

Recommandations actuelles pour
la prévention,
le diagnostic et
la gestion de
la dirofilariose
cardiaque (*Dirofilaria immitis*)
chez le chien



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY
EST. 1974

Merci à nos généreux commanditaires:



Science For A Better Life



zoetis



HESKA

IDEXX
LABORATORIES



Imprimé grâce à une subvention à caractère éducatif d'IDEXX Laboratories. Photomicrographies avec l'aimable autorisation de Bayer HealthCare.

© 2014 American Heartworm Society | PO Box 8266 | Wilmington, DE 19803-8266 | E-mail: info@heartwormsociety.org

Recommandations actuelles pour
la prévention,
le diagnostic et
la gestion de
la dirofilariose cardiaque
(*Dirofilaria immitis*) chez le chien
(document révisé en juillet 2014)



CONTENU

Cliquez sur les liens ci-dessous pour accéder à chaque section.

Préambule	3
POINTS PRINCIPAUX	3
ÉPIDÉMIOLOGIE	3
<i>Figure 1. Schéma d'un îlot de chaleur urbain.</i>	
BIOLOGIE ET CYCLE DE VIE	5
<i>Figure 2. Le cycle de vie de <i>Dirofilaria immitis</i>.</i>	
LA PRÉVENTION DE LA DIROFILARIOSE	6
Les lactones macrocycliques	
Signalement du manque d'efficacité	
DÉPISTAGE PRÉVENTIF PRIMAIRE	10
Tests de détection de l'antigène et des microfilaires	
Tests sérologiques (détection des antigènes)	
Tests de concentration de microfilaires	
<i>Figure 3. <i>Acanthocheilonema reconditum</i> (en haut) et <i>Dirofilaria immitis</i> (en bas).</i>	
<i>Figure 4. Le protocole de dépistage après un manque d'efficacité est composé de trois tests la première année puis d'un test annuel par la suite.</i>	
AUTRES AIDES DIAGNOSTIQUES	13
Radiography	
<i>Figure 5. Moderate heartworm disease (radiographs).</i>	
<i>Figure 6. Severe heartworm disease (radiographs).</i>	
Echocardiography	
<i>Figure 7. Echocardiogram.</i>	
ÉVALUATION PRÉ-ADULTICIDE	14

PRINCIPES DU TRAITEMENT	15
<i>Tableau 1. Résumé des signes cliniques de la dirofilariose cardiaque canine</i>	
THÉRAPIE ADULTICIDE	16
Dichlorhydrate de mélarsonine	
Thromboembolie pulmonaire	
THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES	17
Stéroïdes	
AINS/Aspirine	
Doxycycline	
<i>Figure 8. Atteinte pulmonaire associée à la mort des dirofilaires chez des chiens infestés à des fins expérimentales et traités par ivermectine et doxycycline avant de recevoir les injections de mélarsonine.</i>	
Les lactones macrocycliques	
<i>Figure 9. Chronologie du développement de D immitis montrant les périodes de sensibilité aux lactones macrocycliques et à la mélarsonine.</i>	
Lactones macrocycliques/Doxycycline	
PROTOCOLE DE TRAITEMENT RECOMMANDÉ PAR L’AHS	19
<i>Tableau 2. Protocole de gestion recommandé par l’AHS</i>	
EXTRACTION CHIRURGICALE DES VERS ADULTES	19
Syndrome de la veine cave (Dirofilarial Hemoglobinuria)	
<i>Figure 10. Syndrome de la veine cave.</i>	
<i>Figure 11. Extraction chirurgicale des vers.</i>	
Infestations artérielles pulmonaires	
THÉRAPIES ALTERNATIVES	21
Administration de lactones macrocycliques à long terme	
Phytothérapies	
CONFIRMATION DE L’EFFICACITÉ ADULTICIDE	21
ÉLIMINATION DES MICROFILAIRES	22
CHIRURGIE EFFICACE CHEZ LES CHIENS INFESTÉS PAR DES DIROFILAIRES	23
LES RÉFÉRENCES	23

Préparé par **Dr. C. Thomas Nelson, Dr. John W. McCall, et Dr. Doug Carithers** (Éditeur), et approuvé par le Conseil de Direction de l'American Heartworm Society (Membres: **Dr. Stephen Jones**, Président; **Dr. Wallace Graham**, Ancien Président; **Dr. Cristiano von Simson**, Vice Président; **Dr. Robert Stannard**, Secrétaire-trésorier; **Dr. Doug Carithers**, Éditeur; **Dr. Patricia Payne, Dr. Chris Rehm, Dr. Charles Thomas Nelson, Dr. Martha Smith-Blackmore, Dr. Elizabeth Clyde, et Dr. Bianca Zaffarano** Membres du Conseil; **Dr. Matthew Miller**, Président du Symposium; **Dr. Clarke Atkins**, Co-présidents du symposium; **Dr. John McCall**, Coéditeur; **Dr. Mike Loenser et Dr. Tony Rumschlag**, Membres ex officio. Références ajoutée en October 2015 par **Christopher Evans, MS**, Research Professional II, Department of Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine, University of Georgia.

Préambule

Ces recommandations remplacent les éditions précédentes et sont basées sur les informations présentées au Symposium Triennal 2013 de l'American Heartworm Society (AHS), sur de nouvelles recherches et sur des études cliniques additionnelles. Les recommandations pour la prévention, le diagnostic et la gestion de la dirofilariose cardiaque chez le chat se trouvent dans un document distinct (<http://heartwormsociety.org/veterinary-resources/feline-guidelines.html>).

POINTS PRINCIPAUX

- **Diagnostic:** L'AHS recommande un dépistage annuel des antigènes et des microfilaires. (comme l'interprétation du diagnostic est devenue plus complexe, veuillez vous reporter au chapitre « Dépistage des microfilaires et des antigènes » pour plus d'informations).
- **Chimioprophylaxie:** L'AHS recommande l'administration durant un an de médicaments chimioprophylactiques afin de prévenir la dirofilariose cardiaque, de contrôler d'autres parasites pathogènes ou zoonotiques et d'améliorer l'efficacité. Ce dernier point étant particulièrement important compte tenu d'une présence documentée de sous-populations résistantes.
- **Thérapie adulticide:** L'AHS recommande l'administration de doxycycline et d'une lactone macrocyclique avant l'administration de trois doses de mélarsomine (une injection de 2,5 mg/

kg de poids corporel suivie de deux injections au moins un mois plus tard d'une même dose à 24 heures d'intervalle pour le traitement de la dirofilariose cardiaque chez les chiens aussi bien symptomatiques qu'asymptomatiques. Toute méthode n'utilisant que les lactones macrocycliques en tant qu'adulticides à effet lent n'est pas conseillée.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La dirofilariose cardiaque chez le chien a été diagnostiquée dans le monde entier, y compris dans les 50 États des États-Unis. Aux États-Unis, la dirofilariose est considérée comme endémique à l'échelle régionale dans les 48 États contigus, Hawaï, Porto Rico, les Îles Vierges des États-Unis, et l'île de Guam (Bowman et al, 2009; Kozek et al, 1995; Ludlam et al, 1970). La transmission de la dirofilariose n'a pas été documentée en Alaska, mais certaines régions du centre de l'Alaska sont infestées par les moustiques vecteurs et possèdent les conditions climatiques permettant la transmission de *Dirofilaria immitis* pendant de courtes périodes (Darsie and Ward, 2005; Slocombe et al, 1995; Terrell, 1998). Ainsi, l'introduction de chiens ou de canidés sauvages infestés pourrait constituer un foyer d'infestation pour une transmission locale de la dirofilariose dans cet État. Un tel transfert de chiens infestés et l'expansion des territoires des canidés sauvages infestés dans d'autres zones des États-Unis continuent d'être des facteurs importants contribuant à une dissémination du parasite, puisque l'omniprésence d'une ou de plusieurs espèces de moustiques vecteurs rend la transmission possible partout où coexistent un réservoir de l'infestation et des conditions climatiques favorables. La modification de l'un de ces facteurs peut avoir un effet significatif sur le potentiel de transmission dans une zone géographique spécifique.

Les changements environnementaux, tant un changement climatique naturel que celui induit par l'homme, et les déplacements des animaux ont augmenté le potentiel infestant de *Dirofilaria immitis*. Le développement des projets immobiliers commerciaux et résidentiels dans les zones non endémiques et dans les zones à faible incidence d'infestation, ont conduit à une diffusion et à une prévalence accrue de la dirofilariose en altérant le drainage de terrains inexploités et en acheminant l'eau dans les nouvelles zones urbaines. Dans l'ouest des États-Unis, l'irrigation et les plantations d'arbres ont étendu l'habitat d'*Aedes sierrensis* (moustique

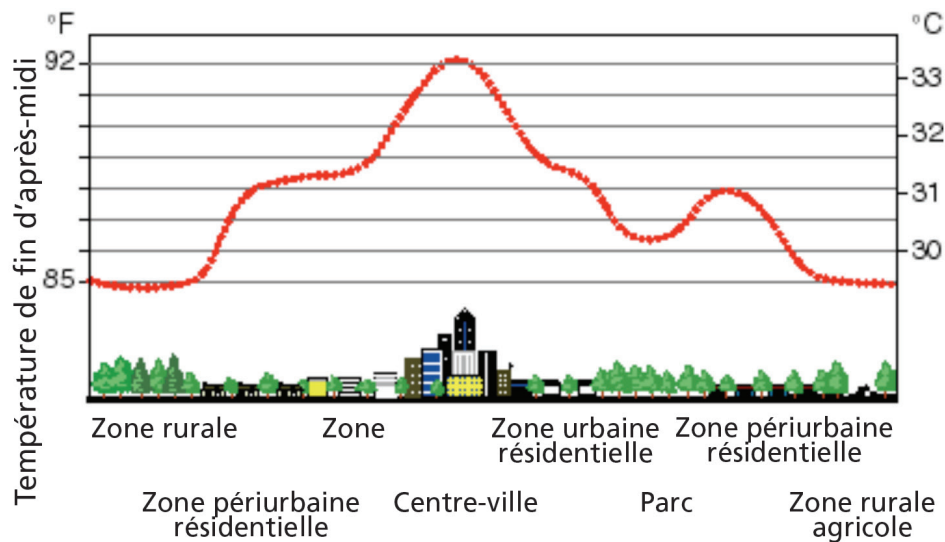


Figure 1. Schéma d'un îlot de chaleur urbain. Source: <http://eetd.lbl.gov/HeatIsland/HighTemps/>.

des trous d'arbre de l'ouest), vecteur principal de la transmission de la dirofilariose dans ces États (Scoles et al, 1993).

Aedes albopictus (moustique tigre d'Asie), a été introduit dans le Port de Houston en 1985. Il s'est étendu vers le nord pour se rapprocher du Canada, et des populations isolées ont été identifiées dans certaines zones de l'ouest des États-Unis (Scoles and Dickson, 1995). Ce moustique des zones urbaines est capable de se reproduire dans de petits récipients comme les pots de fleurs (Benedict et al, 2007). L'étalement urbain a conduit à la formation d'« îlots de chaleur », comme les bâtiments et les parkings qui accumulent la chaleur durant la journée (Figure 1), et créent ainsi des micro-environnements qui peuvent potentiellement aider au développement des larves de *Dirofilaria immitis* chez les moustiques vecteurs durant les mois plus froids, et allonger ainsi la période de transmission (Morchón et al, 2012).

Puisque les vecteurs élargissent leur territoire, le nombre d'animaux infestés continuera d'augmenter. Une condition indispensable pour la transmission de la dirofilariose est un climat qui offre des conditions de température et d'humidité viables pour la population de moustiques, ainsi qu'une chaleur qui se maintient assez longtemps pour permettre la maturation des microfilaries ingérées en larves infestantes de troisième stade (L3) dans le corps de l'hôte intermédiaire. Il a été montré que la maturation des larves chez trois espèces de moustiques s'arrête à des températures inférieures à 57°F (14°C) (Christensen and Hollander, 1978; Fortin and Slocombe, 1981). La transmission de *Dirofilaria immitis* diminue durant les mois d'hiver, mais la

présence de micro-environnements dans les zones urbaines suggère que le risque de transmission de la dirofilariose n'atteint jamais zéro. De plus, certaines espèces de moustiques passent l'hiver au stade adulte. Si le développement des larves de *Dirofilaria immitis* chez ces moustiques peut s'arrêter à des températures basses, leur développement reprend toutefois rapidement lorsque les températures augmentent (Ernst and Slocombe, 1983).

La longueur de la saison de transmission de la dirofilariose aux latitudes tempérées est étroitement liée à une accumulation de chaleur suffisante pour permettre la maturation des larves vers un stade infestant chez le moustique (Knight and Lok, 1998; Lok and Knight, 1998). Les mois les plus propices à la transmission de la dirofilariose dans l'hémisphère nord sont habituellement juillet et août. Les modèles prévoient que la transmission de *Dirofilaria immitis* sur le territoire des États-Unis soit limitée à 6 mois ou moins au-dessus du 37° Parallèle, ce qui correspond plus ou moins à la limite entre l'État de Caroline du Nord et de Virginie (Guerrero et al, 2004). Les prédictions de transmission fondées sur des modèles qui utilisent les données climatiques sont séduisantes, mais elles oublient en général d'inclure plusieurs facteurs potentiellement importants, tels que l'influence du microclimat, les habitudes biologiques et l'adaptation des moustiques vecteurs, les variations dans le temps du développement larvaire, l'espérance de vie des moustiques et les fluctuations de la température. Les cartes de prévision des risques présument que les moustiques vecteurs ne vivent qu'un mois. Cependant, plusieurs espèces importantes de moustiques vecteurs

vivent et se reproduisent sur des périodes bien plus longues, dont *Aedes albopictus* (3 mois) (Löwenberg Neto and Navarro-Silva, 2004), *Aedes sticticus* (3 mois) (Gjullin et al, 1950), *Ochlerotatus* (autrefois *Aedes*) *trivittatus* (2 mois) (Christensen and Rowley, 1978), *Aedes vexans* (2 mois) (Gjullin et al, 1950), et *Aedes canadensis* (plusieurs mois) (Pratt and Moore, 1960). On a aussi documenté des cas d'hibernation d'*Anopheles quadrimaculatus* pouvant survivre 4 à 5 mois (Hinman and Hurlbut, 1940), ce qui signifie que les cartes de prévision des risques reflètent probablement une période de transmission plus courte qu'en réalité.

Les études faites sur des moustiques attrapés de façon aléatoire dans des lieux différents ont démontré que le taux d'infestation par *Dirofilaria immitis* chez les moustiques se situait entre 2% et 19,4% dans les zones endémiques connues. Lorsque l'échantillonnage des moustiques se limitait aux chenils où se trouvaient des chiens infestés, les taux d'infestation des moustiques étaient de 30% à proximité des installations et de 74% à l'intérieur des chenils (McKay et al, 2013). En se basant sur ces données, il s'avère important de protéger les chiens d'une exposition aux moustiques. Ceci peut se faire par des mesures de contrôle de l'environnement, incluant le traitement des eaux stagnantes par des régulateurs de croissance des insectes (RCI) combiné à des traitements adulticides (sprays, pièges à CO₂, etc.). En plus du contrôle des moustiques, le fait de garder les animaux à l'intérieur des bâtiments durant les heures où les moustiques sont les plus actifs et/ou l'utilisation de répulsifs antimoustiques sur les animaux peut aussi réduire le risque d'infestation.

Une fois qu'un réservoir de canidés microfilariémiques domestiques ou sauvages s'est constitué hors de la portée des soins vétérinaires, l'omniprésence d'une ou de plusieurs espèces de moustiques vecteurs rendent la transmission possible et l'éradication de la maladie devient improbable.

BIOLOGIE ET CYCLE DE VIE

Les chiens domestiques et certains canidés sauvages sont les hôtes définitifs habituels de *Dirofilaria immitis* et servent de ce fait de réservoir principal de l'infestation. Même des hôtes moins habituels, tels que les chats et les furets, peuvent parfois avoir des niveaux bas et passagers de microfilariémie et donc, en théorie, peuvent être des sources limitées d'infestation pour les moustiques durant ces courtes périodes (McCall et al, 2008b).

Le cycle de vie de *Dirofilaria immitis* est relativement long (habituellement 7–9 mois) en comparaison avec la plupart des nématodes parasites (Figure 2) (Kotani and Powers, 1982). Le moustique s'infeste en s'alimentant du sang d'un hôte microfilariémique. Les microfilaires ne peuvent pas devenir des vers adultes sans passer par un premier stade larvaire (L1) dans les tubes de Malpighi du moustique, puis par un deuxième stade larvaire (L2) et enfin par un troisième stade larvaire infestant (L3) (Taylor, 1960). Les larves de troisième stade migrent alors vers la tête et les parties buccales du moustique, où elles deviennent infestantes. La durée nécessaire aux microfilaires pour arriver au stade infestant chez le moustique dépend de la température. À 27°C et 80% d'humidité relative, le développement prend 10 à 14 jours. Avec des températures plus basses, la maturation prend plus de temps (Kartman, 1953; Slocombe et al, 1989).

Lorsqu'un moustique aspire le sang pour se nourrir, les larves infestantes rompent l'extrémité du labre du moustique et émergent sur une gouttelette d'hémolymph (sang du moustique) sur la peau de l'hôte (McGreevy et al, 1974). Immédiatement après le prélèvement de sang, les larves sexuellement différenciées pénètrent dans le corps de l'animal par le biais de la blessure laissée par les pièces buccales du moustique. Apparemment, les L3 et L4 circulent entre les fibres musculaires durant leur migration, tandis que les juvéniles (adultes immatures) pénètrent dans le muscle et éventuellement dans les veines, qui vont les transporter vers le cœur et les poumons (Kotani and Powers, 1982; Kume and Itagaki, 1955; Lichtenfels et al, 1985). La mue de L3 à L4 commence dès le 3^e jour et se termine entre le 9^e et le 12^e jour. La mue de L4 vers le stade final a lieu entre le 50^e et 70^e jour. Les adultes immatures (cinquième stade) atteignent les vaisseaux pulmonaires dès le 67^e jour et la totalité d'entre eux entre le 90^e et le 120^e jour. Les premiers vers qui pénètrent les vaisseaux pulmonaires entre le 67^e et le 85^e jour mesurent entre 2,5 et 3,8 cm. Par la suite, les vers adultes vont s'allonger (les femelles vont atteindre presque dix fois leur longueur) et deviendront sexuellement matures environ 120 jours après l'infestation. Les chiens peuvent développer une infestation patente (c.-à-d. posséder des microfilaires dans le sang) dès 6 mois et habituellement entre 7 et 9 mois après l'infestation (Kotani and Powers, 1982; Orihel, 1961).

Lorsque les vers juvéniles atteignent les poumons, le flux sanguin les pousse vers les petites

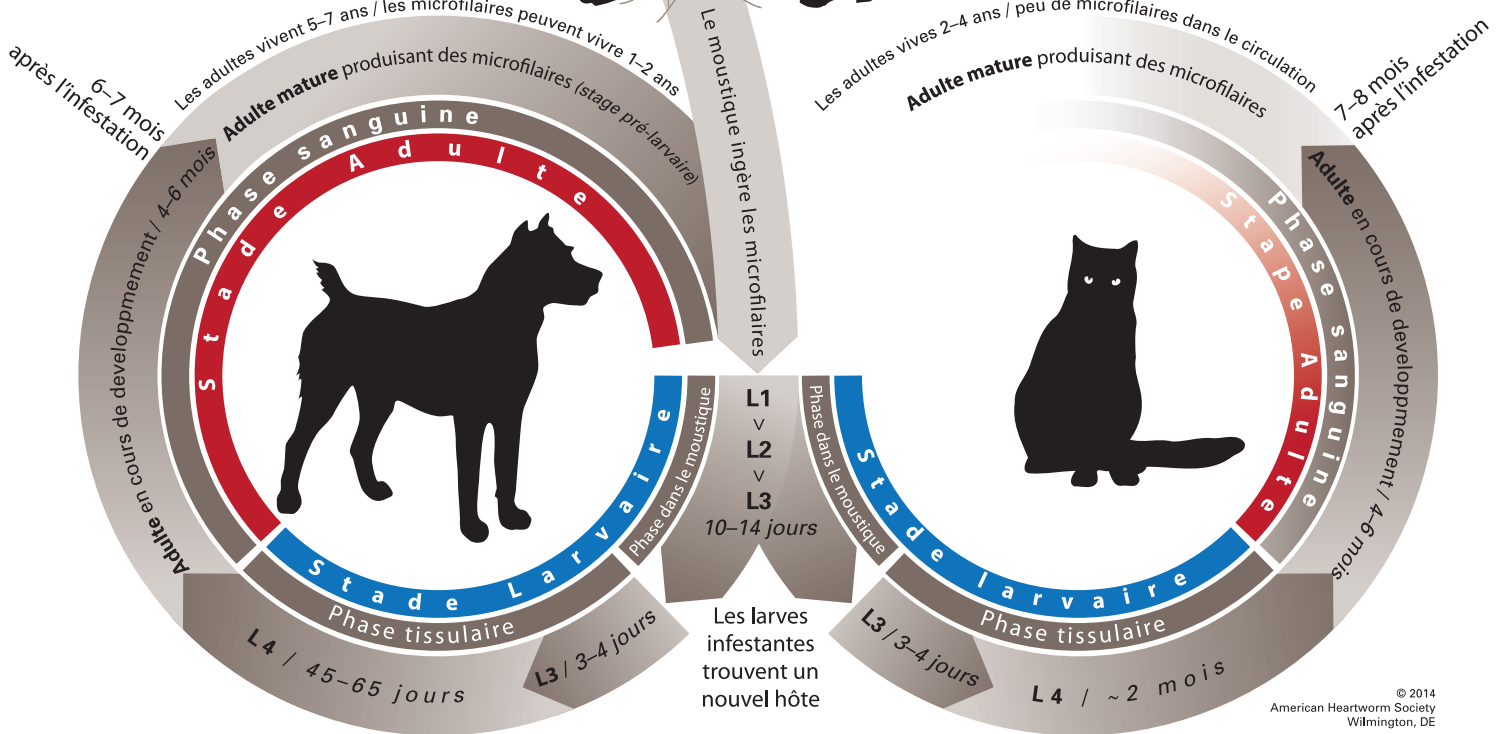
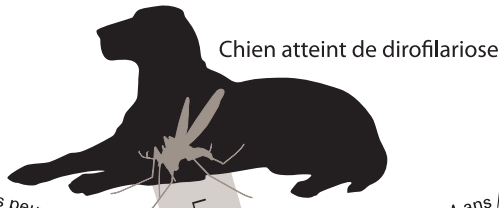


Figure 2. Le cycle de vie de *Dirofilaria immitis*.

artères pulmonaires (Rawlings, 1980). Au fur et à mesure que les vers grandissent, ils occupent progressivement des artères de plus en plus grosses, jusqu'à atteindre leur maturité. Le lieu où vont se trouver les vers matures adultes semble dépendre principalement de la taille du chien et du nombre de vers. Un chien de taille moyenne (par ex. un Beagle) avec un faible nombre de vers (c.-à-d. ≤ 5), aura principalement des vers dans les artères lobaires et dans l'artère pulmonaire principale. Lorsque le nombre de vers augmente, ils peuvent se situer dans le ventricule droit. Les chiens avec plus de 40 vers sont plus enclins à présenter un syndrome de la veine cave, avec des vers qui passent dans le ventricule droit, l'atrium droit et la veine cave, interférant de ce fait avec la fonction valvulaire et/ou avec le flux sanguin, provoquant une hémolyse, un dysfonctionnement du foie et des reins et une insuffisance cardiaque (Atwell and Buoro, 1988; Ishihara et al, 1978; Jackson, 1975).

Une bonne compréhension des mécanismes

de transmission de la dirofilariose, de son développement, de sa période prépatente et de la sensibilité des différents stades larvaires du parasite aux produits pharmaceutiques disponibles est capitale. Ces connaissances sont nécessaires pour choisir de façon efficace le traitement adulticide le plus approprié et la durée de celui-ci, ainsi que pour fixer des objectifs réalistes, tant pour le vétérinaire que pour le client, concernant le résultat final de la thérapie.

LA PRÉVENTION DE LA DIROFILARIOSE

La prescription de médicaments chimioprophylactiques contre *Dirofilaria immitis* s'effectue par un vétérinaire ayant une relation suivie avec le client et son patient. Afin de mettre en place cette relation, la prévention contre la dirofilariose devra être présentée au client. En l'absence de données sur un traitement antérieur, il sera nécessaire d'effectuer un test avant d'administrer ou de prescrire un traitement chimioprophylactique. Les options pour une chimioprophylaxie efficace

incluent plusieurs médicaments administrés mensuellement par voie orale, par voie topique ou par voie parentérale à six mois d'intervalle.

La dirofilariose est une maladie évitable en dépit de la vulnérabilité élevée des chiens. Comme tous les chiens qui vivent dans des zones endémiques de la dirofilariose sont en danger, la chimioprophylaxie est extrêmement importante. Les chiots devraient être soumis à la chimioprophylaxie dès que possible, avant l'âge de 8 semaines. Les chiots chez qui le traitement préventif a été commencé après 8 semaines ou qui sont restés à l'extérieur sans protection dans des zones fortement endémiques devraient être soumis à un test de dépistage 6 mois après la dose initiale et ce test devra être répété tous les ans. Avant de commencer un traitement préventif chez des chiens plus âgés (de 7 mois ou plus), des tests aux antigènes et aux microfilaires devraient être effectués (voir DÉPISTAGE PRIMAIRE). Cette pratique évite les délais dans la détection des infestations subcliniques et la confusion potentielle sur l'efficacité du programme de prévention si une infestation préexistante se révèle après le début de la chimioprophylaxie (par ex. une chimioprophylaxie commencée durant la période prépatente).

Les données laissent à penser qu'en réduisant la population réservoir tout en augmentant le nombre de chiens recevant une chimioprophylaxie, on assiste à une très forte baisse de la prévalence de l'infestation parmi les chiens *non protégés* (Theis et al, 1998). Cette protection « collatérale » étend la chimioprophylaxie d'une manière plus efficace dans les communautés où la prévalence de la dirofilariose et la densité de la population de chiens sont relativement faibles.

Même si une transmission continue durant toute l'année n'a pas lieu dans tout le pays, l'administration de produits chimioprophylactiques à large spectre avec une action endoparasitaire et/ou ectoparasitaire durant les 12 mois de l'année aide à améliorer l'efficacité et peut aider à prévenir les infestations parasitaires pathogènes et/ou zoonotiques.

Les lactones macrocycliques

Les traitements préventifs de la dirofilariose actuellement sur le marché (ivermectine, milbémycine oxime, moxidectine, et sélamectine) sont des molécules de la famille des lactones macrocycliques. Ces médicaments agissent sur les microfilaires, sur les larves de troisième et

de quatrième stade, et dans certains cas, lors d'utilisation continue, sur les vers adultes (McCall et al, 2001, 2008b). Parce que leur effet filaricide sur les larves précardiaques peut être obtenu avec de faibles doses et à courte durée, ils ont un excellent rapport efficacité/toxicité. Les lactones macrocycliques administrées selon les instructions de la notice, sont très efficaces et sont parmi les médicaments les plus sûrs utilisés en médecine vétérinaire.

Tous les produits chimioprophylactiques à base de lactones macrocycliques administrés par voie orale ou topique ont un intervalle posologique de 30 jours. Avec un intervalle plus long, leur efficacité contre les larves de quatrième stade baisse et n'est pas prévisible (Paul et al, 1986). Les vers juvéniles, que l'on peut trouver dès le 52^e jour après l'infestation, sont encore moins sensibles aux substances chimioprophylactiques. Au fur et à mesure que les vers grandissent, un traitement plus long est progressivement nécessaire pour obtenir une protection élevée (McCall, 2005; McCall et al, 2001). L'efficacité prolongée des lactones macrocycliques au-delà d'un mois constitue une protection partielle et ne justifie pas un rallongement de l'intervalle posologique d'un mois dans le cas d'une administration par voie orale ou topique. L'efficacité prolongée contre les larves de quatrième stade et contre les vers juvéniles est importante dans la chimioprophylaxie chez les chiens qui n'ont pas reçu toutes les doses durant la période de transmission, ou qui peuvent être infestés lorsque la période de transmission a commencé avant le début du traitement chimioprophylactique. Une administration préventive et continue sur toute l'année est ainsi cruciale dans la plupart, si ce n'est dans toutes les régions des États-Unis.

Certains Colleys et chiens déficients en glycoprotéine P sont particulièrement sensibles à de nombreux médicaments vétérinaires utilisés fréquemment, dont certains antidépresseurs, agents antimicrobiens, opioïdes, immunosuppresseurs et médicaments pour le cœur (*voir l'encadré ci-contre*). Les lactones macrocycliques sont également incluses dans cette liste, car leur toxicité a été reportée en cas de surdosage ou en combinaison avec d'autres médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine P (Pulliam et al, 1985). Ces intoxications ont lieu le plus souvent lorsque les lactones macrocycliques sont surdosées, par accident ou à cause d'une erreur de calcul dans les dosages. Il a été démontré que

Quelques médicaments et autres substances Inhibiteurs des Glycoprotéines P

Antidépresseurs

Fluoxétine
Millepertuis
Paroxétine

Agents antimicrobiens

Érythromycine
Itraconazole
Kétoconazole

Opioides

Méthadone
Pentazocine

Médicaments pour le cœur

Vérapamil
Amiodarone
Quinidine
Nicardipine

Immunosuppresseurs

Cyclosporine
Tacrolimus

Divers

Bromocriptine
Chlorpromazine
Tamoxifène
Jus de pamplemousse

(Source : <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-vcpl/drugs.aspx>)

les dosages chimioprophylactiques standards de lactones macrocycliques sont sans danger chez toutes les races (Mealey, 2008).

Administration orale: L'ivermectine et la milbémycine oxime s'administrent par voie orale une fois par mois. Certaines formulations sont aromatisées et à mâcher pour augmenter l'acceptation par le patient et faciliter leur administration. Les doses pour les chiens sont fonction du poids. **Pour une efficacité maximale, la prophylaxie de la dirofilariose doit être effectuée toute l'année.** Si, un traitement saisonnier est choisi, l'administration devrait commencer au moins un mois avant la période de transmission de *Dirifilaria immitis*, en fonction du produit utilisé, devrait être poursuivie jusqu'à six mois après la période

de transmission (voir le chapitre sur le Manque d'efficacité).

Administration topique: La moxidectine et la sélamectine se présentent sous forme d'un liquide administré par voie topique. Les modalités de traitement pour les produits topiques sont les mêmes que pour la chimioprophylaxie mensuelle par voie orale.

Administration par voie parentérale: Une dose unique d'une formulation à libération prolongée (LP) de microsphères de lipides imprégnées de moxidectine administrée par injection sous-cutanée offre une protection continue durant 6 mois, et possède de ce fait une capacité à améliorer l'observance. Une administration tous les 6 mois est conseillée pour une protection maximale.

Signalement du manque d'efficacité

Le manque d'efficacité d'un produit préventif de la dirofilariose est constaté par le Centre de Médecine Vétérinaire (CVM) de la Food and Drug Administration (FDA, « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux ») lorsqu'un chien traité est testé positif pour la dirofilariose quelle que soit la justesse du dosage ou la régularité de l'administration du produit. Il y a de nombreuses causes possibles qui peuvent conduire à signaler un manque d'efficacité, comme le fait d'administrer une dose insuffisante, le fait de ne pas administrer le produit préventif au bon moment, la non absorption de la dose par le chien et un défaut d'absorption du principe actif. Il y a également des variations biologiques entre les hôtes en ce qui concerne le métabolisme du médicament et la réponse immunitaire, ainsi que dans la sensibilité du parasite au médicament. Ainsi, la cause exacte d'un manque d'efficacité constaté peut être difficile, voire impossible à déterminer.

Heureusement, la plupart des plaintes pour manque d'efficacité peuvent s'expliquer par un manque d'observance du traitement, et non par une défaillance du produit. Il est possible qu'un animal s'infeste si une seule dose préventive a été omise ou administrée trop tard, en particulier dans les zones hautement endémiques. Ces zones ont habituellement des températures élevées une grande partie de l'année, de l'eau stagnante en abondance et une population de moustiques importante. Ces zones endémiques possèdent également une population importante de chiens et de canidés sauvages infestés qui constituent

un réservoir de l'infestation. Une autre cause d'un signalement du manque d'efficacité peut être une sensibilité accrue des nouveaux tests aux antigènes des dirofilaires, qui permettent de détecter un plus grand nombre d'animaux ayant une faible quantité de vers femelles.

Lorsque l'on considère la possibilité d'une résistance, il est accepté en règle générale que le polymorphisme génétique a toujours existé dans les populations de dirofilaires et que les allèles apportant la résistance sur un ou plusieurs gènes existent, ce qui peut se traduire par à une baisse ou à une perte de sensibilité aux lactones macrocycliques (Bourguinat et al, 2011b). Ce que l'on ignore, c'est la fréquence de ces allèles, le nombre de gènes impliqués et si ces allèles sont dominants ou récessifs dans l'expression du phénotype résistant. Le phénomène de résistance dans une population est bien plus complexe que la simple présence d'allèles résistants chez des individus. D'autres facteurs à considérer sont la biologie même du parasite, l'importance des refuges (population d'hôtes non traitée), la valeur adaptative relative des génotypes de type sauvage (sensibles) et résistant en absence et en présence de lactones macrocycliques, le nombre d'animaux traités et les doses de médicament utilisées. Il a été montré que l'utilisation d'un produit dans des conditions non indiquées favorisait la sélection génétique de vers avec une certaine résistance (Blagburn et al, 2013). Ces vers survivants peuvent devenir au fil des générations une sous-population résistante.

Des essais *in vitro* ont identifié des microfilaires moins sensibles à des doses élevées de tous les types de lactones macrocycliques (Blagburn et al, 2010, 2011). Ces microfilaires présentent un allèle sur le gène de la glycoprotéine P qui est différent du reste de la population. Des tests ultérieurs d'inhibition de la migration des larves (TIML) *in vitro*, utilisant des spécimens L3 issus de ces isolats de microfilaires, ont démontré qu'il n'y avait pas de différence de sensibilité significative entre ces isolats propagés et des isolats sensibles connus (Evans, 2011). Ceci suggère que soit le TIML a détecté un phénotype qui n'est pas associé à la résistance, soit que les isolats testés issus des échecs de

prophylaxie n'étaient pas résistants, soit que d'autres facteurs inconnus sont entrés en jeu.

Plusieurs études publiées ont examiné la sensibilité de l'isolat MP3 (aussi appelé souche MP3¹) recueilli à l'origine dans le nord-est de la Géorgie, à différents médicaments préventifs de la dirofilariose. Une de ces études a comparé l'efficacité de l'administration d'une dose orale unique d'ivermectine et de milbémycine oxime à des doses prophylactiques standard, suivie d'une injection expérimentale de 50 MP3 L3 dans des groupes de 14 chiens de laboratoire élevés dans ce but (Snyder et al, 2011b). Un seul ver adulte a été retrouvé parmi les chiens traités, par l'ivermectine et par la milbémycine oxime, sur les 700 L3 possibles. Une deuxième étude a comparé l'efficacité de l'administration d'une dose orale unique d'ivermectine ou de milbémycine oxime ou d'une dose topique de moxidectine ou de sélamectine, à des doses prophylactiques standards, suivie d'une injection expérimentale de 100 L3 dans des groupes de 8 chiens (Blagburn et al, 2011). Dans cette deuxième étude, 7 chiens sur 8 avaient 23-24 vers sur les 800 L3 possibles, dans les groupes traités par l'ivermectine, la milbémycine oxime et la sélamectine. Aucun ver n'a été retrouvé dans le groupe traité par la moxidectine. Une troisième étude utilisant l'isolat MP3 a testé trois doses mensuelles de milbémycine oxime sur 10 chiens infestés expérimentalement par 40 L3 (Snyder et al, 2011a). Aucun ver n'a été retrouvé chez ces 10 chiens.

Si l'on observe ces trois études conjointement, il est évident que l'isolat MP3 a réduit sa sensibilité à une dose mensuelle unique d'ivermectine, de milbémycine et de sélamectine, mais est resté sensible à trois doses mensuelles consécutives de milbémycine et à une dose topique unique de moxidectine. Un résultat plus intéressant a été la multiplication par 20 du nombre de vers trouvés lorsqu'on a doublé le nombre de L3 injectés. Ceci pourrait mener à l'hypothèse que des taux limites pourraient être impliqués dans le manque d'efficacité et que les problèmes observés dans la Vallée du Mississippi sont multifactoriels. Au niveau génétique, l'isolat MP3 ne présente pas le même allèle du gène de la glycoprotéine P que celui relevé

¹Le mot *souche* est utilisé pour décrire une population de vers élevés en laboratoire. Le terme plus approprié pour décrire ces populations est *isolats propagés*. Ces populations sont composées de nombreux vers mâles et femelles, chacun avec une constitution génétique unique, se reproduisant de façon sexuée pour produire une descendance avec un profil génétique unique. Le mot *souches* décrit de façon plus pertinente le résultat de la division asexuée de populations comme des bactéries.

dans les isolats sur le terrain dans la Vallée du Mississippi et où les microfilaires ont une sensibilité plus faible aux lactones macrocycliques, ce qui suggère que de multiples gènes pourraient être impliqués (Bourguinat et al, 2011a).

Dans plusieurs études in vivo, des moustiques ont été infestés avec des microfilaires prélevés sur les chiens atteints de dirofilariose, parmi lesquels beaucoup avaient reçu un traitement préventif, notamment des doses de lactones macrocycliques, et, malgré cela, présentaient une résistance aux lactones macrocycliques (Bowman et al, 2013; Kaminsky et al, 2013; Pulaski et al, 2013, 2014). Les L3 ont ensuite été prélevées et injectées à des chiens de laboratoire à qui on a administré différents traitements préventifs. Ces études ont identifié chez ces chiens la présence de sous-populations de vers résistantes. Chaque composé actuellement sur le marché et sous toutes les formes d'administration (orale, topique ou parentale) s'est avéré non efficace dans au moins une étude. Il semble que même si cette résistance affecte toutes les lactones macrocycliques, des différences au niveau des principes actifs, des doses et des formulations du produit parmi les traitements préventifs disponibles peuvent résulter en des taux d'échec variés (Blagburn et al, 2013).

Un autre facteur possible du manque d'efficacité est la relation hôte-parasite. Le mode d'action exact des lactones macrocycliques à des doses préventives n'est pas entièrement connu. Une étude sur *Brugia malayi*, un nématode filaire responsable de la filariose lymphatique chez l'homme, indique que l'ivermectine perturbe la capacité du parasite à sécréter une protéine immunomodulatrice (sécrétée par la vésicule), et expose le microfilarie à la réponse immunitaire de l'hôte (Moreno et al, 2010). Cette découverte suggère que les lactones macrocycliques pourraient fonctionner conjointement avec le système immunitaire de l'hôte pour éliminer les microfilaires de *Brugia*. Une autre étude, utilisant des microfilaires *Dirofilaria immitis* a démontré la fixation de leucocytes aux microfilaires dans le sang complet en présence d'ivermectine (Vatta et al, 2014). Une telle fixation des globules blancs aux microfilaires n'a pas été constatée dans le sang complet en l'absence d'ivermectine. De plus, les chercheurs n'ont pas trouvé de cellules fixées aux microfilaires dans du sang dépourvu de sérum, en présence d'ivermectine. Dans d'autres études, cette même tendance des cellules à se fixer a été observée avec des larves de *Dirofilaria immitis* (Abraham and

Grieve, 1990; Abraham et al, 1988). Ces données nous conduisent à penser que l'ivermectine, et probablement les autres lactones macrocycliques, agissent en modifiant la capacité des microfilaires et des larves de *Dirofilaria immitis* à inhiber la reconnaissance immunitaire et les exposent de ce fait à une réponse immunitaire.

Des recherches sont en cours pour déterminer la raison du manque d'efficacité localisé particulièrement dans la Vallée du Mississippi. Chaque nouvelle étude apporte des connaissances et améliore notre compréhension, mais soulève aussi de nouvelles questions. La biologie complexe du parasite, les conséquences des conditions environnementales changeantes qui affectent les populations vectrices, la dynamique des populations hôtes (sauvage et domestique), et même la dynamique des interactions de l'homme avec les animaux ont une importance. Face à de nombreux facteurs variables, la compréhension du risque de la dirofilariose par les propriétaires est indispensable afin que les animaux reçoivent un traitement préventif adéquat durant toute l'année. Les lactones macrocycliques continuent à être la meilleure et unique solution pour prévenir les infestations par la dirofilariose et les efforts doivent s'intensifier pour augmenter le nombre de chiens recevant un traitement chimioprophylactique. Des systèmes de rappels doivent être mis en place pour aider les propriétaires de chiens à acheter et administrer les produits de façon plus appropriée.

Il est à présent reconnu que des cas isolés de dirofilaires résistants ont été identifiés. L'étendue, le degré de la diffusion et les raisons de la résistance ne sont pas connus et restent sujets à controverse. Tout le monde est d'accord sur le fait que l'observance du traitement par le propriétaire est le facteur le plus important dans les « échecs » de la prévention. On considère que la résistance à des infestations expérimentales sévères est préoccupante, et que les produits disponibles actuellement sont extrêmement efficaces et devraient continuer à être utilisés selon les conseils du fabricant.

DÉPISTAGE PRÉVENTIF PRIMAIRE

Le dépistage annuel est important pour s'assurer que la prophylaxie est efficace et suivie. Si une infestation est diagnostiquée, un traitement plus approprié pourra être administré pour minimiser la pathologie et la sélection potentielle de sous-populations résistantes.

A quel moment faut-il pratiquer des tests de dépistage?

Les tests de détection des antigènes de dirofilaires actuellement disponibles détectent les protéines sécrétées principalement par les femelles adultes de *Dirofilaria immitis* (Courtney and Cornell, 1990). Les tests de microfilaires, pour leur part, concentrent les microfilaires (test de Knott modifié ou filtration) et apportent une plus grande sensibilité (Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939). Les antigènes de dirofilaires et les microfilaires peuvent être détectés au bout de 5 et 6 mois respectivement après l'infestation. L'antigénémie est en général plus précoce, mais tarde quelquefois à détecter les microfilaires de quelques semaines (Atkins, 2003; McCall, 1992). Les antigènes ne seront jamais détectés ou ne seront détectés que de façon sporadique chez des chiens infestés par très peu de vers femelles et/ou chez des chiens infestés recevant une chimioprophylaxie par des lactones macrocycliques (jusqu'à 9 mois environ après l'infestation) (McCall et al, 2001). Pour déterminer à quel moment le dépistage peut devenir utile, une période de prédétection devrait être ajoutée à la date approximative de l'infestation. Un intervalle raisonnable est de 7 mois. Ainsi, il n'est ni nécessaire ni justifié de tester un chien aux antigènes et aux microfilaires avant l'âge de 7 mois.

Tests de détection de l'antigène et des microfilaires

Qu'il s'agisse du dépistage d'une population asymptomatique de chiens ou de la vérification d'une infestation suspectée de dirofilariose, les tests sérologiques (détection des antigènes) sont la méthode de diagnostic la plus sensible. Il est cependant conseillé de nos jours d'effectuer un test de concentration sanguine parallèlement au test sérologique. Ceci est particulièrement important s'il existe un fort degré de suspicion ou si l'historique de prévention de la dirofilariose n'est pas connu (par ex. des chiens adoptés dans un refuge). On sait que chez certains chiens infestés par des dirofilaires, le complexe antigène-anticorps peut conduire à des tests sérologiques faux négatifs. Ces chiens présenteront un résultat négatif aux antigènes et positif aux microfilaires. Une étude menée sur des chiens de refuge dans le sud-est des États-Unis a montré que cela arrivait dans 7,1% des cas (Velasquez et al, 2014). Il est important que ces chiens soient identifiés et traités pour réduire le risque d'une sélection de sous-populations résistantes de dirofilaires. Il y a des cas où le chien

infesté est négatif aux tests sérologiques et de concentration.

Tests sérologiques (détection des antigènes)

La méthode immuno-enzymatique ELISA et les tests immunochromatographiques sont disponibles pour détecter les antigènes de dirofilaires dans la circulation sanguine. Chaque type de test a montré son utilité au niveau clinique. La génération actuelle de tests aux antigènes de dirofilaires permet de révéler les infestations les plus « occultes » (vers adultes présents, mais sans microfilaires dans la circulation sanguine) qui consistent en au moins un ver femelle mature et ont une précision de presque 100% (Atkins, 2003; Courtney and Zeng, 2001; Lee et al, 2011; McCall et al, 2001). Des différences de sensibilité existent en particulier dans les cas d'une infestation par un petit nombre de vers et/ou avec une faible antigénémie. Actuellement, il n'y a pas de tests confirmés capables de détecter des infestations par des vers mâles adultes uniquement.

Pour obtenir des résultats fiables et reproductibles, les tests sérologiques doivent être effectués en conformité stricte avec les instructions du fabricant. La justesse de tous les tests de détection de la dirofilariose sur le terrain est influencée par le respect des consignes et les conditions d'entreposage et de manipulation des kits et des prélèvements. Cela a été simplifié pour plusieurs tests qui utilisent des appareils permettant de minimiser le nombre d'étapes et qui automatisent en partie la procédure. Des résultats faux négatifs et faux positifs peuvent avoir lieu. Si le résultat d'un test est inattendu, le test devrait être renouvelé. Si le résultat est encore ambigu, une confirmation indépendante par un laboratoire de référence est conseillée pour confirmer le résultat. Les tests de détection des microfilaires, une radiographie thoracique pour détecter les signes de la dirofilariose ou une visualisation échographique des vers peut aussi valider des résultats sérologiques faiblement positifs. Dans le cas d'une exposition minimale, il est conseillé de confirmer tous les tests sérologiques positifs chez les chiens asymptomatiques avant une thérapie adulticide.

L'intensité de la couleur du résultat d'un test sérologique positif ne peut pas servir à déterminer le nombre de vers. La quantité d'antigènes en circulation donne une relation directe, mais imprécise du nombre de vers femelles matures (Courtney, 1987). Une réaction échelonnée

peut être reconnue par les tests ELISA, mais les résultats quantitatifs ne sont pas affichés par les tests immunochromatographiques. L'utilité des tests ELISA pour établir le degré de l'infestation est limitée par des complications qui prètent à confusion, comme une augmentation passagère de l'antigénémie associée avec une mort récente de vers ou des niveaux d'antigènes bas dus à une infestation par de jeunes vers femelles adultes et/ou par un faible nombre de vers femelles adultes (Grieve and Knight, 1985; Wang, 1998). Une analyse quantitative des résultats sérologiques est extrêmement hypothétique et nécessite une corrélation avec d'autres informations. Par exemple, une preuve radiographique d'une atteinte sévère des artères pulmonaires, typique de la dirofilariose, associée à une antigénémie faible ou absente est un signe d'une infestation antérieure surmontée, que ce soit de façon naturelle ou par un traitement.

Les résultats faux négatifs ont lieu le plus souvent lorsque les sont légères, que les vers femelles sont encore immatures, que seuls des vers mâles sont présents, et/ou que les instructions du test n'ont pas été suivies. Il existe aussi des cas documentés de complexes antigène-anticorps qui interfèrent avec le test sérologique, menant à un résultat faux négatif. Des études en laboratoire ont montré que le fait de chauffer le sérum rompt ces complexes, libère les antigènes et permet d'obtenir des résultats de test plus précis (Velasquez et al, 2014). Le chauffage systématique des échantillons de sang N'EST PAS CONSEILLÉ à ce niveau, puisque cela est contraire aux instructions de la notice de ces tests. Cela pourrait aussi interférer avec les résultats de tests combinés qui incluent un test sérologique pour la détection d'autres agents infectieux. En raison de cette interférence possible, et des autres considérations mentionnées, les résultats des tests pour la détection des dirofilaires devraient être rapportés soit « positif », soit « aucun antigène détecté » (et non « négatif »). Les résultats des tests sérologiques devraient être interprétés avec soin, en tenant compte des informations cliniques. Mais en général, il est préférable de faire confiance aux résultats positifs de tests sérologiques.

Tests de concentration de microfilaires

Dans des zones où la prévalence de la dirofilariose est élevée, de nombreux (~20%) chiens infestés par *Dirofilaria immitis* peuvent ne pas avoir de microfilaires, et ce cas est encore plus élevé chez les chiens recevant un traitement préventif aux lactones macrocycliques (McCall, 2005). Compte

tenu de cela, la plupart des chiens à microfilaires peuvent être décelés en examinant au microscope une goutte de sang frais entre lame et lamelle, à la recherche de microfilaires ou de mouvements des cellules provoqués par les microfilaires mobiles (Rawlings, 1986). Des mouvements sur place et non migratoires indiquent une espèce *Dirofilaria*, presque toujours *D immitis* aux États-Unis. Des mouvements peuvent également être visibles sous la couche leucoplaquettaire dans un tube à microhématocrite. Ces méthodes ne sont pas efficaces lorsqu'il n'y a qu'une faible quantité (50–100/mL) de microfilaires. Mais ces patients présentent aussi un risque plus faible de réactions graves après l'administration d'un traitement microfilaricide et sont moins susceptibles d'être un réservoir de la maladie. Pour des résultats plus précis, une méthode de concentration sanguine (test de Knott modifié ou filtration) devrait être utilisée pour déterminer l'absence ou la présence de microfilaires (Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939). Le test de Knott modifié reste la méthode de référence pour observer la morphologie et mesurer les corps afin de différencier *D immitis* des espèces filaires non pathogènes comme *Acanthocheilonema* (anciennement *Dipetalonema*) *reconditum*.

Le test de Knott modifié se fait en mélangeant 1,0 ml de sang EDTA avec 9,0 ml de formol à 2% dans un tube à centrifuger. Le tube est renversé plusieurs fois pour mélanger le sang avec le formol, ce qui lyse les globules rouges. Le tube est ensuite centrifugé durant 5 à 8 minutes à 1100-1500 tpm, et le surnageant est éliminé pour ne laisser que le culot. Une goutte de bleu de méthylène est ajoutée au culot qui est alors placé entre lame et lamelle. La lame est examinée sous faible agrandissement (100X) à la recherche de microfilaires. Pour observer les caractéristiques des microfilaires, la lame peut être examinée sous un agrandissement plus élevé (400X). Les microfilaires de *Dirofilaria immitis* font 295 à 325 microns (μm) de long et ont une tête fuselée. Les microfilaires d'*Acanthocheilonema reconditum* font 250 à 288 μm de long avec une tête en pointe et une queue en hameçon (Figure 3) (Rawlings, 1986).

Tous les chiens devraient être dépistés aux microfilaires. La microfilarémie qui valide les résultats sérologiques, est un signe que le chien peut avoir des complexes antigènes-anticorps (pas d'antigènes détectés par les tests sérologiques), identifie le patient en tant que réservoir de l'infestation, et alerte le vétérinaire s'il y a un nombre important de microfilaires, ce qui peut provoquer

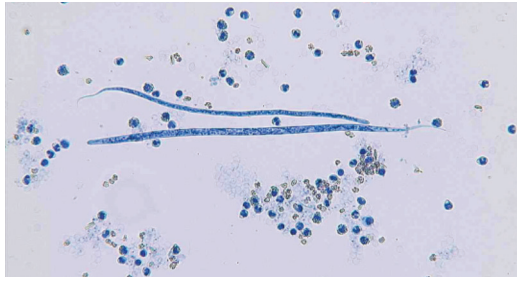


Figure 3. *Acanthocheilonema reconditum* (en haut) et *Dirofilaria immitis* (en bas). Photo avec l'aimable autorisation de Byron Blagburn, PhD.

une réaction grave en cas d'administration d'un microfilaricide.

Réflexion sur les tests après un manque d'efficacité et sur le changement de produits

Dans les cas d'un manque d'efficacité ou d'un changement de marque ou du type du produit pour la prévention de la dirofilariose, il est important de déterminer l'état du chien concernant la dirofilariose. Le chien devrait être dépisté aux antigènes et aux microfilaires avant de lui administrer un nouveau produit ou de commencer un traitement. Un résultat positif indique une infestation préexistante. Un chien devrait *toujours* être dépisté une deuxième fois au bout de 6 mois (Figure 4). Un test positif à ce moment-là sera probablement dû à une infestation survenue avant le début ou la reprise de la thérapie préventive. Cependant, dans de rares cas, une infestation existante peut passer inaperçue (c.-à-d. un résultat faux négatif dû à une infestation par des vers jeunes ou par peu de vers). Les tests sérologiques et de concentration devraient être réalisés un an après la date du test initial et répétés annuellement.

AUTRES AIDES DIAGNOSTIQUES

Des méthodes de dépistage additionnelles sont utiles pour confirmer le diagnostic et le niveau de gravité de la dirofilariose.

Radiographie

L'évaluation de l'état cardio-pulmonaire peut s'avérer utile pour évaluer le pronostic du patient. La

radiographie est la méthode la plus objective pour évaluer la gravité d'une atteinte cardio-pulmonaire résultant d'une infestation par *D immitis*. Les signes typiques (quasi pathognomoniques) d'une atteinte vasculaire sont des bronches interlobulaires et des bronches intralobulaires périphériques élargies, tortueuses et souvent tronquées, en particulier au niveau des lobes diaphragmatiques (Figure 5). Ces signes sont accompagnés par une atteinte plus ou moins importante du parenchyme pulmonaire. Les signes les plus précoces et les plus subtils au niveau des artères pulmonaires s'observent le plus souvent sur le bord dorso-caudal des lobes diaphragmatiques des poumons. Au fur et à mesure que la gravité et la chronicité de la maladie progressent, on observe des bronches artérielles de plus en plus grandes (Figure 6). Dans les cas les plus graves, le cœur droit peut s'hypertrophier (Bowman and Atkins, 2009; Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986).

Échocardiographie

Les parois des vers adultes sont très échogéniques et produisent des images en forme de traits courts et parallèles, semblables au signe « égal ». L'échocardiographie peut apporter la preuve définitive d'une infestation par *D immitis*, et permet aussi de faire une évaluation des conséquences cardiaques anatomiques et fonctionnelles de la maladie (Figure 7). Ce n'est pourtant pas une méthode efficace pour faire ce diagnostic, en particulier chez les chiens peu infestés, car les vers sont souvent localisés dans les bronches pulmonaires périphériques, et hors de portée de l'échocardiographie. Lorsque les vers sont nombreux, il est plus fréquent de les trouver dans l'artère pulmonaire principale, dans les bronches interlobaires droite et gauche proximale, ou dans la partie droite du cœur où ils peuvent être facilement visualisés. Chez les chiens présentant une hémoglobinurie, la visualisation de dirofilaires dans l'orifice de la valve tricuspide est une confirmation concluante d'un syndrome de la veine cave (Badertscher et al, 1988; Moise, 1988; Venco et al, 2001).



Figure 4. Le protocole de dépistage après un manque d'efficacité est composé de trois tests la première année puis d'un test annuel par la suite.

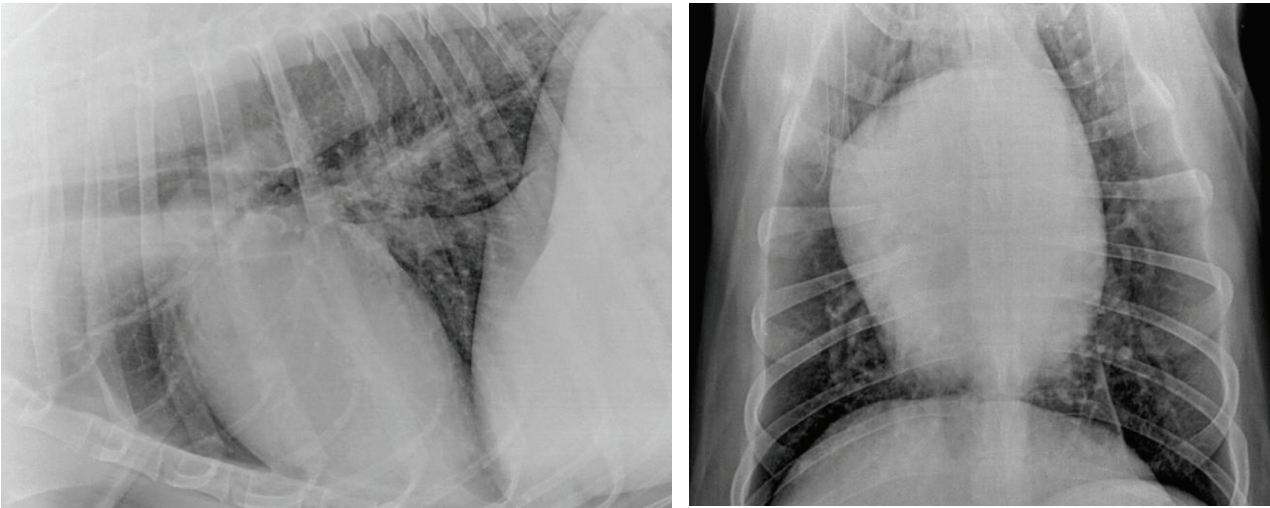


Figure 5. Dirofilariose modérée. Radiographie avec l'aimable autorisation de C. Thomas Nelson, DVM.

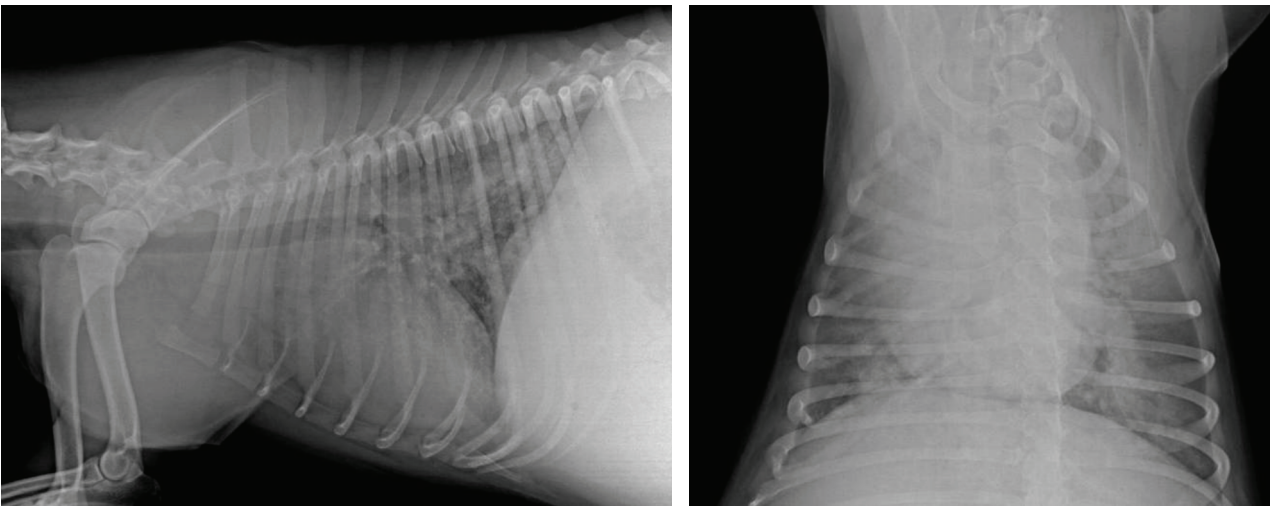


Figure 6. Dirofilariose grave. Radiographie avec l'aimable autorisation de C. Thomas Nelson, DVM.

ÉVALUATION PRÉ-ADULTICIDE

La quantité de tests diagnostiques nécessaires pour une évaluation pré-adulticide dépend de l'état clinique de chaque patient. Les tests cliniques et de laboratoire choisis ne devraient être réalisés que pour compléter les informations obtenues par une anamnèse, un examen physique et des tests sérologiques et de concentration sanguine. Il est important de remarquer que certains facteurs clés influencent la probabilité d'une complication thromboembolique après un traitement adulticide et que la réussite du traitement n'est pas facile à évaluer par un diagnostic standard, comme 1) l'activité du chien, 2) la gravité de l'atteinte des vaisseaux pulmonaires, et 3) la gravité de l'infestation (nombre élevé ou faible de vers).

Une activité élevée est l'un des facteurs les plus significatifs de complications liées à un traitement adulticide (Dillon et al, 1995; Fukami et al, 1998).

Avant le traitement, la capacité et la volonté du propriétaire à confiner correctement les chiens traités devraient être absolument vérifiées. Une limitation de l'activité est impérative, car l'exercice et l'excitation sont les présages de complications.

Les radiographies thoraciques peuvent aider à évaluer l'état cardio-pulmonaire de l'animal et peuvent être utiles pour évaluer le risque de complications après un traitement adulticide (Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986). Une maladie thromboembolique est fréquente chez les chiens infestés présentant des signes graves d'obstruction des artères pulmonaires à l'échographie, en particulier chez les animaux avec des symptômes cliniques (Rawlings et al, 1993b). Quels que soient les résultats de la radiographie, les dirofilaires doivent être éliminés, chez tous les patients qui peuvent tolérer la mort des vers.

Plus le nombre de vers tués durant le traitement

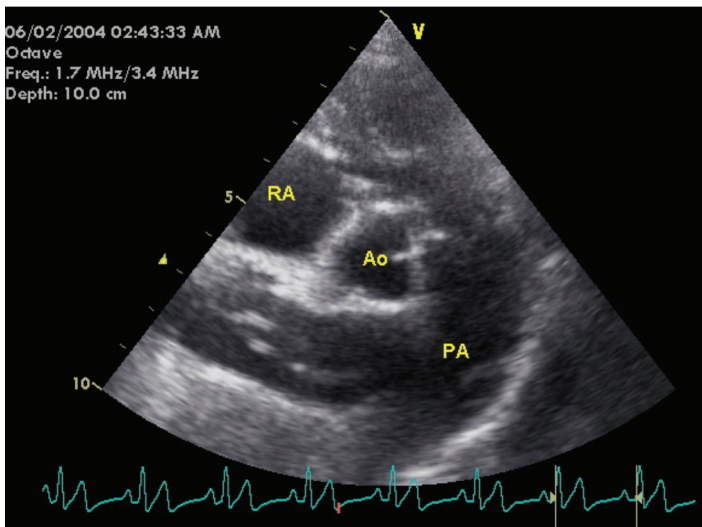


Figure 7. Échocardiogramme avec l'aimable autorisation de Matthew Miller, DVM.

adulticide est élevé, plus le risque d'une obstruction et d'une inflammation est important. Malheureusement, aucun test (ni combinaison de tests) n'est disponible pour déterminer avec précision le nombre de vers (Venco et al, 2004). Qu'ils soient infestés par de nombreux vers ou très peu, les chiens malades peuvent manifester aucun signe clinique et ne présenter que des modifications minimales à la radiographie. Alors, même avec un diagnostic poussé, il est difficile de prévoir les complications suite à un traitement adulticide. On doit toujours partir du principe que les complications suite à un traitement sont possibles et que chaque chien infesté doit être traité comme s'il était infesté par un grand nombre de vers ou qu'une réaction immunitaire très violente pourrait survenir lors de la mort des vers.

Dans le passé, en raison des limitations financières de certains propriétaires de chiens et de refuges d'animaux, un grand nombre de traitements adulticides ont été effectués sans diagnostic poussé.

Aucun protocole n'a été établi pour réaliser un bilan de prétraitement. Le bon sens doit toujours être de mise pour évaluer la nécessité, les bénéfices et l'ampleur de chaque procédure diagnostique réalisée. Chaque programme doit être établi en considérant aussi bien l'animal que son propriétaire.

La présence de dirofilaires adultes est dangereuse pour les chiens. Plus les vers adultes séjournent dans le corps de l'animal, plus les dégâts au niveau du système cardiopulmonaire sont importants et plus le risque de morbidité et de mortalité est élevé. Il est probable qu'un traitement sans diagnostic, même si ce n'est pas la meilleure solution, soit préférable à une absence de traitement.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le traitement des infestations par la dirofilariose chez les patients asymptomatiques ou chez ceux présentant des signes d'une infestation bénigne ne présente pas de problèmes en général si on limite l'effort physique. Celui des infestations modérées à sévères (Tableau 1) ou chez des patients ayant d'autres maladies est souvent plus compliqué.

Les objectifs d'un traitement contre la dirofilariose sont d'améliorer la condition clinique de l'animal et d'éliminer les vers à tous les stades de développement (microfilaires, stades larvaires, juvéniles et adultes) avec des complications minimales. Les chiens qui présentent des signes cliniques importants devraient être stabilisés avant l'administration d'un adulticide. Ceci peut nécessiter l'administration de glucocorticoïdes, de diurétiques, de vasodilatateurs, d'agents inotropes positifs et de thérapie hydrique.

Une bonne compréhension de la relation hôte-parasite est nécessaire pour gérer efficacement tous les cas. Comme prévu, le nombre de vers a un effet sur la sévérité de la maladie, mais le niveau d'activité

Tableau 1. Résumé des signes cliniques de la dirofilariose cardiaque canine

Bénigne	Asymptomatique ou toux
Modérée	Toux, intolérance à l'effort, bruits pulmonaires anormaux
Sévère	Toux, intolérance à l'effort, dyspnée, bruits pulmonaires et cardiaques anormaux, hypertrophie du foie (hépatomégalie), syncope (perte de conscience momentanée à cause d'un flux sanguin réduit au niveau du cerveau), ascite (épanchement liquidien dans la cavité abdominale), mort
Syndrome de la veine cave	Une apparition soudaine de léthargie sévère et une faiblesse accompagnée d'une hémoglobinémie et d'une hémoglobinurie

du chien est tout aussi important, si ce n'est plus. Des études contrôlées ont montré que les chiens infestés par 50 vers introduits chirurgicalement et dont les efforts physiques étaient limités, ont mis plus de temps à développer des signes cliniques de la maladie avec des signes de maladie vasculaire pulmonaire moindre que les chiens infestés par 14 vers avec une activité physique modérée (Dillon et al, 1995). Ceci a aussi été remarqué dans une étude avec des chiens infestés naturellement et chez qui il n'y avait pas de lien entre le nombre de vers et la résistance vasculaire pulmonaire, ce qui indique que l'interaction hôte-parasite joue un rôle important dans la sévérité de la maladie (Calvert, 1986). Une étude postérieure a constaté des résultats similaires chez des chiens traités par de la mélarsomine (Fukami et al, 1998).

Les vers vivants peuvent provoquer une endartérite et une hypertrophie musculaire des parois artériolaires, affectant en premier lieu les artères pulmonaires caudales. Les vers mourants ou morts sont responsables d'une grande part de la pathologie observée dans la maladie clinique. Lorsque les vers meurent, soit naturellement, soit à la suite d'un traitement adulticide, ils se décomposent et des fragments viennent se loger dans les artérioles pulmonaires distales et les lits capillaires dans les lobes pulmonaires caudaux, bloquant le flux sanguin. Ces fragments de vers associés à l'inflammation suscitée et l'agrégation plaquettaire génèrent une maladie thromboembolique (Case et al, 1995; Dillon et al, 1995; Hoskins et al, 1985; Rawlings et al, 1993a). Durant les périodes d'activité ou d'efforts accrus, le flux sanguin augmente et au niveau des vaisseaux obstrués, un décollement capillaire, une rupture puis une fibrose peuvent survenir. Ceci conduit à une résistance vasculaire pulmonaire accrue et potentiellement à une insuffisance cardiaque droite, ce qui démontre un lien direct entre le niveau d'activité du chien et la gravité de la maladie.

THÉRAPIE ADULTICIDE

Dichlorhydrate de mélarsomine

La mélarsomine qui est administrée par voie intramusculaire profonde dans les muscles épaxiaux ou dorsaux (entre L3 et L5), est le seul médicament adulticide approuvé par la FDA. Le lieu de l'injection peut engendrer une légère inflammation et être douloureux durant quelques jours. Ces effets peuvent être atténués en injectant la mélarsomine au niveau ventral du muscle épaxial à l'aide d'une

aiguille changée après avoir introduit le médicament dans la seringue et d'une dimension (longueur et diamètre) appropriées en fonction de la taille du chien. Un suivi strict des instructions du fabricant est impératif pour une bonne administration du produit. Une limitation des efforts physiques durant la convalescence est ESSENTIELLE pour minimiser les complications cardiopulmonaires (voir Thromboembolie pulmonaire).

La mélarsomine n'a pas montré d'effet sur les vers de moins de 4 mois (Dzimianski et al, 1989, 1990). Des données récentes non publiées suggèrent cependant que la mélarsomine pourrait être plus efficace sur les vers juvéniles que ce que l'on pensait (McCall et al, 2010). Le protocole à deux injections de mélarsomine (c.-à-d. deux injections de 2,5 mg/kg de poids corporel à 24 heures d'intervalle) indiqué sur la notice du produit et destiné à traiter des infestations de type 1 et 2, tue seulement environ 90% de vers adultes. Le protocole alternatif à trois doses (une injection de 2,5 mg/kg de poids corporel, suivie, au moins un mois plus tard, de deux injections d'une même dose à 24 heures d'intervalle) destiné à traiter des infestations de type 3, tue 98% des vers (Keister et al, 1992; Vezzoni et al, 1992). Les valeurs globales de l'efficacité reflètent le pourcentage de vers tués chez des groupes de chiens et non le pourcentage de chiens débarrassés des vers, qui est bien plus bas que les valeurs globales de l'efficacité. Le protocole à trois doses possède aussi l'avantage de diminuer le taux de complications et d'augmenter la sécurité du traitement, puisque beaucoup de vers adultes sont tués lors de la première injection de mélarsomine, et la plupart si ce n'est tous les vers restants sont tués avec la deuxième et la troisième injection.

L'évaluation de la sévérité de la maladie et l'utilisation du protocole à deux doses ne suffisent pas à assurer un traitement efficace. Mais, indépendamment de la sévérité de la maladie (à l'exception du syndrome de la veine cave), le protocole à trois doses est conseillé par l'American Heartworm Society pour l'efficacité et la sécurité accrues qu'il offre.

Thromboembolie pulmonaire

La thromboembolie pulmonaire est une conséquence inévitable d'une thérapie adulticide réussie et peut être grave si l'infestation est importante et que les artères pulmonaires sont très atteintes. Si des signes d'embolies apparaissent (faible fièvre, toux, hémoptysie, aggravation de l'insuffisance cardiaque droite), ils deviennent

habituellement visibles dans les 7 à 10 jours, mais il arrive qu'ils ne deviennent apparents que 4 semaines après la fin du traitement adulticide. Une embolie légère dans des zones relativement saines des poumons peut passer cliniquement inaperçue (Hirano et al, 1992). Un facteur crucial pour réduire le risque de complications thromboemboliques est une limitation STRICTE des efforts physiques.

THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES

Stéroïdes

L'administration de petites doses de glucocorticoïdes anti-inflammatoires aide à contrôler les signes cliniques de la thromboembolie pulmonaire (Atwell and Tarish, 1995). Tandis que des études montrent une baisse de l'efficacité du thiacétarsamide lorsque les glucocorticoïdes étaient administrés conjointement (Rawlings et al, 1984), une étude a montré qu'il n'y avait pas de baisse de l'efficacité de la mélarsomine lorsqu'elle était utilisée conjointement avec de la prednisone (Dzimianski et al, 2010). Dans les zones fortement endémiques où les animaux sont plus enclins à être infestés par de nombreux vers, les glucocorticoïdes tels que la prednisone peuvent être utilisés. Les doses habituelles de la prednisone sont : 0,5 mg/kg deux fois par jour durant la première semaine, 0,5 mg/kg une fois par jour durant la deuxième semaine, puis 0,5 mg/kg un jour sur deux durant 1 à 2 semaines.

AINS/Aspirine

L'utilisation empirique de l'aspirine pour ses effets anti-thrombotiques ou pour réduire l'artérite pulmonaire n'est pas conseillée chez les chiens infestés (Boudreaux et al, 1991). Il n'y a pas de preuves évidentes des bénéfices cliniques et certaines recherches suggèrent que l'aspirine pourrait être contre-indiquée.

Doxycycline

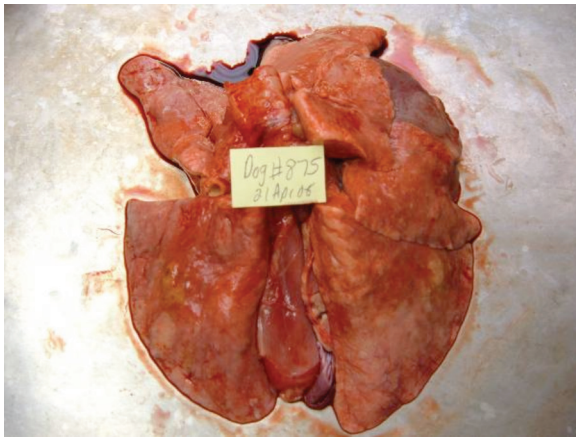
De nombreux nématodes filaires, dont *Dirofilaria immitis*, abritent des bactéries endosymbiotiques intracellulaires aérobies strictes à Gram négatif de la famille des *Wolbachia (rickettsies)* (Kozek, 2005; Taylor et al, 2005). La doxycycline réduit le nombre de *Wolbachia* chez les vers à tous les stades de développement. L'administration de doxycycline durant le premier et le deuxième mois après une infestation expérimentale par des dirofilaires a été létale pour les larves de troisième et de quatrième stade (McCall et al, 2011). De plus, chez les chiens infestés par des adultes, la doxycycline a graduellement éliminé la microfilarémie (Bazzocchi

et al, 2008; McCall et al, 2008a). Les microfilaires, issues de chiens traités avec de la doxycycline et ingérées par des moustiques, se sont développées en larves de troisième stade qui paraissaient normales et mobiles, mais qui n'ont pas pu se développer en vers adultes, ce qui a réduit le risque de sélection d'une sous-population résistante (McCall et al, 2008a, 2014b).

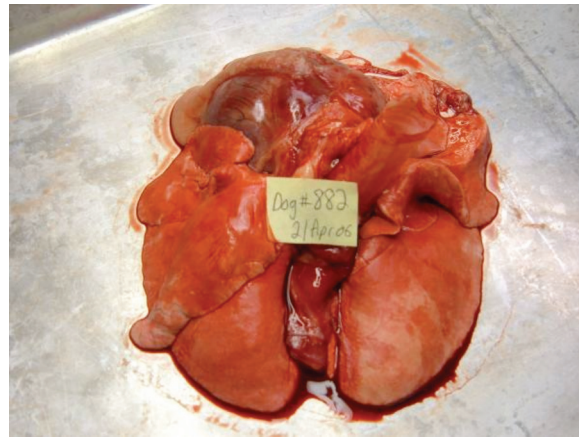
Wolbachia a aussi été impliquée comme une composante de la pathogénie des maladies à filaires, probablement par le biais de ses métabolites (Bouchery et al, 2013; Kramer et al, 2005). Des études récentes ont montré que la principale protéine de surface de *Wolbachia* induit une réponse IgG spécifique chez les hôtes infestés par *D immitis* (Kramer et al, 2005). Certains ont émis l'hypothèse que *Wolbachia* pourrait contribuer à une inflammation pulmonaire et rénale par le biais de ses protéines de surface. Des études ont montré que des chiens infestés par des dirofilaires à des fins expérimentales et traités par ivermectine et doxycycline avant de recevoir les injections de mélarsomine avaient moins de troubles pulmonaires associés à la mort des vers (Figure 8) (Kramer et al, 2011; McCall et al, 2008a).

La doxycycline, lorsqu'elle est intégrée à un traitement contre la dirofilariose, devrait être administrée avant la mélarsomine afin que les *Wolbachia* et leurs métabolites soient moins nombreux voire même absents au moment où les vers meurent et se fragmentent. La doxycycline est administrée à 10 mg/kg deux fois par jour durant 4 semaines. Il a été montré que la doxycycline éliminait plus de 95% des *Wolbachia* dans les nématodes filaires *Wuchereria bancrofti*, avec comme résultat une élimination de la microfilarémie durant 12 mois (Hoerauf et al, 2003). Ces données suggèrent une absence de *Wolbachia*, ou au moins un nombre très réduit, vu que cet organisme est nécessaire pour l'embryogenèse. Chez *D immitis* (adultes et microfilaires) les données suggèrent que le nombre de *Wolbachia* reste faible durant au moins 12 mois après l'administration de la doxycycline (Rossi et al, 2010).

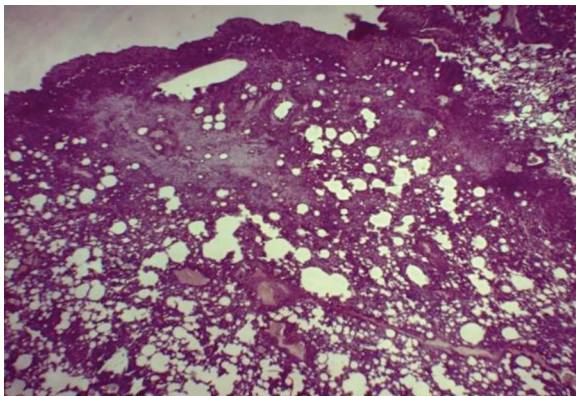
La minocycline a montré être très efficace dans l'élimination des *Wolbachia* chez les nématodes filaires *Onchocerca gutturosa* (Townson et al, 2006). Aucune étude publiée n'a été réalisée sur *D immitis*, mais les données pharmacologiques disponibles et des rapports anecdotiques suggèrent qu'elle est une alternative possible si la doxycycline n'est pas



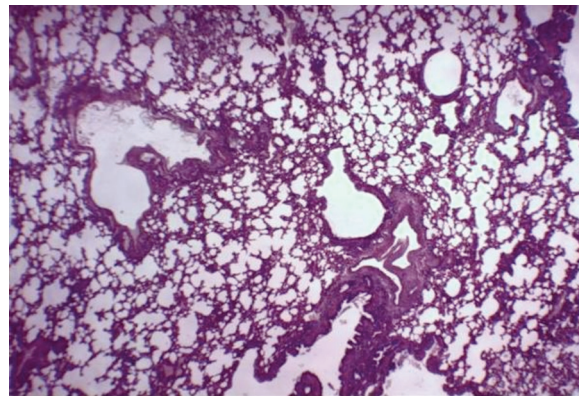
Uniquement mélarsonine



Ivermectine / Doxycycline / Mélarsonine



Uniquement mélarsonine



Ivermectine / Doxycycline / Mélarsonine

Figure 8. Atteinte pulmonaire associée à la mort des dirofilaires chez des chiens infestés à des fins expérimentales et traités par ivermectine et doxycycline avant de recevoir les injections de mélarsonine. Photos avec l'aimable autorisation de John McCall, PhD et Laura Kramer, DVM, PhD.

disponible. Les dosages sont les mêmes que pour la doxycycline.

Les lactones macrocycliques

Il est très probable que les chiens atteints de dirofilariose abritent des vers ayant entre moins d'un mois et jusqu'à 7 ans. L'efficacité partielle de la mélarsonine contre les vers adultes jeunes pourrait être un problème dans l'élimination totale de tous les vers. Le manque de sensibilité entre les lactones macrocycliques et la mélarsonine est montré dans la Figure 9.

Le manque de sensibilité peut être minimisé en administrant des lactones macrocycliques de façon préventive 2 mois avant l'administration de mélarsonine. Ceci réduit les nouvelles infestations, élimine les larves sensibles existantes et permet aux vers plus âgés (de 2 à 4 mois) d'atteindre un âge où ils seront plus sensibles à la mélarsonine. La diminution du manque de sensibilité peut aussi être renforcée par l'utilisation conjointe de doxycycline durant 30 jours, car ceci éliminera principalement

toutes les larves en phase de développement durant les 60 premiers jours de l'infestation.

Les lactones macrocycliques administrées comme microfilaricides peuvent provoquer une baisse rapide du nombre de microfaires et devraient être utilisées avec précaution chez les chiens infestés par un grand nombre de microfaires. Un prétraitement avec des antihistaminiques et des glucocorticoïdes va minimiser les réactions potentielles. La moxidectine administrée par voie topique a été approuvée par la FDA comme un traitement de la dirofilariose chez les chiens pour l'élimination des microfaires. Aucun effet indésirable à cause d'un nombre important de microfaires n'a été observé dans les études de laboratoire ou sur le terrain menées pour l'approbation de ce produit (McCall et al, 2014).

Lactones macrocycliques/Doxycycline

Certaines lactones macrocycliques associées avec la doxycycline suppriment l'embryogenèse et affaiblissent les dirofilaires adultes. Comme

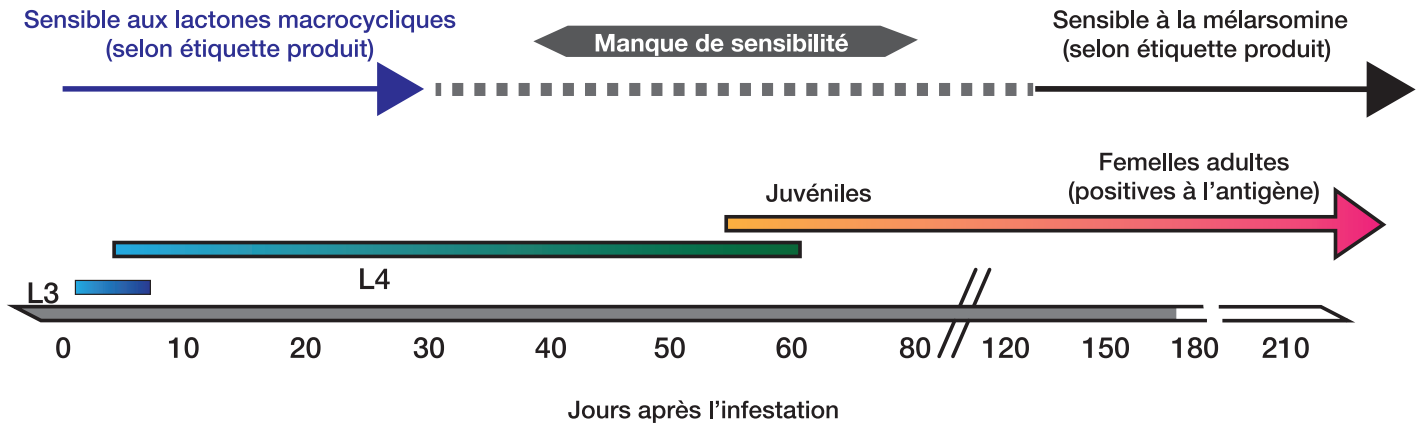


Figure 9. Chronologie du développement de *D immitis* montrant les périodes de sensibilité aux lactones macrocycliques et à la mélarsonine. La ligne pointillée représente le « manque de sensibilité » lorsque *D immitis* semble être insensible à tout traitement. Par Merial Limited, Duluth, GA. ©2008. Tous droits réservés.

mentionné précédemment, la doxycycline réduit la quantité de *Wolbachia* pour tous les stades de développement des dirofilaires. Des études ont montré que l'administration de doxycycline en combinaison avec de l'ivermectine a un effet adulticide plus rapide qu'avec de l'ivermectine seule, et plus efficace qu'avec de la doxycycline seule (réduction du nombre de *Wolbachia*) (Bazzocchi et al, 2008). Des rapports anecdotiques sur d'autres lactones macrocycliques aux propriétés adulticides suggèrent des résultats similaires, mais aucune étude de confirmation n'a été publiée.

Dans les cas où une thérapie arsenicale (mélarsonine) n'est pas possible ou si elle est contre indiquée, l'utilisation d'un traitement préventif de la dirofilariose avec l'administration de doxycycline à 10 mg/kg deux fois par jour durant 4 semaines peut être envisagée. Un test sérologique devrait être effectué tous les 6 mois et le chien ne doit être considéré comme sain qu'après deux tests sérologiques consécutifs négatifs, faits à 6 mois d'intervalle. Si le chien est toujours positif aux antigènes au bout d'un an, une thérapie à la doxycycline doit être effectuée. Les efforts physiques doivent être strictement limités durant le traitement.

PROTOCOLE DE TRAITEMENT RECOMMANDÉ PAR L'AHS

L'AHS recommande une approche multimodale, basée sur les informations présentées ci-dessus et décrites dans l'exemple de protocole de gestion ci-dessous (Tableau 2) (Nelson, 2012).

Une étude rétrospective de cas cliniques comparant le protocole décrit dans le Tableau 2, avec un protocole similaire sans doxycycline a montré une

baisse des complications respiratoires et des taux de mortalité lorsque la doxycycline était incluse (Nelson and Sellers, 2013).

EXTRACTION CHIRURGICALE DES VERS ADULTES

Syndrome de la veine cave (Dirofilarial Hemoglobinuria)

Le syndrome de la veine cave se développe de façon aiguë chez certains chiens fortement infestés lorsque les vers adultes obstruent partiellement le flux sanguin par la valve tricuspide et interfèrent avec la fermeture de celle-ci. Une congestion hépatique passive sévère, un murmure systolique important de régurgitation tricuspide et des pulsations jugulaires sont caractéristiques de ce syndrome. Le diagnostic est basé sur une apparition soudaine de léthargie sévère, de la dyspnée, des muqueuses pâles et une faiblesse accompagnée d'une hémoglobinémie et d'une hémoglobinurie (Atwell and Buoro, 1988; Kitagawa et al, 1986; Venco, 1993). Le syndrome de la veine cave peut être confirmé de façon concluante par une échocardiographie permettant de visualiser les vers dans l'orifice tricuspide et dans la veine cave postérieure (Figure 10) (Atkins et al, 1988). L'évolution clinique est souvent fatale dans les 2 jours si une extraction chirurgicale des vers n'est pas réalisée rapidement.

L'extraction chirurgicale des vers dans l'atrium droit et dans l'orifice de la valve tricuspide peut être réalisée sous sédation légère (peut ne pas être nécessaire), sous anesthésie locale et soit à l'aide d'une pince crocodile flexible ou rigide, soit à l'aide d'un collet d'extraction intravasculaire introduit de préférence via la veine jugulaire externe droite (Yoon et al, 2013). Avec l'aide d'un guidage fluoroscopique s'il est disponible, l'instrument

Tableau 2. Protocole de gestion recommandé par l’AHS

Jour	Traitement
Jour 0	<p>Chiens diagnostiqués et vérifiés positifs à la dirofilariose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test d’antigènes (Ag) positif vérifié avec un test des microfilaries (MF) • Si aucun microfilarie n’est détecté, confirmer avec un 2^e test Ag d’un autre fabricant <p>Limiter les efforts.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plus les symptômes sont importants, plus les efforts doivent être limités <p>Si le chien est symptomatique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le stabiliser avec une thérapie et des soins appropriés • Prednisone administrée à 0,5 mg/kg deux fois par jour la 1^e semaine, 0,5 mg/kg une fois par jour la 2^e semaine, 0,5 mg/kg un jour sur deux la 3^e et 4^e semaine
Jour 1	<p>Administer un traitement préventif de la dirofilariose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si des microfilaries sont détectées, administrer des antihistaminiques et des glucocorticoïdes si la prednisone n’est pas déjà administrée, pour éviter les risques d’anaphylaxie • Garder en observation durant au moins 8 heures pour s’assurer de l’absence de réaction
Jour 1–28	<p>Doxycycline administrée à 10 mg/kg deux fois par jour durant 4 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduit les complications liées à la mortalité des vers • Perturbe la transmission des dirofilaires
Jour 30	<p>Administer un traitement préventif de la dirofilariose.</p>
Jour 60	<p>Administer un traitement préventif de la dirofilariose.</p> <p>Première injection de mélarsomine à 2,5 mg/kg par voie intramusculaire (IM)</p> <p>Prednisone administrée à 0,5 mg/kg deux fois par jour la 1^e semaine, 0,5 mg/kg une fois par jour la 2^e semaine, 0,5 mg/kg un jour sur deux la 3^e et 4^e semaine</p> <p>Limiter encore plus les efforts physiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confinement en cage/garder en laisse si jardin
Jour 90	<p>Administer un traitement préventif de la dirofilariose.</p> <p>Deuxième injection de mélarsomine à 2,5 mg/kg IM</p>
Jour 91	<p>Troisième injection de mélarsomine à 2,5 mg/kg IM</p> <p>Prednisone administrée à 0,5 mg/kg deux fois par jour la 1^e semaine, 0,5 mg/kg une fois par jour la 2^e semaine, 0,5 mg/kg un jour sur deux la 3^e et 4^e semaine</p> <p>Continuer de limiter les efforts durant 6 à 8 semaines après la dernière injection de mélarsomine.</p>
Jour 120	<p>Test de détection des microfilaries.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si positif, administrer des microfilaricides et procéder à un nouveau test 4 semaines plus tard. Mettre en place un traitement préventif de la dirofilariose sur toute l’année.
Jour 271	<p>Test d’antigènes effectué 6 mois après la fin du traitement. Recherche de microfilaries.</p>

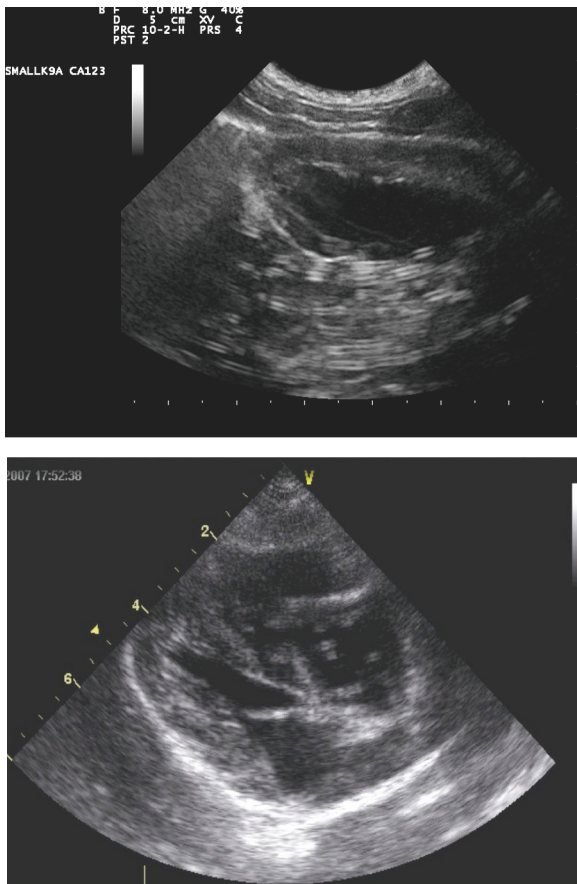


Figure 10. Syndrome de la veine cave. Échocardiogramme, avec l'aimable autorisation de Stephen Jones, DVM (*ci-dessus*) et de Matthew Miller, DVM (*ci-dessous*).

devrait être introduit jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de vers (Figure 11) (Ishihara et al, 1988; Jackson et al, 1977). Immédiatement après une intervention réussie, le murmure devrait s'adoucir ou disparaître et l'hémoglobinurie devrait disparaître au bout de 12 à 24 heures. Une thérapie hydrique peut s'avérer nécessaire chez des chiens hypovolémiques dans un état critique afin de restaurer la fonction rénale et hémodynamique. Quelques semaines après l'intervention chirurgicale, une chimio-thérapie adulticide est conseillée pour éliminer les vers restants, en particulier s'ils sont encore visibles sur l'échocardiographie.

Infestations artérielles pulmonaires

On peut atteindre l'artère pulmonaire principale et les bronches lobaires par une pince crocodile flexible guidée par fluoroscopie. La mortalité peropératoire avec cette technique est très faible (Morini et al, 1998). La survie globale et le taux de récupération des chiens ayant un risque élevé de thromboembolie pulmonaire sont nettement améliorés par l'extraction chirurgicale d'un maximum de vers avant de

commencer une thérapie adulticide. Lorsque cela est possible, l'extraction est une procédure de choix pour les chiens les plus fortement infestés et à risque élevé. Avant de choisir cette méthode, une visualisation par échocardiographie du cœur droit et des artères pulmonaires devrait être réalisée pour déterminer s'il y a suffisamment de vers à des endroits faciles d'accès.

THÉRAPIES ALTERNATIVES

Administration de lactones macrocycliques à long terme

Les méthodes à mort lente, utilisant une administration mensuelle continue de doses prophylactiques d'une lactone macrocyclique, NE SONT PAS CONSEILLÉES. Alors qu'elles sont efficaces pour réduire la durée de vie des vers juvéniles et adultes, il semble que plus les vers sont âgés et moins ils sont sensibles et mettent plus de temps à mourir (McCall et al, 2001). Il a été montré que l'effet adulticide des lactones macrocycliques nécessite plus de 2 ans d'administration continue pour arriver à éliminer 95% des vers adultes et que la durée de limitation des efforts physiques est inconnue avec cette approche (Rawlings et al, 2001). Durant cette période, l'infestation persistera et les complications continueront à progresser. Par ailleurs, l'utilisation des lactones macrocycliques en monothérapie chez des chiens infestés représente un risque potentiel de sélection de sous-populations résistantes de vers (Bowman, 2012; Geary et al, 2011).

Phytothérapies

Aucune phytothérapie ou thérapie « naturelle » ne s'est avérée sûre et efficace dans la prévention ou le traitement de la dirofilariose.

CONFIRMATION DE L'EFFICACITÉ ADULTICIDE

Une amélioration clinique est possible sans une élimination complète des vers adultes. Les vers qui survivent au traitement adulticide sont toujours des femelles produisant des antigènes. La plupart des chiens microfilarémiques infestés uniquement par des femelles suite à un traitement adulticide présentent une infestation occulte dans les 6 à 9 mois, avec ou sans traitement microfilaricide et en particulier s'ils sont traités par de la doxycycline et s'ils ont reçu un traitement préventif avec une lactone macrocyclique pendant et après la thérapie adulticide (Grandi et al, 2010; McTier et al, 1994). En conséquence, l'amélioration clinique et l'élimination

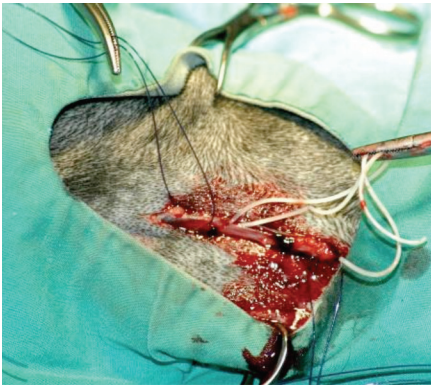
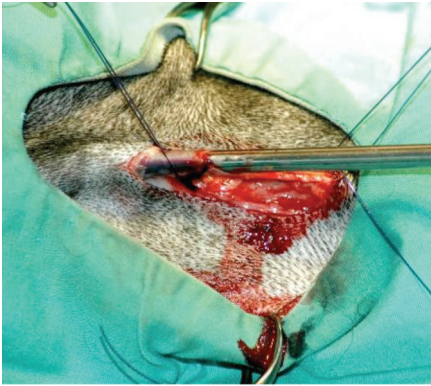
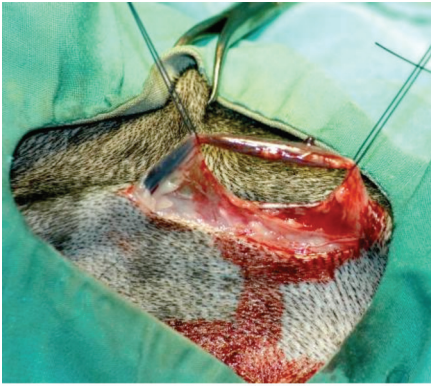


Figure 11. Extraction chirurgicale des vers. Photos avec l'aimable autorisation de C. Thomas Nelson, DVM.

réussie des microfilaries du sang ne sont pas la preuve d'un effet adulticide complet. La réapparition de microfilaries 6 mois plus tard peut être due à une élimination incomplète des vers adultes, à la maturation de vers immatures si le traitement préventif n'a pas été administré durant la thérapie adulticide, ou à une nouvelle infestation en cas de délai dans la chimioprophylaxie.

Le test sérologique est la méthode la plus fiable pour confirmer l'efficacité d'une thérapie adulticide. Si tous les vers femelles ont été tués, les antigènes des vers ne devraient plus être décelables 6 mois après le traitement (Maxwell et al, 2014; McTier et al, 1994). Mais cet unique résultat de test ne vérifie pas que le chien n'est pas infesté par des vers, puisque les larves et/ou les vers juvéniles peuvent être présents et ne pas produire une quantité suffisante d'antigènes pour faire réagir le test. Ceci est particulièrement crucial si lactone macrocyclique n'a été administrée avant ou conjointement à une thérapie adulticide. Si un chien infesté est traité immédiatement avec un adulticide et qu'une lactone macrocyclique n'est administrée que 3 à 4 semaines après la dernière dose d'adulticide, le chien devra présenter un test sérologique négatif 7 mois après la dose initiale de lactone macrocyclique pour que l'on puisse considérer qu'il est débarrassé des vers adultes. Puisque les vers adultes peuvent continuer à mourir durant plus d'un mois après l'administration de l'adulticide, les chiens qui présentent un test sérologique positif dans les 6 mois après le traitement devraient obtenir plus de temps pour éliminer les antigènes de leur organisme avant un nouveau traitement.

ÉLIMINATION DES MICROFILAIRES

Les lactones macrocycliques administrées comme microfilaricides peuvent provoquer une baisse rapide du nombre de microfilaries et devraient être utilisés avec précaution chez les chiens infestés par un grand nombre de microfilaries. L'administration d'antihistaminiques et de glucocorticoïdes avant un traitement est conseillée en cas d'une infestation importante par des microfilaries afin de minimiser les réactions possibles (Bowman and Atkins, 2009). La moxidectine topique est un produit approuvé par la FDA pour l'élimination des microfilaries (McCall et al, 2014). Aucun effet indésirable à cause d'un nombre important de microfilaries n'a été observé dans les études de laboratoire ou sur le terrain menées pour l'approbation de ce produit.

Par le passé, un traitement microfilaricide était administré habituellement 3 semaines à un mois après une thérapie adulticide, avec l'idée que des traitements de plusieurs semaines étaient souvent nécessaires pour éliminer complètement les microfilaries du sang (McCall et al, 2008b). Les protocoles actuels utilisant de la doxycycline associée à des doses préventives régulières de lactones macrocycliques ont éliminé en grande partie la nécessité d'éliminer les microfilaries après un traitement adulticide (Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a). L'administration d'une lactone macrocyclique devrait toujours débiter dès que l'on diagnostique la dirofilariose chez un chien. En incluant la doxycycline dans le protocole du traitement, comme décrit précédemment, on accélère l'élimination des microfilaries.

Lorsque l'élimination des microfilaries est réalisée durant une chimioprophylaxie, un test de détection des microfilaries devrait être réalisé chez les chiens traités par adulticide en même temps que le test sérologique, c'est-à-dire 6 mois après le traitement. Le contrôle de la diffusion des dirofilaires suppose une baisse des réservoirs d'infestation microfilarémiques dans la population de chiens et les bénéfices d'un tel agissement ont été décrits précédemment (voir CHIMIO-PROPHYLAXIE DE LA DIROFILARIOSE).

CHIRURGIE EFFICACE CHEZ LES CHIENS INFESTÉS PAR DES DIROFILAIRES

Les vétérinaires sont souvent confrontés à la décision d'effectuer ou non une chirurgie sur un chien infesté par des dirofilaires. Une étude a montré qu'il n'y avait pas de complications périopératoires chez les chiens atteints de dirofilariose et qui présentent des signes cliniques légers ou qui n'ont pas de signes cliniques (Peterson et al, 2014). Les procédures chirurgicales devraient être évitées chez les chiens présentant des symptômes plus avancés de la maladie et un traitement utilisant le protocole du Tableau 2 devrait être initié. La chirurgie peut alors être réalisée 6 mois après le traitement adulticide si le chien s'est suffisamment rétabli.

LES RÉFÉRENCES

- Abraham D, Grieve RB. Genetic control of murine immune responses to larval *Dirofilaria immitis*. *J Parasitol*. 1990;76:523-528.
- Abraham D, Grieve RB, Mika-Grieve M. *Dirofilaria immitis*: surface properties of third- and fourth-stage larvae. *Exp Parasitol*. 1988;65:157-167.
- Atkins CE. Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens. *J Am Vet Med Assoc*. 2003;222:1221-1223.
- Atkins CE, Keene BW, McGuirk SM. Pathophysiologic mechanism of cardiac dysfunction in experimentally induced heartworm caval syndrome in dogs: an echocardiographic study. *Am J Vet Res*. 1988;49:403-410.
- Atwell RB, Buoro IJB. Caval syndrome. In Boreman PFL, Atwell RB (eds): *Dirofilariasis*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988, pp 191-203.
- Atwell RB, Tarish JH. The effect of oral, low-dose prednisolone on the extent of pulmonary pathology associated with dead *Dirofilaria immitis* in a canine lung model. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 103-111.
- Badertscher RR, Losonsky JM, Paul AJ, Kneller SK. Two-dimensional echocardiography for diagnosis of dirofilariasis in nine dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1988;193:843-846.
- Bazzocchi C, Mortarino M, Grandi G, et al. Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *Int J Parasitol*. 2008;38:1401-1410.
- Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007;7:76-85.
- Blagburn BL, Bowles J, Loebel R, et al. Evidence of genetic selection following treatment of a heartworm-infected, microfilaremic dog with increasing dosages of ivermectin. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013, p 64.
- Blagburn BL, Dillon AR, Arther RG, et al. Comparative efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the MP3 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol*. 2011;176:189-194.

- Blagburn BL, Dillon R, Prichard, R, et al. Characterization of heartworm prevention failures in the central United States. In *Proceedings of the 13th Triennial Heartworm Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010, p 27.
- Blagburn BL, Dillon AR, et al. Comparative efficacy of four commercially available preventive products against JYD-34 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. In *Heartworms Today: Proceedings of the 2013 Triennial Symposium*, New Orleans, LA. American Heartworm Society, 2013.
- Blagburn B, Vaughan J, et al. Evaluation of susceptibility of heartworm (*Dirofilaria immitis*) biotypes to macrocyclic lactones using microfilariae-based single-dose and dose-mortality regression assays. *Proceedings of the AAVP 56th Annual Meeting*, St Louis, MO, 2011.
- Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, et al. The symbiotic role of *Wolbachia* in Onchocercidae and its impact on filariasis. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:131-140.
- Boudreaux M, Dillon AR, Ravis WR, et al. Effects of treatment with aspirin or aspirin/dipyridamole combination in heartworm negative, heartworm infected, and embolized heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res*. 1991;52(12):1992-1999.
- Bourguinat C, Keller K, Bhan A, et al. Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the AAVP 56th Annual Meeting*, St. Louis, MO, 2011a, p 108.
- Bourguinat C, Keller K, Prichard RK, Geary TG. Genetic polymorphism in *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol*. 2011b;176:368-373.
- Bowman DD. Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasites Vectors*. 2012;5:138.
- Bowman DD, Atkins CE. Heartworm biology, treatment, and control. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2009;39:1127-1158.
- Bowman DD, Lee ACY, Harrington LC, et al. Testing the efficacy of an injectable moxidectin formulation (ProHeart® 6) against a field isolate of canine heartworm. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Bowman DD, Little SE, Lorentzen L, et al. Prevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: Results of a national clinic-based serologic survey. *Vet Parasitol*. 2009;160:138-148.
- Calvert CA. Treatment of heartworm disease with associated severe pulmonary arterial disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '86*, New Orleans. American Heartworm Society, 1986, pp 125-129.
- Calvert CA, Rawlings CA. Canine heartworm disease. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 519-549.
- Case JL, Tanner PA, Keister DM, Meo NJ. A clinical field trial of melarsomine dihydrochloride (RM340) in dogs with severe (class 3) heartworm disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 243-250.
- Christensen BM, Hollander AL. Effect of temperature on vector parasite relationships of *Aedes trivittatus* and *Dirofilaria immitis*. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*. 1978;45:115-119.
- Christensen BM, Rowley WA. Observations on the laboratory biology and maintenance of *Aedes trivittatus*. *Mosquito News*. 1978;38:9-14.
- Courtney CH. Predicting heartworm burdens with a heartworm antigen test kit. *JAAHA*. 1987;23:387-390.

Courtney CH, Cornell JA. Evaluation of heartworm immunodiagnostic tests. *J Am Vet Med Assoc.* 1990;197:724-729.

Courtney CH, Zeng Q-Y. Comparison of heartworm antigen test kit performance in dogs having low heartworm burdens. *Vet Parasitol.* 2001;96:317-322.

Darsie R Jr, Ward R. *Identification and Geographical Distribution of the Mosquitoes of North America, North of Mexico.* University Press of Florida, Gainesville, FL, 2005.

Dillon AR, Brawner WR, Hanrahan L. Influence of number of parasites and exercise on the severity of heartworm disease in dogs. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, p 113.

Dillon AR, Warner AE, Molina RM. Pulmonary parenchymal changes in dogs and cats after experimental transplantation of dead *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 97-101.

Dzimianski MT, McCall JW, Mansour AM. The effect of prednisone on the efficacy of melarsomine dihydrochloride against adult *Dirofilaria immitis* in experimentally infected beagles. In *State of the Heartworm '10 Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.

Dzimianski MT, McCall JW, McTier TL, Raynaud JP. Efficacy of RM 340 compared with thiacetarsamide judged by objective criteria. 1. Controlled laboratory tests in canine models. In *Proceedings of the AAVP 35th Annual Meeting*. San Antonio, TX, 1990, p 51.

Dzimianski MT, McTier TL, McCall JW, Raynaud JP. Assessment of filaricidal activity of a new filaricide (RM 340) against immature and adult heartworms using experimental canine models. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Washington, DC. American Heartworm Society, 1989, pp 147-153.

Ernst J, Slocombe JOD. The effect of low temperature on developing *Dirofilaria immitis* larvae in *Aedes triseriatus*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '83*, Orlando, FL. American Heartworm Society, 1983, pp 1-4.

Evans CC. An *in vitro* bioassay for measuring anthelmintic susceptibility in *Dirofilaria immitis*. Thesis for Master of Science Degree. University of Georgia, Athens, GA, 2011.

Fortin JF, Slocombe JOD. Temperature requirements for the development of *Dirofilaria immitis* in *Aedes triseriatus* and *Ae. vexans*. *Mosquito News.* 1981;41:625-633.

Fukami N, Hagio M, Okano S, Watanabe S. Influence of exercise on recovery of dogs following heartworm adulticide treatment with melarsomine. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 225-227.

Geary TG, Bourguinat C, Prichard RK. Evidence for macrocyclic lactone anthelmintic resistance in *Dirofilaria immitis*. *Topics Companion Anim Med.* 2011;26:186-192.

Georgi JR, Georgi ME. Heartworms and other filarids. In *Canine Clinical Parasitology*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1992, pp 192-198.

Gjullin CM, Yates WW, Stage HH. Studies on *Aedes vexans* (Meig.) and *Aedes sticticus* (Meig.) floodwater mosquitoes in the lower Columbia River Valley. *Ann Entomol Soc Am.* 1950;43:262-275.

Grandi G, Quintavalla C, Mavropoulou A, et al. A combination of doxycycline and ivermectin is adulticidal in dogs with naturally acquired heartworm disease (*Dirofilaria immitis*). *Vet Parasitol.* 2010;169:347-351.

Grieve RB, Knight DH. Anti-*Dirofilaria immitis* antibody levels before and after anthelmintic treatment of experimentally infected dogs. *J Parasitol.* 1985;71:56-61.

- Guerrero J, McCall JW, Genchi C, et al. Recent advances in heartworm disease. *Vet Parasitol.* 2004;125:105-130.
- Hinman EH, Hurlbut HS. A study of winter activities and hibernation of *Anopheles quadrimaculatus* in the Tennessee Valley. *Am J Trop Med Hyg.* 1940;20:431-446.
- Hirano Y, Kitagawa H, Sasaki Y. Relationship between pulmonary arterial pressure and pulmonary thromboembolism associated with dead worms in canine heartworm disease. *J Vet Med Sci.* 1992;54:897-904.
- Hoerauf A, Mand S, Fischer K, et al. Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis-depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol.* 2003;192:211-216.
- Hoskins JD, Hribernik TN, Kearney MT. Complications following thiacetarsamide sodium therapy in Louisiana dogs with naturally-occurring heartworm disease. *Cornell Vet.* 1985;75:531-539.
- Ishihara K, Kitagawa H, Ojima M, et al. Clinicopathological studies on canine dirofilarial hemoglobinuria. *Jap J Vet Sci.* 1978;40:525-537.
- Ishihara K, Kitagawa H, Sasaki Y. Efficacy of heartworm removal in dogs with dirofilarial hemoglobinuria using flexible alligator forceps. *Jap J Vet Sci.* 1988;50:739-745.
- Jackson RF. The venae cavae syndrome. In *Proceedings of the Heartworm Symposium 1974*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1974, pp 48-50.
- Jackson RF, Seymour WG, Growney PJ, Otto GF. Surgical treatment of the caval syndrome of canine heartworm disease. *J Am Vet Med Assoc.* 1977;171:1065-1069.
- Kaminsky R, Lizundia R, Blagburn B, et al. Efficacy studies in dogs demonstrate resistance of *Dirofilaria* against ivermectin and other macrocyclic lactones. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Kartman L. Factors influencing infection of the mosquito with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Exp Parasitol.* 1953;2:27-78.
- Keister DM, Dzimianski MT, McTier TL, et al. Dose selection and confirmation of RM 340, a new filaricide for the treatment of dogs with immature and mature *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*, Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 225-229.
- Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K. Clinical studies on canine *dirofilarial hemoglobinuria*: relationship between the presence of heartworm mass at the tricuspid valve orifice and plasma hemoglobin concentration. *Jap J Vet Sci.* 1986;48:99-103.
- Knight DH, Lok JB. Seasonality of heartworm infection and implications for chemoprophylaxis. *Clin Tech Small Anim.* 1998;13:77-82.
- Knott J. A method for making microfilarial surveys on day blood. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1939;33:191-196.
- Kotani T, Powers KG. Developmental stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *Am J Vet Res.* 1982;43:2199-2206.
- Kozek WJ. What is new in the *Wolbachia/Dirofilaria* interaction. *Vet Parasitol.* 2005;133(2-3):127-132.
- Kozek WJ, Vazquez AE, Gonzalez C Jr, et al. Prevalence of canine filariae in Puerto Rico and the Caribbean. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995.

- Kramer L, Grandi G, Passeri B, et al. Evaluation of lung pathology in *Dirofilaria immitis* – Experimentally infected dogs treated with doxycycline or a combination of doxycycline and ivermectin before administration of melarsomine dihydrochloride. *Vet Parasitol.* 2011;176:357-360.
- Kramer L, Simon F, Tamarozzi F, et al. Is *Wolbachia* complicating the pathological effects of *Dirofilaria immitis* infections? *Vet Parasitol.* 2005;133(2-3):133-136.
- Kramer LH, Tamarozzi F, Morchón R, et al. Immune response to and tissue localization of the *Wolbachia* surface protein (WSP) in dogs with natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005;106:303-308.
- Kume S, Itagaki S. On the life-cycle of *Dirofilaria immitis* in the dog as the final host. *Br Vet J.* 1955;111:16-24.
- Lee ACY, Bowman DD, Lucio-Forster A, et al. Evaluation of a new in-clinic method for the detection of canine heartworm antigen. *Vet Parasitol.* 2011;177:387-391.
- Lichtenfels JR, Pilitt PA, Kotani T, Powers KG. Morphogenesis of developmental stages of *Dirofilaria immitis* (Nematoda) in the dog. *Proc Helm Soc Wash.* 1985;52:98-113.
- Lok JB, Knight DH. Laboratory verification of a seasonal heartworm transmission model. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98.* American Heartworm Society, 1998, pp 15-20.
- Löwenberg Neto P, Navarro-Silva MA. Development, longevity, gonotrophic cycle and oviposition of *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae) under cyclic temperatures. *Neotrop Entomol.* 2004;33:29-33.
- Ludlam KW, Jachowski LA Jr, Otto GF. Potential vectors of *Dirofilaria immitis*. *J Am Vet Med Assoc.* 1970;157:1354-1359.
- Maxwell E, Ryan K, Reynolds C, Pariaut R. Outcome of a heartworm treatment protocol in dogs presenting to Louisiana State University from 2008 to 2011: 50 cases. *Vet Parasitol.* 2014;206:71-77.
- McCall JW. A parallel between experimentally induced canine and feline heartworm disease. In *Proceedings of XVII World Small Animal Veterinary Association World Congress.* Rome, 1992, pp 255-261.
- McCall JW. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: A review, an update, and recommendations. *Vet Parasitol.* 2005;133:197-206.
- McCall JW, Arther R, Davis W, Settje T. Safety and efficacy of 10% imidacloprid + 2.5% moxidectin for the treatment of *Dirofilaria immitis* circulating microfilariae in experimentally infected dogs. *Vet Parasitol.* 2014a;206:5-13.
- McCall JW, Genchi C, Kramer L, et al. Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications. *Vet Parasitol.* 2008a;158:204-214.
- McCall JW, Genchi C, Kramer LH, et al. Heartworm disease in animals and humans. In Rollinson D, Hay SI (eds): *Advances in Parasitology.* New York: Academic Press, 2008b, pp 193-285.
- McCall JW, Guerrero J, Roberts RE, et al. Further evidence of clinical prophylactic, retroactive (reach-back) and adulticidal activity of monthly administrations of ivermectin (Heartgard Plus) in dogs experimentally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01.* American Heartworm Society, 2001, pp 198-200.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of melarsomine dihydrochloride on 2-month-old infections of *Dirofilaria immitis* and *Brugia pahangi* in dogs with dual infections. In *State of the Heartworm '10 Symposium,* Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of doxycycline on early infections of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Vet Parasitol.* 2011;176:361-367.

- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of doxycycline on heartworm embryogenesis, transmission, circulating microfilaria, and adult worms in microfilaremic dogs. *Vet Parasitol.* 2014b;206(1-2):5-13.
- McCall JW, Supakorndej N, Donoghue AR, et al. Evaluation of the performance of canine heartworm antigen test kits licensed for use by veterinarians and canine heartworm test kits conducted by diagnostic laboratories. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '01*. American Heartworm Society, 2001, pp 97-104.
- McGreevy PB, Theis JH, Lavoipierre MM, Clark J. Studies on filariasis. III. *Dirofilaria immitis*: emergence of infective larvae from the mouthparts of *Aedes aegypti*. *J Helminthol.* 1974;48:221-228.
- McKay T, Bianco T, Rhodes L, Barnett S. Prevalence of *Dirofilaria immitis* (Nematoda: Filarioidea) in mosquitoes from northeast Arkansas, the United States. *J Med Entomol.* 2013;50:871-878.
- McTier TL, McCall JW, Dzimianski MT, et al. Use of melarsomine dihydrochloride (RM 340) for adulticidal treatment of dogs with naturally acquired infections of *Dirofilaria immitis* and for clinical prophylaxis during reexposure for 1 year. *Vet Parasitol.* 1994;55:221-233.
- Mealey KL. Canine *ABCB1* and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Vet Parasitol.* 2008;158:215-222.
- Moise NS. Echocardiography. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 113-156.
- Morchón R, Carretón E, González Miguel J, Mellado Hernández I. Heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe. New distribution trends. *Front Physiol.* 2012;3.
- Moreno Y, Nabhan JF, Solomon J, et al. Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:20120-20125.
- Morini S, Venco L, Fagioli P, Genchi C. Surgical removal of heartworms versus melarsomine treatment of naturally-infected dogs with high risk of thromboembolism. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 235-240.
- Nelson CT. Heartworm disease. In Greene C (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed. Elsevier, 2012, pp 865-877.
- Nelson CT, Sellers EF. Current recommendation for doxycycline in heartworm treatment and its clinical benefits. In *Heartworms Today: Proceedings of the 2013 Triennial Symposium*, New Orleans, LA. American Heartworm Society, 2013, p 26.
- Orihel TC. Morphology of the larval stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *J Parasitol.* 1961;47:251-262.
- Paul AJ, et al. Efficacy of ivermectin against *Dirofilaria immitis* larvae in dogs 30 and 45 days after induced infection. *Am J Vet Res.* 1986;47:883-884.
- Peterson KM, Chappell DE, Lewis B, et al. Heartworm-positive dogs recover without complications from surgical sterilization using cardiovascular sparing anesthesia protocol. *Vet Parasitol.* 2014; 206:83-85.
- Pratt HD, Moore CD. *Mosquitoes of Public Health Importance and Their Control*. United States Government Printing Office, Washington, DC, 1960.
- Pulaski CN, Malone JB, Bourguinat C. Establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. *Parasit Vectors.* 2014;7:494.
- Pulaski CN, Malone JB, Ward D, et al. The establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.

- Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med*. 1985;80:33-40.
- Rawlings CA. Acute response of pulmonary blood flow and right ventricular function to *Dirofilaria immitis* adults and microfilaria. *Am J Vet Res*. 1980;41:244-249.
- Rawlings CA. *Heartworm Disease in Dogs and Cats*. Philadelphia: Saunders, 1986.
- Rawlings CA, Bowman DD, Howerth EW, et al. Response of dogs treated with ivermectin or milbemycin starting at various intervals after *Dirofilaria immitis* infection. *Vet Therap Res Appl Vet Med*. 2001;2:193-207.
- Rawlings CA, Keith JC Jr, Losonsky JM, McCall JM. An aspirin-prednisolone combination to modify postadulthood lung disease in heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res*. 1984;45:2371-2375.
- Rawlings CA, Raynaud JP, Lewis RE, Duncan JR. Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs melarsomine dihydrochloride treatment of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *Am J Vet Res*. 1993a;54:920-925.
- Rawlings CA, Tonelli Q, Lewis RE, Duncan JR. Semiquantitative test for *Dirofilaria immitis* as a predictor of thromboembolic complications associated with heartworm treatment in dogs. *Am J Vet Res*. 1993b;54:914-919.
- Rossi MID, Paiva J, Bendas A, et al. Effects of doxycycline on the endosymbiont *Wolbachia* in *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856)—Naturally infected dogs. *Vet Parasitol*. 2010;174:119-123.
- Scoles GA, Dickson SL, Blackmore MS. Assessment of *Aedes sierrensis* as a vector of canine heartworm in Utah using a new technique for determining the infectivity rate. *J Am Mosq Control Assoc*. 1993;9:88-90.
- Slocombe J, Srivastava B, Surgeoner G. The transmission period for heartworm in Canada. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 43-48.
- Slocombe JOD, Surgeoner GA, Srivastava B. 1989. Determination of the heartworm transmission period and its used in diagnosis and control. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Charleston, SC. American Heartworm Society, 1989, pp 19-26.
- Snyder DE, Wiseman S, Bowman DD, et al. Assessment of the effectiveness of a combination product of spinosad and milbemycin oxime on the prophylaxis of canine heartworm infection. *Vet Parasitol*. 2011a;180:262-266.
- Snyder DE, Wiseman S, Cruthers LR, Slone RL. 2011b. Ivermectin and milbemycin oxime in experimental adult heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection of dogs. *J Vet Intern Med*. 2011b;25:61-64.
- Taylor AE. The development of *Dirofilaria immitis* in the mosquito *Aedes aegypti*. *J Helminthol*. 1960;34:27-38.
- Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol*. 2005;60:245-284.
- Terrell S. Heartworm in Alaska: Prevalence in domestic dogs and wild canids. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1988, pp 83-86.
- Theis JH, Kass PH, Stevens F. Effects of drought and chemoprophylaxis on heartworm transmission in domestic dogs in California (1983 to 1991). In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 37-50.
- Townson S, Tagboto S, McGarry HF, et al. Onchocerca parasites and *Wolbachia* endosymbionts: evaluation of a spectrum of antibiotic types for activity against *Onchocerca gutturosa* in vitro. *Filaria J*. 2006;5:4.

Vatta AF, Dzimianski M, Storey BE, et al. Ivermectin-dependent attachment of neutrophils and peripheral blood mononuclear cells to *Dirofilaria immitis* microfilariae in vitro. *Vet Parasitol.* 2014;206:38-42.

Velasquez L, Blagburn BL, Duncan-Decoq R, et al. Increased prevalence of *Dirofilaria immitis* antigen in canine samples after heat treatment. *Vet Parasitol.* 2014;206:67-70.

Venco L. Diagnosis of vena cava syndrome. *Veterinaria.* 1993;7:11-18.

Venco L, Genchi C, Vigevani Colson P, Kramer L. Relative utility of echocardiography, radiography, serologic testing and microfilariae counts to predict adult worm burden in dogs naturally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01*. American Heartworm Society, 2001, pp 111-124.

Venco L, McCall JW, Guerrero J, Genchi C. Efficacy of long-term monthly administration of ivermectin on the progress of naturally acquired heartworm infections in dogs. *Vet Parasitol.* 2004;124:259-268.

Vezzoni A, Genchi C, Raynaud JP. Adulticide efficacy of RM 340 in dogs with mild and severe natural infections. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 231-240.

Wang LC. Comparison of a whole-blood agglutination test and an ELISA for the detection of the antigens of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92:73-77.

Yoon WK, Choi R, Lee SG, et al. Comparison of two retrieval devices for heartworm removal in 52 dogs with heavy worm burden. *J Vet Intern Med.* 2013;27(3):469-473.



**AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY**
EST.1974

Ces recommandations sont basées sur les dernières connaissances sur la dirofilariose. L'objectif de l'AHS étant de favoriser l'adoption de procédures normalisées pour le diagnostic, le traitement et la prévention de la dirofilariose, ces recommandations seront mises à jour au fur et à mesure des nouvelles connaissances.