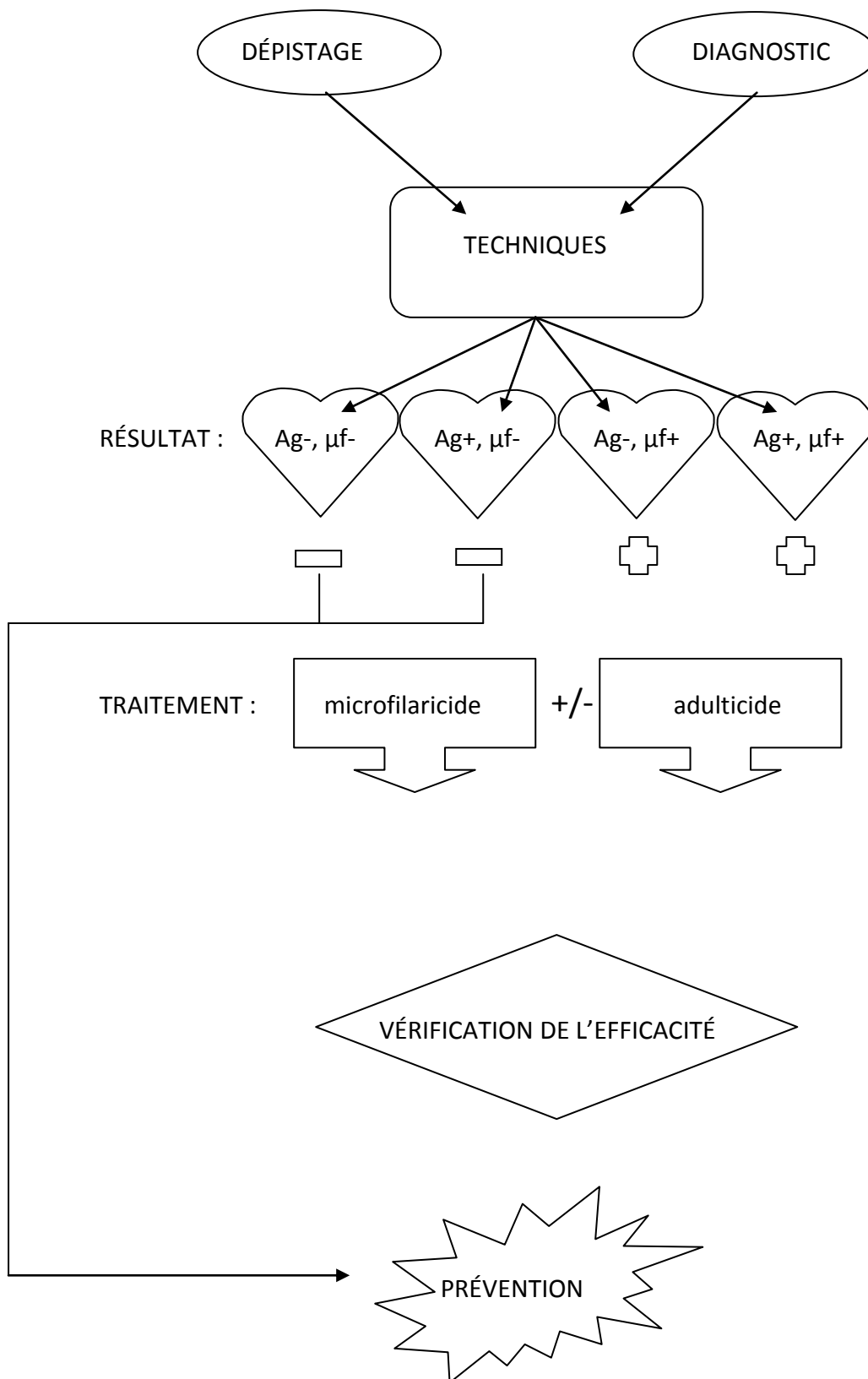


Figure 4. Arbre de décision simplifié montrant les différentes étapes du traitement contre la dirofilariose.

## 2.3 IMAGE CLINIQUE DE L'ANIMAL INFECTÉ.

Plusieurs signes cliniques peuvent suggérer cette infection dont, principalement, la toux, l'intolérance à l'exercice, la respiration difficile, des bruits cardiaques ou respiratoires anormaux à l'auscultation, de l'hépatomégalie, la syncope ou l'ascite. Chez un chien d'intérieur plutôt sédentaire et n'hébergeant que quelques parasites, il est possible qu'il n'y ait jamais aucun signe clinique. En fait, on admet généralement que deux facteurs sont importants dans l'apparition des signes cliniques, le nombre de vers (probablement plusieurs dizaines) et le degré d'activité du chien. Il est évident que la taille du chien entre aussi en ligne de compte. Le temps écoulé depuis l'infection ne semble jouer qu'un rôle minime, les signes étant à leur maximum quand les parasites atteignent leur âge adulte, vers six mois.

Deux classifications vous sont proposées : par syndrome ou par la gravité des signes cliniques observés.

### 2.3.1 CLASSIFICATION PAR SYNDROME :

**2.3.1.1 Hypertension pulmonaire :** Les vers adultes irritent la paroi interne des artères, laquelle prolifère, entraînant un rétrécissement de la lumière. Il existe une bonne corrélation entre le nombre de vers et l'importance des lésions. Ces dernières toutefois se stabilisent rapidement, lorsque les parasites atteignent l'âge adulte, à moins qu'il y ait surinfection avec de nouveaux vers. Les signes apparaissent de façon insidieuse : toux profonde qui s'exagère à l'exercice, fatigue apparaissant rapidement, baisse de poids malgré un bon appétit. Chez les animaux plus affectés, on pourra remarquer de l'hépatomégalie, de l'ascite, une effusion pleurale ainsi qu'un mauvais fonctionnement de la valvule tricuspide. Environ 80 % de ces cas sont amicrofilarémiques. L'insuffisance cardiaque droite s'installe à la longue.

**2.3.1.2 Allergie :** Certains animaux présentent une hyper-réactivité de leur système immunitaire face aux microfilaries (et possiblement face aux antigènes de *Wolbachia* libérés par la destruction des microfilaries, voir la section sur *Wolbachia*). Ces dernières, aussitôt produites par les femelles, sont immobilisées dans les capillaires pulmonaires et séquestrées par des cellules inflammatoires qui engendrent une réaction granulomateuse autour de la larve. A cause de l'atteinte pulmonaire, on remarquera surtout de la toux chronique ainsi que des efforts respiratoires plus ou moins marqués (fibrose pulmonaire), pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire.

**2.3.1.3 Défaillance hépatique (ou syndrome de la veine cave) :** Ce syndrome est dû à une hémolyse massive d'apparition soudaine avec défaillance du cœur droit suite à l'obstruction mécanique par un grand nombre de vers. Dans certaines circonstances, des vers en grand nombre (50 et plus) s'accumulent dans l'oreillette droite et dans les veines cave et hépatique, et le foie en subit les conséquences. Le sang régurgite à la tricuspide. A cause de la défaillance hépatique, le cholestérol est moins estérifié

par le foie, s'accumule sous forme libre dans les globules rouges et les fragilise; ces derniers se brisent en se faufilant entre les parasites. L'hémolyse se traduit par de l'hémoglobinémie et de l'hémoglobinurie. Les signes apparaissent rapidement : hémoglobinurie, faiblesse marquée, anorexie, anémie, choc hypovolémique, ictère, bilirubinurie; il y a peu de toux, malgré une respiration laborieuse. On peut remarquer un pouls jugulaire dû au défaut fonctionnel de la valve tricuspide. L'échocardiographie permet de voir les vers dans la veine cave postérieure.

**2.3.1.4 Problème rénal :** L'atteinte rénale est due à une glomérulonéphrite à médiation immunitaire et elle se traduit très rarement par de la protéinurie, de l'urémie et une défaillance rénale.

### **2.3.2 CLASSIFICATION SELON LA GRAVITE DES SIGNES CLINIQUES OBSERVES**

I : **Peu marqué :** aucun signe clinique, toux.

II : **Marqué :** toux, intolérance à l'exercice, sons anormaux à l'auscultation.

III : **Grave :** toux, intolérance à l'exercice, respiration laborieuse, anomalies à l'auscultation cardiaque ou pulmonaire, hépatomégalie, syncope, ascite, mort.

IV : **Syndrome de la veine cave :** apparition soudaine d'une léthargie marquée et de faiblesse, hémoglobinémie et hémoglobinurie.

## CHAPITRE 3. TRAITEMENT

### 3.1 PROGRAMME DE PRÉVENTION DE LA DIROFILARIOSE CHEZ L'ANIMAL NON INFECTÉ

On trouve plusieurs médicaments présentement sur le marché pour prévenir la dirofilariose. Malgré le fait que ceux-ci s'avèrent d'une utilisation sécuritaire, des effets secondaires peuvent être observés en présence parfois d'une faible concentration de microfilaries (L<sub>1</sub>) sanguines. Il s'avère donc de toute première importance de s'assurer du statut de l'animal en regard de la dirofilariose, avant de débiter le traitement préventif et cette recommandation apparaît sur l'étiquette des produits (Bowman et Mannella, 2011). Advenant le cas que l'animal à traiter soit infecté, les microfilaries dans le sang ne seront pas toutes détruites par l'administration mensuelle de médicaments, ce qui ferait de cet animal un réservoir d'infection pour les animaux et humains de son entourage, et ce, durant probablement plusieurs mois. En infection occulte, les signes cliniques peuvent être absents ou mitigés et l'animal pourrait bénéficier, dans certains cas, d'un traitement adulticide.

Quatre substances appartenant toutes à la même classe de médicaments, les lactones macrocycliques, sont disponibles : l'ivermectine, la milbémicyne, la moxidectine et la sélamectine. Ces substances sont considérées comme ayant un large spectre d'indications couvrant, selon les substances, des parasites gastro-intestinaux et certains ectoparasites.

Marque de commerce	Matière active	Formulation	Espèce-cible	Âge minimal pour traiter
<b>Heartgard Plus</b>	Ivermectine + pyrantel	Cube à croquer	Chat/chien	6 sem
<b>Interceptor</b>	Milbémicyne	Comprimé	Chat/chien	2 sem
<b>Sentinel</b>	Milbémicyne + lufénuron	Comprimé	Chat/chien	2 sem
<b>Proheart</b>	Moxidectine	Injectable	Chien	6 mois
<b>Advantage Multi</b>	Moxidectine + imidacloprid	Liquide topique	Chat/chien	8 sem (chat) ; 7 sem (chien)
<b>Revolution</b>	Sélamectine	Liquide topique	Chat/chien	6 sem
<b>Milbemax</b>	Milbémicyne + praziquantel	Comprimé	Chat	6 sem
<b>Trifexis</b>	Milbémicyne+ spinosad	Tablette croquable	Chien	8 sem

Marque de commerce	Autres indications
<b>Heartgard Plus</b>	<i>T. canis, T. leonina, A. caninum, U. Stenocephala</i>
<b>Interceptor</b>	<i>T. canis, T. cati, T. leonina, A. caninum, T. vulpis</i>
<b>Sentinel</b>	<i>T. canis, T. cati, T. leonina, A. caninum, T. vulpis.</i>
<b>Proheart</b>	<i>A. caninum, U. stenocephala</i>
<b>Advantage Multi</b>	<i>T. canis, T. cati, T. leonina, A. caninum, A. tubaeforme, U. stenocephala, T. vulpis, C. felis, O. cynotis, S. scabiei, Demodex</i>

<b>Revolution</b>	<i>T. canis (aide au contrôle), T. cati, A. tubaeforme, S. scabiei, C. felis, O. cynotis, D. variabilis</i>
<b>Milbemax</b>	<i>T. cati, A. tubaeforme, D. caninum, T. taeniaeformis, E. multilocularis</i>
<b>Trifexis</b>	<i>T. canis, T. leonina, T. vulpis, A. caninum, C. felis</i>

Ces médicaments doivent être administrés mensuellement. La période de transmission des vers du cœur, dans le sud du Québec, s'étend entre le début juillet et la fin de la première semaine de septembre. En théorie, l'administration d'un de ces médicaments le premier août, le premier septembre et le premier octobre serait suffisant pour apporter une protection adéquate. Toutefois, avec ce protocole, il ne nous reste que peu de marge de manœuvre pour pallier à des variations climatiques. De plus, pour profiter des autres indications associées à ces médicaments, il devient plus intéressant d'avoir une approche globale du contrôle des parasites, en traitant sur une période plus longue, soit de mai à octobre. Le protocole normalement utilisé devient donc une administration mensuelle débutant le premier mai/juin et se terminant le premier octobre/novembre.

On voit apparaître maintenant (sur l'étiquette du Trifexis par exemple), une recommandation à l'effet de traiter pour au moins trois mois après la fin de la saison de transmission. Cette recommandation s'explique dans le contexte des caractéristiques biologiques de la souche MP3 de *Dirofilaria* sur lesquelles les expérimentations ont montré une baisse d'efficacité de plusieurs des médicaments utilisés couramment, après une seule administration. Cette efficacité a été ramenée à 100% après trois administrations mensuelles consécutives. Le détail de ces études sera discuté dans la section sur la résistance. Comme il n'y a peu d'indications de résistance pour le moment et que le phénomène est encore très mal caractérisé, l'application de ces mesures peut apparaître un peu prématurée. Le respect du protocole habituel d'administration mensuelle protège l'animal adéquatement, selon les données actuelles, puisque les traitements de septembre, octobre et novembre peuvent apporter les trois traitements mensuels demandés après l'exposition. Les échecs rapportés feront également l'objet d'une discussion dans la section sur la résistance.

Les doses préconisées pour la prévention ont été testées et se sont avérées sécuritaires ; l'usage des formulations concentrées pour grands animaux est à décourager à cause des risques d'intoxication. Certains chiens de race Colley et d'autres chiens déficients en P-glycoprotéines montrent une grande susceptibilité à la toxicité aux lactones macrocycliques en surdose, à certains médicaments (inhibiteurs de P-glycoprotéines) ou en combinaison avec ces médicaments. Liste tirée de [www.vetmed.wsu.edu/depts-vcpl/drugs.aspx](http://www.vetmed.wsu.edu/depts-vcpl/drugs.aspx)):

Antidépresseurs	Fluoxétine, herbe de St-Jean (millepertuis), paroxétine
Antimicrobiens	Érythromycine, itraconazole, kétoconazole
Opiacés	Méthadone, pentazocine
Médicaments pour le cœur	Vérapamil, amiodarone, quinidine, nicardipine

Médicaments à effets déprimeurs sur le système immunitaire	Cyclosporine, tacrolimus
Médicaments variés	Bromocriptine, chlorpromazine, tamoxifen, jus de raisin

### 3.2 TRAITEMENT DE L'ANIMAL INFECTÉ

**Interventions pré-traitement :** Chez un animal infecté, il faudra procéder, dans un premier temps, à un bilan de santé et choisir un plan de traitement. Le bilan de santé comporte au minimum un examen physique complet, une évaluation des fonctions hépatiques et rénales, de même qu'une radiographie thoracique. Le choix de ces examens peut varier selon l'animal. Le résultat de ce bilan va influencer le plan de traitement. Il faut également prendre en considération le degré d'activité de l'animal, le degré d'atteinte de la vascularisation pulmonaire ainsi que la charge parasitaire (faible ou élevée, déterminée avec le test Snap *Dirofilaria*). Aucun protocole d'évaluation prétraitement n'a été établi officiellement, et il faut alors se baser sur son propre jugement et s'adapter aux conditions de chaque cas.

#### **Choisir un plan de traitement (mort lente ou mort rapide des parasites adultes)**

Les nouvelles recommandations mettent beaucoup d'emphasis sur le traitement adulticide de tous les animaux infectés et la justification en est la lutte contre le phénomène de résistance (on croit que ce sont les L<sub>1</sub> qui développent de la résistance aux lactones macrocycliques et non les adultes). Ce point est abordé dans la section sur la résistance, vers la fin du document. Les moyens de lutte suggérés pour le moment semblent nettement inappropriés, ce qui risque de générer des inconvénients majeurs, entre autres des refus de traitement de la part des propriétaires, ou des problèmes d'effets secondaires indésirables y compris de nombreux cas de mortalité associés au traitement adulticide. Le choix est important et les craintes de voir apparaître de la résistance peuvent être contrées par un monitoring adéquat.

Pour nous aider à choisir le plan de traitement, Il est possible de prendre en considération la classification par gravité des symptômes décrite au point 2.3.2, à laquelle on ajoute certaines données obtenues en laboratoire. La première catégorie (aucun signe ou toux) nous intéresse particulièrement puisqu'elle regroupe probablement autant que 80-90 % de nos chiens infectés, en se fiant aux réponses des enquêtes postales passées. Les critères d'inclusion se résument à l'absence de signes cliniques, peu ou pas de lésions, un faible nombre ou l'absence de microfilaires et un résultat faiblement positif au test antigénique semi-quantitatif comme le test de Snap (IDEXX).

Pour les chiens de cette catégorie, docteur David Knight, membre du comité exécutif de l'American Heartworm Society a proposé à l'époque (vers le milieu des années '90) de placer ces animaux uniquement sous traitement préventif douze



mois par année. Ceci a pour effet d'éliminer progressivement, sur une période de six à neuf mois, la production de microfilaries par les femelles. Les arguments sur lesquels docteur Knight basait sa recommandation sont les suivants :

1. La gravité de la maladie dépend du nombre de vers adultes, du degré d'activité de l'animal ainsi que de sa taille;
2. Les signes cliniques atteignent leur maximum au moment où les vers deviennent matures, soit environ six mois après l'infection;
3. Le traitement adulticide comporte des risques de toxicité importants et son prix est élevé.

Tous les animaux traités de cette façon devraient faire l'objet d'un suivi vétérinaire régulier (annuel ou bisannuel). Donc, il semble qu'il y ait peu d'avantages à utiliser le traitement adulticide chez les chiens ne démontrant aucun signe clinique. Ils pourraient très bien vivre sans problème à condition qu'on les protège contre toute nouvelle infection.

Cependant, il faut se rappeler que le traitement classique avec l'adulticide demeure le traitement à préférer, idéalement, si on veut combattre une apparition éventuelle de résistance. Ceci devient quasiment obligatoire pour les 10 à 20% des chiens traités de cette façon et chez qui les microfilaries ne disparaissent pas complètement.

**3.2.1 La mort lente des parasites adultes (slow-kill).** S'il n'y a pas urgence à détruire les parasites adultes comme c'est le cas en présence de signes cliniques significatifs, l'utilisation de ces lactones pour une période de 3 à 6 mois entraîne des effets bénéfiques chez l'animal :

1. Protège l'animal contre toute nouvelle infection ;
2. Permet de détruire les L<sub>1</sub> circulant dans le sang, en partie ou en totalité ;
3. Permet de diminuer le volume des organes reproducteurs des adultes, principalement des femelles, diminuant ainsi le risque d'embolies suite au traitement adulticide ;
4. En zone fortement enzootique, cette période d'attente pré-adulticide permettra aux jeunes vers de se développer et de devenir plus sensibles au traitement adulticide.
5. À considérer si la restriction d'exercice stricte exigée d'une durée d'un à deux mois lors du traitement par mort rapide pose trop d'inconvénients. À noter toutefois, qu'une certaine restriction d'exercice est souhaitable pour tout animal hébergeant des vers adultes.
6. Peut diminuer la durée de vie des vers adultes.

**3.2.1.1 Protocoles suggérés :** Deux options peuvent être envisagées. Selon l'abondance des microfilaires dans le sang, on choisit d'administrer le médicament aux deux ou aux quatre semaines. Par exemple, en présence de quelques dizaines de microfilaires dans le sang, le risque qu'un maringouin prélève une L<sub>1</sub> dans une goutte de sang (environ 1/30<sup>e</sup> de millilitre) ne justifie pas de raccourcir l'intervalle entre les traitements mensuels. Par contre, la présence de quelques centaines de microfilaires peut nous inciter à diminuer l'intervalle à 1 ou 2 semaines, le temps de deux à quatre traitements, et un monitoring de la microfilarémie nous permettra d'ajuster notre protocole aux conditions existantes. La disparition normale des L<sub>1</sub> se fait en escalier et devient totale après 5 à 9 mois. Ce traitement dirigé contre les L<sub>1</sub> doit être débuté sans tarder, en saison des moustiques, pour limiter la transmission de l'infection.

Chez 10 à 20% des chiens microfilarémiques, traités mensuellement par les médicaments usuels sans adulticide, les microfilaires ne disparaissent pas toutes. D'autre part, des récurrences ont été observées chez des chiens ayant été rendus amicrofilarémiques par 6 mois de traitements mensuels avec de la milbémécine (Bowman et Mannella, 2011). On peut raisonnablement supposer que ce phénomène se produit également avec les autres lactones macrocycliques. Les spécialistes craignent alors que ces L<sub>1</sub> exposées longuement aux lactones macrocycliques développent de la résistance. Il devient donc très important de vérifier la présence ou l'absence de microfilaires chez ces chiens sur une base régulière et leur persistance devient alors une indication majeure pour traiter ces animaux avec un adulticide.

Plusieurs expériences ont montré un effet larvicide (L<sub>1</sub>) rapide (90% en une semaine) de l'ivermectine, administrée à une dose entre 0,05 et 0,2 mg/kg, lorsque combinée avec le traitement adulticide (Bowman et Mannella, 2011 ; Geary et al., 2011). Augmenter la dose du médicament utilisé (0,05 ou 0,2 ou 0,25 mg/kg d'ivermectine par exemple), accélère la disparition des microfilaires, mais pas chez tous les animaux, ce qui ne justifie donc pas cet usage (Bowman et Mannella, 2011). Il est possible que l'effet du système immunitaire soit important pour expliquer l'action des lactones macrocycliques (Geary et coll., 2011) et cette hypothèse semble être renforcée par les résultats d'une recherche récente (Vatta et coll., 2014). Leur effet sur la motilité semble être remis en question (Bowman et Mannella, 2011 ; Vatta et coll., 2014).

**3.2.1.2 Le choix du médicament :** L'effet des lactones macrocycliques sur les microfilaires en circulation dans le sang (L<sub>1</sub>) est présent mais mal connu (Bowman et Mannella, 2011), et variable selon la molécule considérée. Aucun essai clinique n'a visé la détermination de leur efficacité contre les microfilaires. De réputation, la milbémécine serait la substance présentant la plus forte efficacité. Seule la moxidectine à application topique détient une homologation pour détruire les microfilaires.

**3.2.1.3 Effets secondaires indésirables :** Ces produits n'ont pas été mis sur le marché avec une indication d'efficacité contre les L<sub>1</sub>. Ainsi, il est même mentionné, sur l'étiquette de la sélamectine et de la moxidectine (Proheart), que « le produit n'a aucune efficacité contre les microfilaries sanguines, quoique leur nombre diminue après le traitement ». L'étiquette des autres produits contient une mise en garde contre des effets secondaires indésirables suite à leur utilisation chez un chien microfilarémique. Ces effets varient et comprennent de la diarrhée plus ou moins prononcée, des vomissements, des difficultés respiratoires, de l'hypersalivation et de la léthargie, des effets caractéristiques d'une réaction de choc et associés au relâchement de protéines par les microfilaries mortes provoquant ainsi une réaction d'hypersensibilité. L'administration concomitante de médicaments antihistaminiques ou de glucocorticoïdes aide à la prévention de ces effets. Le nombre de microfilaries présentes est parfois mentionné, en ce sens que les réactions ont été observées chez des chiens présentant une forte microfilarémie. Ces effets, observés de façon occasionnelle, sont qualifiés de peu marqués à graves (Bowman et Mannella, 2011).

En pratique, ces effets secondaires indésirables ont été observés même chez des animaux avec une microfilarémie aussi faible que 200 microfilaries par millilitre de sang. Un chien a même développé une certaine léthargie qui a duré 48 heures après avoir été traité avec de l'ivermectine à la dose de 0,25 mg/kg ; le nombre de microfilaries dans le sang n'atteignait que 156 (Bowman et Mannella, 2011). Pour ces raisons, il est mentionné sur l'étiquette que ces produits doivent être utilisés, chez les chiens microfilarémiques, sous la supervision d'un vétérinaire.

En présence de microfilaries, il est impératif de placer l'animal traité sous supervision pour les 8 à 10 heures qui suivent le traitement, lors de la première administration. Si aucun effet secondaire indésirable ne se manifeste, alors, les administrations subséquentes peuvent se faire à la maison sans crainte. Il devient également prudent de toujours débiter cette étape avec une lactone peu efficace pour le premier traitement, quitte à changer dès le deuxième pour accélérer la disparition des L<sub>1</sub>.

**3.2.1.4 Intervenir lors d'effets secondaires indésirables :** Ces effets apparaissent normalement dans les 8 heures qui suivent le traitement et il serait prudent de garder l'animal sous observation pour au moins la durée de cette période si ce n'est une douzaine d'heures. Comme ces effets seraient en partie dus à une réaction de type hypersensibilité, l'administration de corticostéroïdes est indiquée. Le traitement symptomatique s'impose également, en présence de difficultés respiratoires en particulier (administration d'oxygène).

**3.2.1.5 Commentaires :** Cette approche de traitement de chiens microfilarémiques est maintenant déconseillée par les organismes officiels sous prétexte qu'elle pourrait favoriser l'apparition de résistance. L'animal traité mensuellement et chez

qui on observe encore des microfilaries sanguines, quelque soit la raison, sert de réservoir pour les maringouins de larves non ou peu affectées par les lactones macrocycliques. Ceci pourrait conduire à l'apparition locale de populations de *Dirofilaria* résistantes. Encore une fois, on ne connaît pas encore l'ampleur de la résistance, ni l'effet de traitements répétés sur des parasites issus souvent de mêmes parents et donc assez semblables génétiquement. Il m'apparaît difficile de recommander l'application de traitements aussi agressifs dans nos régions, mais la prudence commande quand même un suivi attentif chez nos animaux infectés.

<b>Protocole de traitement (mort lente des parasites)</b>		
<i>Temps</i>	<i>Traitement</i>	<i>Test</i>
Jr 0	microfilaricide*	
Jr 0 à 30	Doxycycline 10 mg/kg BID	
Jr 15	**	
Jr 30	microfilaricide	
Jr 45	**	
Jr 60	microfilaricide	
Mois 3	microfilaricide	Difil
Mois 4	microfilaricide	
Mois 5	microfilaricide	
Mois 6	microfilaricide	
Mois 7	microfilaricide	
Mois 8	microfilaricide	
Mois 9	microfilaricide	
Mois 10	microfilaricide	
Mois 11	microfilaricide	
Mois 12	microfilaricide	Difil, Ag, RX, ex. clin***
Mois 13	microfilaricide	
Mois 14	microfilaricide	
Mois 15	microfilaricide	
Mois 16	microfilaricide	
Mois 17	microfilaricide	
Mois 18	microfilaricide	
Mois 19	microfilaricide	
Mois 20	microfilaricide	
Mois 21	microfilaricide	
Mois 22	microfilaricide	
Mois 23	microfilaricide	
Mois 24	microfilaricide	Difil, Ag, RX, ex. clin.

\* = Garder l'animal sous observation pour une période de 8 à 12 heures, lors de la première administration du médicament seulement. L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire diminue le risque de réaction anaphylactique. L'administration concomitante de doxycycline pendant le premier mois pourrait diminuer les atteintes rénales causées par la mort d'un grand nombre de microfilaries (Morchon et coll., 2011).

\*\* = en présence de plus de 30 microfilaries/ml de sang, répéter le traitement après deux semaines.

\*\*\* = en présence de microfilaries, envisager le recours au traitement adulticide.

NB : Si on arrête le traitement mensuel après 6 mois, soit à la fin de la saison des vers du cœur, il est possible que les femelles aient récupéré leur fertilité. Il est donc conseillé de continuer le traitement (Bowman et Mannella, 2011). Après le mois 24, on continue avec les traitements mensuels à l'année longue ou on réduit le protocole à 6 traitements mensuels saisonniers, selon le cas.

### **3.2.2 Mort rapide des parasites adultes.**

**3.2.2.1 Protocoles suggérés :** Le seul médicament disponible est la mélarsomine (Immiticide), que l'on administre à la dose de 2,5 mg/kg im, dans les muscles lombaires. Pour les animaux de la première et la deuxième classe (classement selon les signes cliniques), administrer une première dose puis une seconde 24 heures plus tard (voir l'étiquette accompagnant le médicament). L'efficacité normalement attendue est de 90%. Pour les animaux de la troisième classe, administrer, après avoir stabilisé la condition de l'animal, une première dose puis une deuxième un mois plus tard suivie d'une troisième 24 heures après la deuxième.

Par prudence, le protocole de trois doses de mélarsomine semble le plus efficace (98%) (efficacité de seulement 83% quand estimée par nécropsie selon la compilation faite par Rohrbach et Patton en 2013), le plus sécuritaire et le seul maintenant recommandé (Current canine guidelines, 2014). Une première dose est administrée, suivie, un mois plus tard, de deux doses espacées de 24 heures. Ce médicament ne peut détruire les parasites âgés de moins de 4 mois et il devient utile de placer ces animaux sur 3 à 6 mois de traitements préventifs avant de procéder au traitement adulticide afin de permettre la maturation des vers de cette catégorie d'âge.

#### **3.2.2.2 Les compléments au traitement**

**Repos :** Il importe grandement de restreindre l'exercice pour une période d'un mois suivant le traitement adulticide. Pour y arriver, il faut maintenir l'animal en cage et le faire marcher en laisse seulement. Avec le traitement de trois doses, cette période est allongée à deux mois. S'il s'avère difficile voire impossible de restreindre l'exercice, il serait prudent d'envisager plutôt le protocole de mort lente des parasites.

**Vérification de l'efficacité du traitement adulticide :** Un test sérologique est effectué 4 mois après le traitement et comparé à celui obtenu avant le traitement. L'efficacité du protocole à deux doses a été établie à 90% et celle à trois doses, à 98% (possiblement seulement 83%, selon le relevé de Rohrbach et Patton, 2013). Cette faible efficacité pourrait être due à la présence de filaires âgés de moins de 4 mois au moment du traitement.

**La doxycycline.** L'utilisation de la doxycycline vise à diminuer le nombre de *Wolbachia pipientis*, la bactérie commensale trouvée dans tous les stades de

développement du parasite. Plusieurs effets de son élimination ont été signalés dont la mort des L<sub>3</sub> et L<sub>4</sub> en infection expérimentale, la diminution graduelle de la microfilarémie sur une période de deux mois chez des animaux infectés avec des vers adultes, un certain effet adulticide à long terme, et un effet préventif contre la réaction inflammatoire rénale et pulmonaire en réaction à une protéine de surface (Bowman, 2011 ; Morchon et coll., 2011). L'antibiotique est administré à la dose de 10 mg/kg deux fois par jour pendant quatre semaines et l'effet antibactérien se fait sentir pour une période de 12 mois. Logiquement, il devrait être administré avant l'adulticide de façon à ce que les vers qui meurent en soient exempts, autant que possible. Toutefois, l'utilisation de cet antibiotique seul ne peut tuer le ver adulte, la dépendance à la bactérie commensale n'étant pas complète (Bowman et Mannella, 2011).

L'antibiothérapie, chez un animal porteur de L<sub>1</sub> résistantes aux lactones macrocycliques n'empêcherait pas l'infection de moustiques ni la transmission éventuelle à un autre animal, mais les L<sub>3</sub> transmises ne pourraient se développer, empêchant ainsi une telle infection de se répandre (Bowman et Manella, 2011) ; le traitement est à répéter aux 3-4 mois. L'antibiothérapie pourrait amoindrir les conséquences de l'adulticide, si on pourrait enlever ces bactéries responsables de lésions à divers organes. L'effet microfilaricide de l'antibiotique serait plus fort lorsque son administration est combinée à celle de l'ivermectine (Bowman et Mannella, 2011).

Un inconvénient majeur à cette approche est identifié dans les régions enzootiques pour *Ehrlichia* et *Borrelia*. Il est possible que des animaux infectés par le passé restent porteurs de ces bactéries ; soumettre ces animaux à une antibiothérapie prolongée pourrait provoquer l'apparition de souches résistantes à la doxycycline, avec des conséquences préoccupantes. Il a également été signalé que des formes latentes de *Wolbachia* peuvent survivre au traitement antibiotique (Kozek, 2005).

Cependant, il semble que les résultats des études préliminaires soient inconstants. Le parasite ne serait pas totalement dépendant des *Wolbachia* pour être tué par une simple antibiothérapie (Bowman et Manella, 2011). L'état actuel des connaissances, en particulier sur l'abondance des cas de résistance, ne permet pas de recommandation ferme sous cet aspect. Toutefois, son utilisation pourrait être considérée dans les cas où l'adulticide est refusé. L'ajout de l'antibiotique à une lactone macrocyclique (ivermectine ou autre) accentuerait l'effet adulticide.

**3.2.2.3 Effets secondaires indésirables :** Quand les vers meurent, ils se décomposent et se brisent en fragments qui se logent dans les petites artères pulmonaires distales et les capillaires, y causant l'agrégation de plaquettes, de l'inflammation et une certaine obstruction à la circulation sanguine. Les **thromboembolies** pulmonaires ainsi formées, se manifestant par de la fièvre, de la toux, de l'hémoptysie, se développent entre 7 et 10 jours après le traitement, et occasionnellement jusqu'à

quatre semaines. Pour éviter des conséquences encore plus graves, il importe de **restreindre l'exercice** durant toute cette période (4 semaines). Si on a des raisons de croire que la charge parasitaire est élevée, l'administration de glucocorticoïdes peut aider à réduire les signes cliniques associés aux thromboembolies (**prednisone** à 0,5 mg/kg BID pour la première semaine, puis 0,5 mg/kg SID pour la deuxième semaine et enfin, 0,5 mg/kg aux 48 heures pendant une à deux semaines supplémentaires).

<b>Protocole de traitement (mort rapide des parasites)</b>			
Pour les 6 premiers mois, appliquer le protocole de mort lente des parasites			
<i>Temps</i>	<i>Traitement</i>	<i>Test</i>	<i>Complément</i>
Jr 1	Mélarsomine, prednisone, LM*		Repos en cage
Jr 1-30	Doxycycline**		Repos en cage
Jr 30	LM, mélarsomine, prednisone		Repos en cage
Jr 31	Mélarsomine		Repos en cage
Jr 31-J60			Repos en cage
Jr 60	LM (au besoin)		
Mois 6		Ag	

\* = Lactone macrocyclique au choix (ivermectine, milbemycline, moxidectine, sélamectine).

\*\* = Si elle n'a pas déjà été administrée dans le protocole de mort lente suggéré avant le protocole de mort rapide.

Doses : **Mélarsomine** = 2,5 mg/kg IM

**Prednisone** = 0,5 mg/kg BID (sem 1), 0,5 mg/kg SID (sem 2), 0,5 mg/kg aux 2 jours (sem 3 et 4).

**Doxycycline** = 10 mg/kg BID.

## CHAPITRE 4. LA RÉSISTANCE

**4.1 La résistance, à combattre ou à craindre ?** Une préoccupation majeure émerge lentement dans le monde de la dirofilariose, la résistance du parasite aux médicaments utilisés. Elle est alimentée par le nombre de cas d'échecs de traitement préventif, lequel est en augmentation spectaculaire depuis 1998 (Hampshire, 2005; Rorhbach et coll., 2011). Un échec du traitement est défini par l'infection d'un chien traité, tout simplement. Les raisons pour expliquer cet événement sont multiples et parfois même difficiles à établir (une ou plusieurs administrations manquées, dose inappropriée, date du traitement/protocole non respecté, vomissement, manque d'absorption du médicament, réponse métabolique inappropriée, réponse immunitaire inappropriée, isolat peu sensible). Un échec de traitement peut aussi être mis en lumière par un faux résultat à un test antigénique.

Ces cas ont été signalés partout aux États-Unis, mais plus souvent en provenance des régions où l'infection est plus répandue, surtout celles couvrant le delta du Mississippi. Cette résistance est d'autant plus probable que nous n'utilisons qu'un seul groupe de médicaments préventifs, les lactones macrocycliques, et que des millions de chiens sont ainsi traités à chaque année, mensuellement (plus de 23 millions aux États-Unis). Devant cette situation, le Centre de médecine vétérinaire du FDA, aux États-Unis a resserré ses règles pour l'homologation des médicaments d'une part, et des groupes de chercheurs ont commencé à tester cette hypothèse de résistance d'autre part.

Ainsi, deux études ont montré une baisse d'efficacité des médicaments à protéger les animaux contre une infection expérimentale avec deux isolats particuliers (Blagburn et coll., 2010; Snyder et coll., 2011). Ce fut le cas pour l'ivermectine, la milbemycine et la selamectine, mais pas pour le moxidectine. Dans un des essais, un seul ver a été trouvé chez deux chiens appartenant chacun à un groupe de 14 chiens infectés naturellement et traités avec de l'ivermectine ou de la milbemycine. Dans l'autre essai, l'efficacité de l'ivermectine, de la milbemycine et de la selamectine a été évaluée à 95% et plusieurs chiens traités hébergeaient, après traitement, des vers mâles et des vers femelles, ce qui aurait pu éventuellement donner lieu à des infections fertiles et à des animaux servant de réservoir. Ces expériences, faites avec la souche MP3, ont montré que si on doublait la dose infectante, on retrouvait 20 fois plus de vers, ce qui génère l'hypothèse selon laquelle la dose infectante pourrait avoir un rôle à jouer dans l'apparition des échecs de traitement (AHS, 2014).

Devant cet état de fait, les autorités gouvernementales ont modifié les règles d'homologation (Hampshire, 2005). Selon les anciens protocoles, les animaux étaient classés dans une catégorie de poids et recevaient entre la dose minimale et la double dose du produit, selon les cas, tel que suggéré sur l'étiquette des produits destinés à la clientèle. L'efficacité d'une seule administration du médicament à tester 30 jours post-infection et déterminée par la nécropsie, devait être de 100%. Pour mieux discerner l'émergence de résistance ou le manque d'efficacité, il a été proposé



récemment, par les responsables du FDA, de traiter les animaux, lors des essais cliniques, avec la dose comprise entre la dose minimale et une dose augmentée d'au plus de 50% (Snyder et coll., 2010). Traiter avec une dose double ou presque pourrait contribuer à masquer la démonstration de manque d'efficacité du médicament à protéger les animaux à la dose simple. En plus, ce médicament doit maintenant être testé sur deux souches différentes récemment isolées, dans le cadre de deux essais différents. Comme aucun produit disponible présentement ne peut garantir une efficacité à 100%, ces règles auraient besoin d'une nouvelle révision visant en particulier, l'efficacité et la dose infectante. Le taux d'échec varie probablement avec le type de molécule, la dose et la formulation du produit.

Certains facteurs peuvent favoriser l'apparition de résistance. Deux études viennent d'être publiées par un groupe de chercheur de l'Institut de parasitologie de l'Université McGill (Bourguinat et coll., 2011 a; b). Elles montrent une certaine hétérogénéité génétique chez le parasite et en particulier pour le gène codant pour les glycoprotéines P de transport, des substances impliquées dans le métabolisme de l'ivermectine et pouvant servir de marqueurs de résistance, éventuellement. Toutefois, l'absence de ce gène chez l'isolat « moins susceptible aux lactones macrocycliques » MP3 et sa présence chez l'isolat MRV, ainsi que les résultats d'inhibition de migration larvaire, aussi utilisés pour dépister la résistance, ne semblent pas concorder. Cette hétérogénéité est presque un pré-requis à l'apparition de la résistance dans une population de parasites. Un autre facteur qui favorise l'apparition de résistance est l'utilisation exclusive et à grande échelle de médicaments présentant le même mode d'action, ce qui est notre cas présentement avec les lactones macrocycliques. On ignore donc, présentement, la fréquence du ou des gènes responsables dans la population, ni leur caractère de dominance ou de récessivité.

Par contre, d'autres facteurs semblent plutôt protéger contre l'apparition de résistance. Le temps de génération du parasite est particulièrement long, avec un temps de maturation de deux semaines environ chez le maringouin, et une période de prépatence moyenne de 190 jours chez le chien. Si on ajoute la très courte période où l'infection est possible, sous notre climat, on évalue alors la durée d'une génération à probablement une année. Dans ce contexte, les effets de la sélection par le médicament ne se feront sentir que très lentement. Un autre facteur qui défavorise l'apparition de résistance est le fait que ce ne sont pas tous les animaux infectés qui sont soumis à la pression de sélection. Au départ, moins de 50% des chiens reçoivent un médicament prévenant l'infection (Rohrbach et Patton, 2013). Les chiens infectés non traités sont nombreux, si ce n'est la majorité, et c'est aussi le cas pour les canidés sauvages. Ceci constitue donc un excellent « refuge » pour *Dirofilaria*, une population parasitaire sur laquelle le facteur de sélection, le médicament, ne peut jouer. Les parasites issus du « refuge » pourront se reproduire éventuellement avec les parasites sélectionnés par le médicament, et produire une descendance résistante ou non (« diluer » la population résistante), selon les gènes impliqués dans la résistance. La probabilité de l'apparition de résistance pour

*Dirofilaria* dans ce contexte est difficile à prévoir, mais est certainement très faible sous nos climats.

Bourguinat et ses collaborateurs (2011) ont rapporté le cas d'un animal provenant de Louisiane et traité au Canada, chez qui de nombreux traitements avec des lactones macrocycliques n'ont pu faire disparaître les microfilaries du sang. Leur conclusion de résistance chez cet animal semble un peu prématurée. Deux traitements adulticides ont été administrés à l'animal, et les résultats négatifs des tests sérologiques effectués par la suite semble montrer l'efficacité des traitements, mais il est bien connu que la sensibilité de ces tests devient très faible en présence d'une à trois femelles et que l'efficacité de la mélarsomine dépasse à peine 80% (Rohrbach et Patton, 2013). Par ailleurs, le chien de cette étude pesait 31 kg, ce qui a pu avoir un effet important de dilution des substances excrétées par les femelles, rendant le test sérologique encore moins performant. Enfin, l'augmentation spectaculaire (100 à 6 000) du nombre de microfilaries après traitement adulticide s'explique difficilement par une microfilarémie saisonnière, mais plus par la persistance de vers adultes.

Ensuite, la présence continue de microfilaries observée chez cet animal, malgré les nombreux traitements avec des lactones macrocycliques n'est pas une nouvelle observation. Normalement, les larves disparaissent du sang graduellement sur une période de 6 à 9 mois, chez 80 à 90% des cas. Elles persistent chez un faible pourcentage d'animaux et cette persistance a été observée chez des cas autochtones et depuis plusieurs années. Rappelons que nous sommes dans une région où cette résistance a peu de risque de se produire, indépendamment du cas rapporté dans cette étude. Le mode d'action des lactones macrocycliques sur les L<sub>1</sub> est mal connu, de même que leur durée de survie dans l'animal. Le système immunitaire y a un rôle certainement important à jouer dans la durée de la survie, quand on sait que certains animaux détruisent les microfilaries dès leur sortie de la femelle, avant que celles-ci ne quittent les poumons. Par ailleurs, le marqueur génétique présenté en appui à leur conclusion était absent d'une proportion de la population « résistante » (Geary et al., 2011).

Des études récentes présentées dans le cadre du congrès de l'AAVP ont montré la présence d'isolats résistants à toutes les lactones macrocycliques (Kaminsky et al., 2013). On admet généralement que la résistance existe dans certaines régions, mais sa prévalence, sa contagiosité, ses facteurs contribuant ne sont pas compris ou demeurent l'objet de controverses. Il reste à démontrer s'il s'agit de souches sélectionnées par l'utilisation de lactones macrocycliques ou s'il s'agit de variants présents naturellement dans les populations-hôtes.

Une des pires conséquences de l'apparition de résistance se verrait dans la population en général, par un désintéressement important des gens envers le traitement contre cette infection, avec des conséquences majeures sur l'épidémie. Il importe donc grandement de suivre l'évolution de cette situation de près et de

s'assurer de faire de la prévention et du traitement de la façon la plus adéquate possible.

Les facteurs de sélection pour la résistance ont été l'objet d'hypothèses. L'AHS (2014) signale l'utilisation de médicaments non-homologués comme facteur principal, malgré que cette utilisation soit marginale. Le protocole de traitement par mort lente a également été pointé du doigt, même si probablement peu de chiens ont ainsi été traités. Selon les données publiées par Rorhbach et Patton (2013), environ 500 000 chiens ont dû être traités contre 23 millions qui recevaient le médicament préventif. On ne connaît pas la proportion de chiens traités par le protocole de mort lente, mais il reste un nombre restreints de chiens infectés et ainsi traités. Comme le médicament n'empêche pas l'infection, de nombreux chiens s'infectent et reçoivent à tous les mois le médicament qui va tuer ces vers. La concentration du médicament diminue durant l'intervalle de 30 jours, de façon graduelle, et certains vers infectent les animaux au moment où le produit à dose diminuée va exercer son effet sélectif. Cette sélection s'exerce tous les mois de la saison de transmission, douze mois par année pour les régions du delta du Mississipi. Cette pression d'infection est beaucoup plus fréquente et importante que celle exercée par le protocole de mort lente ou par une formulation non homologuée de lactone macrocyclique.

Si cette hypothèse s'avérait juste et être à l'origine de la sélection d'individus résistants, même l'adhésion stricte aux protocoles de traitement ne nous apporte aucune garantie de protection. La seule solution demeure le monitoring. Toutefois, la brièveté de notre saison de transmission ainsi que la faible pression d'infection peuvent nous procurer une certaine assurance que la résistance n'est pas prête d'apparaître chez nos chiens canadiens.

**4.2 Les cas d'échecs des traitements administrés en prévention.** Les rapports d'échec à la prévention de la dirofilariose méritent également quelques commentaires. Le diéthylcarbamazine a été lancé sur le marché en 1977 et l'ivermectine en 1987. Les premières plaintes de manque d'efficacité sont apparues en 1998 pour atteindre environ 1000 annuellement dès l'an 2002. Toutefois, un règlement a été mis en force au printemps 2003 demandant aux compagnies pharmaceutiques de rapporter ces événements au Centre de médecine vétérinaire du FDA dans les 15 jours ouvrables après qu'ils en aient été informés, par des clients ou par des médecins vétérinaires. Ces mécanismes mis en place s'avèrent essentiels pour exercer un certain monitoring sur des produits testés, au départ, sur un faible nombre d'animaux. Des variations dans le nombre de rapports ont été signalées et pourraient s'expliquer par des variations d'incidence parasitaire, des diminutions de la fréquence des tests de dépistage, et dans les variations du marché en nombre de doses utilisées pour chaque produit. Dans le contexte d'une éventuelle émergence de résistance, il s'avère important pour les praticiens, d'observer un programme de dépistage de ces cas plus conservateur, surtout dans les régions de forte enzootie, et d'investiguer correctement et de rapporter les cas de manque d'efficacité.

Rappelons toutefois, que le taux de manque d'efficacité peut être évalué à environ 10% des cas totaux de chiens infectés, soit 5 000 cas d'échecs pour 250 000 à 500 000 chiens infectés par année aux États-Unis (Enquête du groupe de cliniques Banting, 2005; Cummings, 2002; Enquête de Merial, 2005). Les enquêtes postales effectuées au Canada par les années passées ont montré, et depuis 1990, un taux semblable de chiens trouvés infectés malgré les traitements médicamenteux (10,4% des chiens infectés). Il n'y a pas eu, au Canada, de laps de temps écoulé entre la mise en marché et l'apparition de ces plaintes, comme le laisse croire la situation américaine (mise en marché en 1987, apparition des premiers cas en 1998). En effet, un certain laps de temps est souvent observé entre la mise en marché d'un produit et l'apparition, une dizaine d'années plus tard, des premiers rapports de résistance. Le nombre de cas d'échecs notés dans ces enquêtes postales canadiennes a reflété surtout l'utilisation des médicaments (en proportion avec le nombre de chiens traités).

Il faut aussi se demander si les tests effectués lors d'essais cliniques en support des demandes d'homologation et effectués sur un faible nombre d'animaux n'auraient pas été capables de montrer ces manques d'efficacité, ou si les échecs de traitement rapportés ne seraient pas dû en très grande majorité à des manques d'observance de toutes sortes dans les programmes de dépistage et de traitement? Notons que le FDA rapporte, en 2005, quelques 1275 cas de chiens où il est possible que le médicament ait mal protégé des animaux contre l'infection avec le ver du cœur. Ce nombre ne représente que 22% de tous les signalements de manque d'efficacité, les autres ayant été attribués à un manque d'observance du protocole de prévention. La concentration des cas d'échec dans les régions fortement enzootiques peut tout simplement refléter le nombre d'utilisateurs, normalement plus élevé dans ces zones. Les données disponibles pour chacun de ces cas ne permettent pas toujours d'obtenir le degré de certitude désiré pour trancher dans un sens ou dans l'autre.

**4.3 Pourquoi certains animaux traités s'infectent-ils ?** La plupart des produits utilisés peuvent détruire des L<sub>3</sub> âgées de 45 jours au moment du traitement. On dit par contre, que l'efficacité des médicaments préventifs diminue après 30 jours et de façon imprévisible (AHS, 2014). La mue en jeune adulte peut aussi survenir dès le 52<sup>e</sup> jour post-infection et coïncide avec une baisse de la sensibilité aux médicaments. Pour avoir le même effet sur les larves de 60 jours, il faudrait au moins deux administrations mensuelles consécutives, tel que démontré avec l'ivermectine, et peut-être trois dans certains cas (MP3). Si un client déclare avoir omis un ou plusieurs traitements, les conséquences sont beaucoup plus importantes pour un ou des oublis tardifs en saison. Idéalement, les traitements du mois d'août et de septembre sont importants, mais ceux d'octobre et de novembre deviennent très importants pour un oubli du traitement de septembre. Trouver la véritable raison d'un échec de traitement peut s'avérer très difficile. Les enquêtes effectuées pour trouver la raison du manque d'efficacité d'un traitement ont quand même leurs limites. Elles font appel à la bonne volonté des gens qui, parfois, peuvent se sentir interpellés, ou même pris en

faute, ainsi qu'à leur mémoire ou leur sens de l'observation, pas toujours à la hauteur de la situation.

En conclusion, il est impossible présentement de conclure à l'émergence de résistance à grande échelle, mais ces observations et ces réflexions montrent que le risque est quand même présent, surtout que de la résistance a été caractérisée chez certaines souches de laboratoire isolées récemment. Il serait peu sage de ne pas en tenir compte et de ne pas agir comme si elle était déjà en train de se manifester. Des mesures s'imposent, en particulier en ce qui a trait au dépistage, au traitement et au suivi des animaux traités.

La première mesure à implanter est d'aider nos clients dans l'observance des protocoles de traitement. Cette problématique constitue et de loin, la cause majeure des échecs de traitement. La publication de Rorhbach et ses collaborateurs (2011) après de membres d'un club canin de chasse du Tennessee, en pleine zone enzootique, a montré toute l'éducation qu'il reste à faire auprès de la population en général, surtout que les gens sondés étaient probablement très au fait de cette infection.

**4.4 Lutter contre la résistance :** Les spécialistes font également de nouvelles recommandations quant au dépistage. L'accent est mis de plus en plus sur l'utilisation des tests de concentration des microfilaires pour tester les animaux, en complément aux tests sérologiques. La sensibilité de ces derniers semble beaucoup plus faible qu'on nous ne l'a laissé croire. Il en ressort que, dans un contexte de faible enzootie ou dans un contexte d'émergence de résistance où les parasites résistants seront peu nombreux dans un même animal (donc rarement détectés par les tests sérologiques mais produisant des microfilaires résistantes), les tests de concentration de microfilaires ont une plus grande utilité sinon deviennent essentiels. Les tests doivent être utilisés également à des moments choisis de façon à respecter la durée de la période de prépatence, surtout là où la saison de transmission couvre une forte proportion de l'année.

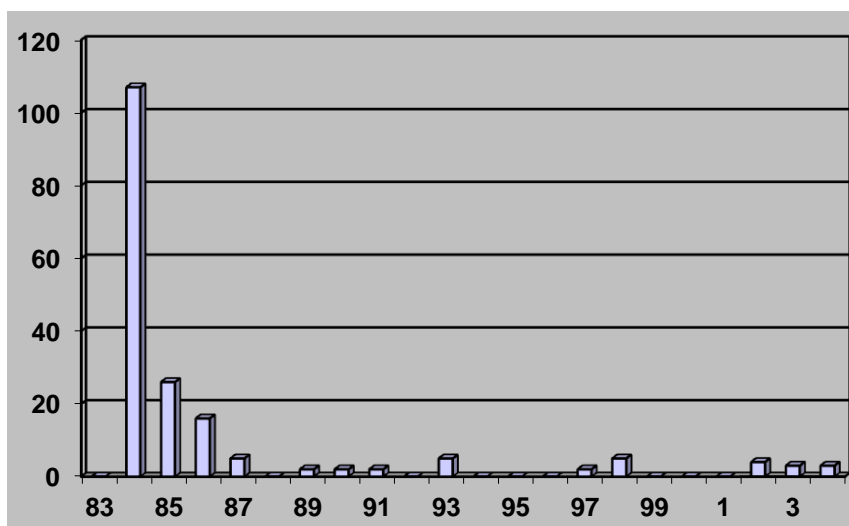
Les recommandations face aux traitements des infections subissent des changements majeurs. La justification première de ces changements serait que le traitement des infections avec faible charge parasitaire et asymptomatique (catégorie 1) par l'administration de lactones macrocycliques seulement serait le principal mécanisme de sélection de résistance (McCall, 2005). Cette approche serait à bannir et il faudrait maintenant s'assurer que le traitement adulticide soit administré à tous les animaux infectés et jusqu'à ce que son efficacité soit complète. Pour plusieurs raisons déjà mentionnées, cette approche se doit d'être plus nuancée et adaptées aux différentes situations. Le traitement dit « de mort lente » demeure une alternative valable, à condition d'incorporer un suivi adéquat.

## CONCLUSION

**Devons-nous continuer à fournir autant d'efforts ?** Trois informations nous permettent de donner une opinion sur le sujet. Premièrement, une étude effectuée il y a une quinzaine d'années chez 77 coyotes de la région immédiate de St-Hyacinthe, a montré que l'infection est bien établie dans cette population avec 7 animaux infectés. La démonstration de deux animaux porteurs de plus de 50 vers chacun appuie la réputation du coyote comme étant un hôte définitif important dans la transmission de cette infection.

La deuxième information nous est apparue au cours des nombreuses enquêtes postales effectuées par le passé auprès des établissements vétérinaires. Dans la région de Hudson-St-Lazare, le point central du début de l'épidémie débutant en 1984, l'infection n'a jamais pu être éradiquée et un certain nombre de cas sont identifiés régulièrement, nous amenant à conclure qu'il est impossible d'éliminer cette infection d'une région.

La troisième information nous vient des cas signalés à chaque année et pour lesquels des vétérinaires demandent souvent de l'information. Leur nombre est resté constant avec les années. Pour toutes ces raisons, il est possible d'affirmer que le nombre de cas, d'une année à l'autre, demeure relativement stable, autour d'une cinquantaine par année.



**Tableau 4. Nombre de cas signalés dans la région de Hudson-St-Lazare, selon les données de l'enquête postale annuelle.**

## QUELQUES OBSERVATIONS SUR LA DIROFILARIOSE FÉLINE

Le chat résiste généralement assez bien à cette infection, principalement du fait qu'il est un hôte anormal pour ce parasite. Le pourcentage de vers administrés expérimentalement chez l'animal et qui atteint le stade adulte est de 60% chez le chien et de 3 à 10% seulement chez le chat. Toutefois, un fort pourcentage de ces vers se développent en L<sub>3</sub> et L<sub>4</sub> chez le chat puis migrent aux artères pulmonaires pour y être détruites, provoquant des réactions inflammatoires importantes et l'apparition de signes cliniques. Les parasites qui atteignent le stade adulte n'y vivraient que deux à trois ans seulement (5 à 7 chez le chien).

Le chat s'infecte par des espèces de maringouins se nourrissant indifféremment chez le chien et le chat. L'infection canine est ainsi transmise au chat. Ces espèces de maringouins se trouvent surtout en milieu urbain. Au Québec, les infections canines se voient très fréquemment en milieu plutôt rural, probablement à cause de l'implication du coyote comme réservoir d'infection. Ceci peut expliquer la rareté de l'infection féline dans nos régions.

Les signes cliniques se manifestent à deux périodes du développement du parasite : lorsqu'il arrive aux artères pulmonaires et lorsque les adultes meurent. Ceux-ci peuvent être suffisamment marqués pour mettre la vie de l'hôte en danger. Trois à quatre mois après l'infection, l'arrivée des parasites dans les artères pulmonaires se manifeste par une réponse inflammatoire aigüe des vaisseaux sanguins et du parenchyme pulmonaire, laquelle tue la majorité des parasites. Ces signes cliniques ressemblent à de l'asthme ou à une bronchite allergique. Ce syndrome a été nommé, en anglais, heartworm-associated respiratory disease (HARD). Ces signes cliniques disparaissent à mesure que le ou les vers deviennent adultes, probablement parce que ces vers provoquent une certaine immunosuppression (Current feline guidelines, 2011). La deuxième phase survient au moment où les parasites adultes meurent provoquant une réaction inflammatoire pulmonaire et des thromboembolies. Un seul ver peut initier une réaction fatale pour l'hôte. La charge parasitaire faible explique les lésions plus localisées et la rareté de l'atteinte cardiaque.

Les signes cliniques, lorsqu'ils se manifestent, ont souvent un caractère transitoire et peuvent affecter le système respiratoire (tachypnée persistante, toux intermittente, effort respiratoire augmenté), circulatoire (murmure systolique), digestif (anorexie, perte de poids, vomissements) ou, à l'occasion, neurologique (ataxie). Une combinaison de n'importe lesquels de ces signes cliniques sont également possibles.

Le diagnostic nous oblige souvent à recourir à plusieurs tests dont la sérologie, la radiographie thoracique et l'échocardiographie, lesquels permettent d'identifier environ la moitié des cas suspects. Les microfilaires apparaissent dans le sang en faible nombre et pour une période de temps très réduite, de l'ordre du mois. Un résultat négatif à quelque test sérologique que ce soit ne permet pas d'exclure

cette infection. La présence d'anticorps signale une infection, passée ou présente, mais la sensibilité du test se situe entre 32 et 89% (Current feline guidelines, 2011). Ces tests seraient plus utiles pour les animaux démontrant des signes cliniques de l'infection.

Les difficultés diagnostiques chez le chat nuisent grandement au dépistage et au diagnostic des cas. Les microfilaires apparaissent dans le sang une semaine plus tard que chez le chien ; elles y sont peu nombreuses et persistent rarement plus d'un mois. Comme la plupart des chats ne sont infectés que par un seul ver, les performances des tests antigéniques diminuent fortement. À la radiographie, une atteinte de l'artère du lobe caudal droit (dilatée, tortueuse) est parfois visible dans une ventro-dorsale thoracique. L'échocardiographie semble plus utile chez le chat que chez le chien ; la longueur du ver en comparaison avec la longueur des artères pulmonaires font qu'on trouve plus volontiers une partie du ver dans les chambres cardiaques où il devient plus facilement visible.

Si les signes cliniques le permettent, il est prudent de ne pas traiter l'animal infecté. Un suivi périodique annuel ou aux 6 mois, avec des tests sérologiques pour détecter la présence d'immunoglobulines et d'antigènes, ainsi qu'une radiographie thoracique peut s'avérer suffisant. En présence de signes cliniques ou de lésions visibles à la radiographie, l'administration de prednisone est suggérée à la dose de 2 mg/kg/j SID pour deux semaines, pour diminuer à 0,5 mg/kg aux deux jours pour 2 autres semaines. L'utilisation de la mélarsomine n'est pas recommandée pour le moment. L'enlèvement chirurgical du ver est même une option à considérer dans certains cas.

Plusieurs médicaments dont l'usage est homologué chez le chat peuvent le protéger contre cette infection (ivermectine, milbemycine, sélamectine, moxidectine). Les chats vivant dans un milieu urbain ou en banlieue, là où les chiens abondent, sont particulièrement à risque de s'infecter s'ils sont exposés aux maringouins (une espèce trouvée fréquemment en ville se nourrit indifféremment chez le chien et chez le chat). En absence de microfilaires sanguines, il devient moins important de tester un animal avant de le placer sous prévention.



## RÉFÉRENCES

- ANDERSON RC. 2001. Filarioid nematodes. In : Parasitic diseases of wild mammals. Samuel WM, Pybus MJ, Kocan AA eds, 2<sup>nd</sup> ed, Iowa State University Press, Ames, pp 342-356.
- BLAGBURN BL, Dillon AR, Arther RG, Butler JM, Newton JC. 2010. Comparative efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the MP3 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. Veterinary Parasitology doi :10.116/j.vetpar.2010.12.049.
- BOURGUINAT C, Keller K, Bhan A, Peregrine A, Geary T, Prichard R. 2011. Macrocytic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. Veterinary Parasitology 181 : 388-392.
- BOURGUINAT C, Keller K, Blagburn B, Schenker R, Geary TG, Prichard RK. 2011a. Correlation between loss of efficacy of macrocytic lactone heartworm anthelmintics and P-glycoprotein genotype. Veterinary Parasitology doi : 10.1016/j.vetpar.2011.01.24.
- BOURGUINAT C, Keller K, Prichard RK, Geary TG. 2011b. Genetic polymorphism in *Dirofilaria immitis*. Veterinary Parasitology doi : 10.1016/j.vetpar.2011.01.023.
- BOWMAN DD. 2011. Introduction to the Alpha-proteobacteria: *Wolbachia* and *Bartonella*, *Rickettsia*, *Brucella*, *Ehrlichia*, and *Anaplasma*. Topics in Companion Animal Medicine 26 (4) : 173-177.
- BOWMAN DD, Mannella C. 2011. Macrocytic lactones and *Dirofilaria immitis* microfilariae. Topics in Companion Animal Medicine 26 (4) : 160-172.
- CUMMINGS J. 2002. Year-round vs. seasonal heartworm preventives. American Heartworm Society Bulletin 29 (2) : 1-2.
- FORTIER S. 1993. La dirofilariose au Québec. Mémoire de maîtrise. Université de Montréal.
- GEARY TG, Bourguinat C, Prichard RK. 2011. Evidence for macrocytic lactone anthelmintic resistance in *Dirofilaria immitis*. Topics in Companion Animal Medicine 26 (4) : 186-192.
- HAMPSHIRE VA. 2005. Evaluation of efficacy of heartworm preventive products at the FDA. Veterinary Parasitology 133 : 191-195.
- KAMINSKY R, Lizundia R, Blagburn B, Bowman DD, Carmichael J, Schenker R, Ep C, Sager h. 2013. Efficacy studies in dogs demonstrate resistance of *Dirofilaria* against ivermectin and other macrocytic lactones. AAVP 58<sup>th</sup> Annual Meeting, Chicago.
- KOZEK WJ. 2005. What is new in the *Wolbachia/Dirofilaria* interaction? Veterinary Parasitology 133 ( 2-3) : 127-132.
- LEDESMA N, Harrington L. 2011. Mosquito vectors of dog heartworm in the United States: Vector status and factors influencing transmission efficiency. Topics in Companion Animal Medicine 26 (4): 178-185.
- LEPAGE D, Bordenstein S. 2013. *Wolbachia*: Can we save lives with a great pandemic? Trends in Parasitology. Doi.org/10.1016/j.pt.2013.06.003.
- MCCALL JW. 2005. The safety-net story about macrocytic lactone heartworm preventives: A review, an update, and recommendations. Veterinary Parasitology 133 : 126-130.
- MCCALL JW, Kramer L, Genchi C, Guerrero J, Dzimianski MT, Supakorndej P, Mansor A, McCall SD, Supakorndej N, Grandi G, Carson B. 2011. The effects of doxycycline on early infections of *Dirofilaria immitis* in dogs. Veterinary Parasitology doi: 10.1016/j.vetpar.2011.01.022.
- MCHAFFIE J. 2012. *Dirofilaria immitis* and *Wolbachia pipientis* : a thorough investigation of the symbiosis responsible for canine heartworm disease. Parasitology Research 110 : 499-502.
- MORCHON R, Carreton E, Grandi G, Gonzalez-Miguel J, Montoya-Alonso JA, Simon F, Genchi C, Kramer LH. 2011. Anti-*Wolbachia* surface protein antibodies are present in the urine

- of dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis* with circulating microfilariae but not in dogs with occult infections. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. Doi : 10/1089/vbz.2010.0211.
- RISHNIW M, Schukken Y, Greiner E. 2012. Sex ratios of *Dirofilaria immitis* in naturally infected dogs show female bias at low worm intensities. Research in Veterinary Medicine 93 : 1324-1328.
- ROHRBACH BW, Lutz A, Patton S. 2011. Attributes, knowledge, beliefs, and behaviors relating to prevention of heartworm in dogs among members of a national hunting dog club. Veterinary Parasitology doi:10.1016/j.vetpar.2011.01.017.
- ROSSI MID, Paiva J, Bendas A, Mendes-de-Almeida F, Knackfuss F, Miranda M, Guerrero J, Fernandes O, Labarthe N. 2010. Effects of doxycycline on the endosymbiont *Wolbachia* in *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) – Naturally infected dogs. Veterinary Parasitology doi: 10-1016/j.vetpar.2010.07.019.
- SACKS BN. 1998. Increasing prevalence of canine heartworm in coyotes from California. Journal of Wildlife Diseases 34 : 386-389.
- SLOCOMBE JED, Srivastava B, Surgeoner GA. 1995. The transmission period for heartworm in Canada. Proceedings of the Heartworm Symposium. Soll MD, Knight DH eds. Batavia, Illinois, pp.43-48.
- SNYDER DE, Wiseman S, Cruthers LR, Slone RL. 2011. Ivermectin and milbemycin oxime in experimental adult heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection of dogs. J Vet Intern Med 25 : 61-4.
- VATTA AF, Dzimianski M, Storey BE, Camus MS, Moorhead AR, Kaplan RM, Wolstenholme AJ. 2014. Ivermectin-dependent attachment of neutrophils and peripheral blood mononuclear cells to *Dirofilaria immitis* microfilariae *in vitro*. Veterinary Parasitology, doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.02.004.