

**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n° 068

***LA SPIROCERCOSE CANINE : BILAN DES CONNAISSANCES  
ACTUELLES***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 25 octobre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*HOAREAU Anna*





**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n° 068

***LA SPIROCERCOSE CANINE : BILAN DES CONNAISSANCES  
ACTUELLES***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 25 octobre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*HOAREAU Anna*





## Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (1er mars 2018)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JEANNIN	Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDoux	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MATEOS	Stevana	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
RIVES	Germain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGEANT	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur



# Remerciements

**À Monsieur le Professeur Stéphane NANCEY,**  
Université Claude Bernard – Faculté de Médecine de Lyon  
Pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse,  
Qu’il reçoive l’expression de ma gratitude,  
Hommages les plus respectueux.

**A Madame le Docteur Emilie KRAFFT,**  
Vetagro Sup – Campus Vétérinaire de Lyon  
Qui m’a fait l’honneur d’encadrer ce travail,  
Pour sa disponibilité, sa pédagogie, sa justesse et ses conseils lors de la rédaction et la  
correction de cette thèse,  
Qu’elle trouve ici l’expression de mes remerciements les plus sincères.

**A Madame le Docteur Magalie RENE MARTELLET,**  
Vetagro Sup – Campus Vétérinaire de Lyon  
Qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse,  
Merci pour votre disponibilité,  
Sincères remerciements.







# TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES .....	15
TABLE DES FIGURES .....	17
TABLE DES TABLEAUX .....	19
LISTE DES ABREVIATIONS .....	21
INTRODUCTION.....	23
I. Etiologie : présentation de <i>Spirocerca lupi</i> .....	25
A. Taxinomie / éléments de classification .....	25
B. Répartition géographique .....	27
C. Morphologie .....	33
D. Nutrition .....	35
E. Symbiose .....	35
F. Espèces hôtes .....	35
1. Hôtes définitifs .....	35
2. Hôtes intermédiaires .....	37
3. Hôtes paraténiques .....	38
G. Cycle évolutif .....	40
1. Cycle dans l'hôte intermédiaire et paraténique.....	41
2. Cycle dans l'hôte définitif.....	41
3. Période prépatente et durée de vie .....	43
II. Pathophysiologie .....	45
A. Tableau lésionnel classique .....	45
1. Lésions du tractus digestif.....	45
1.1. Apparence macroscopique.....	45
1.2. Lésions histologiques.....	47
2. Lésions aortiques.....	48
2.1. Apparence macroscopique.....	48
2.2. Lésions histologiques.....	49
2.3. Autres lésions vasculaires.....	50
2.4. Spirocerdose et spondylite .....	50
B. Migrations erratiques .....	51
C. Complications .....	53
1. Complications associées aux migrations larvaires .....	53
1.1. Complications dans le tractus digestif.....	53
1.2. Complications dans la cavité thoracique.....	53

1.3.	Complications dans la cavité abdominale .....	54
1.4.	Complications associées à une migration aberrante dans la moelle épinière .....	54
1.5.	Autres complications .....	54
2.	Ostéopathie hypertrophique.....	54
3.	Pouvoir carcinogène.....	55
III.	Spirocerose canine : formes classiques .....	57
A.	Facteurs de risque .....	57
1.	Espèce.....	57
2.	Race .....	57
3.	Sexe .....	57
4.	Age.....	58
5.	Mode de vie.....	58
6.	Zone urbaine ou rurale.....	59
7.	Densité de population des hôtes intermédiaires ou paraténiques.....	59
8.	Saisonnalité .....	60
B.	Signes cliniques .....	61
1.	Forme asymptomatique .....	62
2.	Forme symptomatique (chronique ou hémorragique) .....	62
2.1.	Signes généraux.....	62
2.2.	Symptômes digestifs.....	63
2.3.	Symptômes respiratoires .....	64
2.4.	Symptômes vasculaires .....	64
2.5.	Symptômes nerveux.....	65
2.6.	Symptômes musculo-squelettiques .....	65
3.	Forme néoplasique.....	66
4.	Durée d'évolution des signes cliniques .....	66
C.	Diagnostic .....	67
1.	Suspicion clinique .....	67
2.	Diagnostic différentiel .....	67
3.	Analyses fécales.....	68
3.1.	Coproscopie.....	68
3.1.1.	Examen direct (dilution au sérum physiologique).....	68
3.1.2.	Méthode de dilution chimique.....	68
3.1.3.	Méthodes d'enrichissement.....	69
a)	Sédimentation fécale.....	69
b)	Flottaison fécale .....	70

3.2.	Méthode FLOTAC.....	72
3.3.	PCR.....	73
3.3.1.	PCR semi-nichée .....	73
3.3.2.	PCR quantitative (qPCR) .....	73
4.	Examens d'imagerie .....	75
4.1.	Radiographie.....	75
4.1.1.	Lésions œsophagiennes.....	75
4.1.2.	Lésions aortiques.....	77
4.1.3.	Lésions osseuses.....	78
a)	Spondylite.....	78
b)	Ostéopathie hypertrophique.....	80
4.1.4.	Autres lésions .....	80
4.1.5.	Diagnostic différentiel .....	80
4.2.	Oesophagographie .....	81
4.2.1.	Produit de contraste positif.....	81
4.2.2.	Pneumo-oesophagographie .....	82
4.3.	Angiographie .....	83
4.4.	Tomodensitométrie.....	84
4.4.1.	Lésions œsophagiennes.....	84
4.4.2.	Lésions aortiques.....	85
4.4.3.	Spondylite.....	87
4.5.	Imagerie par résonance magnétique .....	88
4.6.	Imagerie par ultra-sons .....	89
5.	Endoscopie .....	90
5.1.	Œsophagoscopie .....	90
5.2.	Biopsies per-endoscopiques.....	92
5.3.	Aspiration à l'aiguille fine .....	93
6.	Sérologie.....	94
7.	Biologie clinique .....	94
7.1.	Anomalies hématologiques.....	94
7.2.	Hypercoagulabilité.....	95
7.3.	Anomalies biochimiques .....	95
7.3.1.	Créatinine kinase .....	95
7.3.2.	Protéines et phosphatases alcalines .....	95
7.3.3.	Protéines de la phase aigüe de l'inflammation .....	96
7.4.	Analyses du liquide céphalo-rachidien.....	97

8.	Diagnostic nécropsique .....	97
D.	Traitement.....	98
1.	Traitement spécifique .....	98
1.1.	Lactones macrocycliques.....	98
1.1.1.	Avermectines.....	98
a)	Doramectine.....	98
b)	Ivermectine.....	100
1.1.2.	Milbémycines .....	100
a)	Milbémycine oxime .....	100
b)	Moxidectine.....	101
1.2.	Autres molécules déjà testées .....	103
1.2.1.	Disophénol.....	103
1.2.2.	Lévamisole.....	103
1.2.3.	Autres anthelminthiques hors AMM anciennement utilisés .....	103
1.3.	Ablation chimique échoguidée.....	104
2.	Traitement de soutien.....	104
E.	Pronostic.....	105
F.	Prévention .....	106
1.	Mesures environnementales.....	106
2.	Prophylaxie médicale .....	106
2.1.	Avermectines.....	106
2.2.	Milbemycine oxime .....	107
2.3.	Moxidectine.....	107
IV.	Sarcomes œsophagiens associés à l'infestation par <i>S. lupi</i> .....	109
A.	Fréquence.....	109
B.	Mécanismes pathogéniques suspectés.....	110
1.	Hypothèse d'une inflammation exacerbée .....	110
2.	Hypothèse de facteurs sécrétés par le parasite .....	111
C.	Différenciation forme classique et forme néoplasique.....	113
1.	Suspicion clinique .....	113
2.	Recherche de biomarqueurs .....	114
2.1.	Leucocytose .....	114
2.2.	Protéines de la phase aigüe.....	115
2.3.	Cytokines .....	115
2.4.	Facteurs de croissance .....	115
2.5.	Vitamine D.....	116

2.6.	PAL.....	116
2.7.	Autres marqueurs biochimiques .....	117
2.8.	Nombre d'œufs émis.....	117
2.9.	Thromboélastographie (TEG) .....	117
2.10.	Densité micro-vasculaire .....	118
3.	Utilisation de l'imagerie .....	118
3.1.	Endoscopie .....	118
3.2.	Radiographie.....	119
3.3.	Tomodensitométrie.....	120
D.	Pistes thérapeutiques.....	121
1.	Chirurgie .....	121
2.	Endoscopie interventionnelle .....	122
3.	Chimiothérapie.....	123
4.	Traitement adjuvant.....	125
4.1.	Anti-VEGF.....	125
4.2.	Inhibiteur de kinases .....	125
4.3.	Vitamine D.....	125
	CONCLUSION .....	127
	BIBLIOGRAPHIE .....	129



# **TABLE DES ANNEXES**

Annexe 1 : synthèse des signes cliniques rapportés dans la littérature .....	145
--	-----



## TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1: Photographie d'un vers adulte de S. lupi</i> .....	33
<i>Figure 2: Œuf de S. lupi</i> .....	33
<i>Figure 3: Cycle évolutif de S.lupi</i> .....	40
<i>Figure 4: Photographie post-mortem de nodules œsophagiens chez un chien</i> .....	46
<i>Figure 5: Photographie post-mortem de nodules après ouverture longitudinale du même œsophage</i> .....	46
<i>Figure 6: Coupe transversale d'un nodule œsophagien avec un spirocerque à l'intérieur</i> ....	48
<i>Figure 7 : Vue radiographique thoracique latérale montrant une masse œsophagienne caudale</i> .....	75
<i>Figure 8 : Radiographie thoracique (vue dorsoventrale) d'un petit nodule oesophagien typique</i> .....	76
<i>Figure 9 : Vue radiographique latérale rapprochée de l'aorte descendante.</i> .....	77
<i>Figure 10 : Vue radiographique latérale de la région thoracique caudodorsale montrant différents stades de spondylite</i> .....	79
<i>Figure 11: Vue radiographique latérale rapprochée des vertèbres thoraciques caudales montrant différents stades de spondylite</i> .....	79
<i>Figure 12 : Vue radiographique thoracique latérale après administration orale de 6ml de sulfate de baryum liquide</i> .....	81
<i>Figure 13: Vue radiographique thoracique latérale droite obtenue par pneumo-oesophagographie.</i> .....	82
<i>Figure 14 : Reconstruction sagittale obtenue par tomodensitométrie- angiographie d'une masse œsophagienne</i> .....	83
<i>Figure 15 : Image transversale d'un nodule typique observé en tomodensitométrie, zoomée sur la paroi œsophagienne caudale</i> .....	84
<i>Figure 16: Aspect tomodensitométrique d'une calcification aortique due à S. lupi</i> .....	86
<i>Figure 17: Aspect tomodensitométrique d'une rupture de paroi aortique (ligne délimitée par les flèches)</i> .....	86
<i>Figure 18 : Image IRM d'une lésion intramédullaire focale au niveau de L2.</i> .....	88
<i>Figure 19 : Image échographique transverse trans-hépatique d'une masse hypoéchogène associée à S. lupi.</i> .....	89
<i>Figure 20 : Aspect endoscopique classique des nodules associés à S. lupi</i> .....	90
<i>Figure 21: Aspect endoscopique de nodules avec des protubérances de type "nipple-like" ...</i>	91
<i>Figure 22 : Aspect endoscopique de nodules tardifs de type « cauliflower-like »</i> .....	91
<i>Figure 23 : Identification d'un œuf de S. lupi obtenu par aspiration à l'aiguille fine per-endoscopique d'un nodule œsophagien, coloration de May-Grünwald Giemsa</i> .....	93



## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Taxinomie de S.lupi .....	25
Tableau II : Liste récapitulative des différents pays où S. lupi a déjà été répertorié .....	28
Tableau III : Liste des hôtes intermédiaires identifiés .....	37
Tableau IV : Liste des différents hôtes paraténiques identifiés.....	39
Tableau V : Migrations aberrantes connues dans la littérature .....	52
Tableau VI : Comparaison de la durée d'évolution des signes cliniques selon différents auteurs .....	66



# LISTE DES ABREVIATIONS

ADNmt : acide désoxyribonucléique mitochondrial

AGJ : acid gastric juice

A.M.M : autorisation de mise sur le marché

CRP: protéine C-réactive

FGF: fibroblast growth factor

H.D : hôte définitif

H.I : hôte intermédiaire

H.P : hôte paraténique

IM : intramusculaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

OH : ostéopathie hypertrophique

OPG : œufs par gramme de fèces

PDGF : platelet-derived growth factor

PPA : protéines de la phase aigue

PCR : polymerase chain reaction

SC : sous-cutanée

TEG : thromboélastographie

VEGF: vascular endothelial growth factor



# INTRODUCTION

W.S. Bailey, en 1972, disait « Plus d'un quart de siècle d'activité en parasitologie vétérinaire m'a permis de travailler avec de nombreux parasites magnifiques et fascinants, mais aucun n'a été plus frappant et passionnant que *Spirocerca lupi*, le ver œsophagien du chien. Par conséquent, il est tout naturel que, pour cette occasion, j'ai choisi de travailler sur ce parasite, dans l'espoir que je puisse vous transmettre quelque chose de l'excitation que nous avons vécue dans ce que j'imagine comme « l'histoire de *Spirocerca* » ».

La spirocercose canine est une parasitose interne, avec une atteinte plus spécifique de l'œsophage, causée par la présence et le développement de *Spirocerca lupi*, un nématode de l'ordre des Spirurida. Le chien est l'hôte définitif préférentiel et le cycle du parasite nécessite obligatoirement un hôte intermédiaire, qui est le plus souvent un coléoptère coprophage. En lien avec le cycle évolutif de ce parasite, la maladie s'exprime sous différentes formes, allant d'une phase totalement asymptomatique à des tableaux cliniques mortels. Cette parasitose a la particularité d'induire parfois l'apparition de tumeurs malignes dans l'œsophage.

La spirocercose est peu connue des praticiens car peu fréquente sous nos latitudes et peu décrite lors du cursus vétérinaire. La spirocercose est observée très occasionnellement en France métropolitaine mais c'est une parasitose majeure sur l'île de La Réunion (département français d'Outre-Mer). Ce travail bibliographique a pour vocation d'aider les futurs praticiens tout juste installés dans des zones à risque, notamment à l'île de La Réunion, dans leur démarche diagnostique et thérapeutique. Il présente des pistes pour une démarche diagnostic et thérapeutique précoce avant d'avoir des cas irréversibles ou des nodules malins. Par ailleurs, cette affection a été l'objet d'avancées scientifiques récentes, en particulier concernant les formes néoplasiques ; ce travail a également pour but d'en présenter les conclusions principales.

Nous présenterons dans un premier temps les généralités sur le parasite pour décrire dans un second temps la pathophysiologie de la spirocercose canine. Nous parlerons ensuite des formes classiques de la maladie en détaillant tout particulièrement les méthodes de diagnostic et les traitements (thérapeutique ou préventif) possibles. Nous finirons avec une partie sur les sarcomes œsophagiens associés à une infestation par *Spirocerca lupi* où nous présenterons des pistes diagnostiques et thérapeutiques.



# I. Etiologie : présentation de *Spirocerca lupi*

## A. Taxinomie / éléments de classification

L'espèce est décrite en 1809 par le zoologiste allemand Karl Asmund Rudolphi, et était aussi appelée *Spiroptera sanguinolenta* (Rayer 1843, Bussieras et Chermette 1988) ou encore parfois *Spirocerca sanguinolenta* (Anderson 2000). *Spirocerca lupi* est un parasite Némathelminthe, appartenant à la classe des Nématodes, à la sous-classe Secernentea, à l'ordre Spirurida, au sous-ordre Spirurina, à la super-famille Spiruroidea, à la famille Spirocercidae, à la sous-famille Spirocercinae et au genre Spirocerca. Les caractéristiques principales de chaque groupe sont données dans le tableau I (Bussieras 1988, Anderson 2000).

Tableau I : Taxinomie de *S.lupi*

Classe : Nématodes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vers cylindriques, non segmentés et allongés</li><li>• Taille variable (de quelques mm à 1m)</li><li>• Tube digestif complet</li><li>• Sexes séparés et dimorphisme sexuel</li><li>• Présence d'une cavité générale emplie de liquide</li><li>• Enveloppe tégumento-musculaire composée de trois couches (dont une cuticule épaisse)</li><li>• Absence de trompe céphalique</li></ul>
Sous-classe : Secernentea	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nombreuses papilles caudales chez le mâle</li><li>• Système excrétoire normalement développé, formé de canaux latéraux</li><li>• Présence de phasmides (organes sensoriels situés en position caudale)</li></ul>
Ordre : Spirurida	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bouche non trilabée mais pseudo lèvres possibles</li><li>• Œsophage simple en deux portions (une partie glandulaire postérieure et une partie musculuse plus courte)</li><li>• Stoma (aspect de capsule buccale)</li><li>• Absence de bourse copulatrice chez le mâle mais extrémité distale spiralée avec généralement une paire d'ailes caudales</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cycle toujours hétéroxène (souvent dixène) faisant intervenir un arthropode comme hôte intermédiaire (HI)</li> </ul>
<p>Super-famille : Spiruroidea</p> <p>dits « spirures »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un vestibule buccal</li> <li>• Parasites de taille moyenne, à corps trapu</li> <li>• Pour le mâle : ailes caudales soutenues par des papilles. Présence de deux spicules très différents (morphologie et taille)</li> <li>• Vulve en région moyenne ou postérieure chez la femelle</li> <li>• Ovo-vivipares (sauf quelques exceptions)</li> <li>• Ont souvent pour HI des insectes coprophages, et possibilité d'hôte paraténique (HP)</li> <li>• Parasites de la partie antérieure du tube digestif (œsophage et estomac, sauf Thélaziidés) chez les mammifères et oiseaux</li> <li>• Agents de spiruroses</li> </ul>
Famille : Spirocercidae	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de bulbes épineux</li> <li>• Parasites des premières parties du tube digestif des Mammifères</li> </ul>
<p>Sous-famille : Spirocercinae</p> <p>(du grec speira, « spirale », et kerkos, « queue »)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lèvres modérément développées, peu proéminentes au-dessus de la bouche</li> <li>• Vestibule buccal lisse</li> </ul>
Genre : Spirocerca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de repli cuticulaire ventral en région antérieure</li> <li>• 4 espèces répertoriées (Hill 1939)</li> </ul>

La spirocercose canine est une maladie émergente et nos connaissances sur la biologie moléculaire et la génétique du parasite sont limitées. Une étude a séquencé la sous-unité 1 du cytochrome c oxydase (cox1) mitochondrial pour des études génétiques et phylogénétiques de populations de *S. lupi* (Traversa et al. 2007). Une autre étude a déterminé la séquence complète du génome mitochondrial de *S. lupi* et évalué la position phylogénétique de ce nématode par rapport à d'autres nématodes spiruridés pour lesquels des ensembles complets de séquences d'ADN mitochondrial sont disponibles (Liu et al. 2013). La séquence complète d'ADN mitochondrial de *S. lupi* a une taille de 13 780 pb et a été déposée dans la banque GenBank sous le numéro d'accès KC305876. Le génome mitochondrial de *S. lupi* possède 12 gènes codant

pour des protéines. Les résultats ont révélé que *S. lupi* (Thelaziidae) était un taxon frère d'un autre contenant *Setaria digitata* (Setariidae) et d'autres membres des Onchocercidae, dont *Dirofilaria immitis* (parasite du cœur bien connu chez les carnivores).

L'ADN mitochondrial (ADNmt) est utile pour des analyses phylogénétiques car il est hérité de la mère, il a un taux de divergence rapide et aucune recombinaison. Ceci permet de différencier des espèces étroitement apparentées. En particulier, le gène *cox1* est utile pour des études sur la génétique des populations de nématodes parasites. Traversa et al. (2007) ont ainsi utilisé la séquence du gène *cox1* pour améliorer les connaissances de base sur l'ADNmt des nématodes Spirurida, pour évaluer le niveau de variation de sa séquence dans des isolats de *S. lupi* de différentes zones géographiques et pour discuter des avantages potentiels d'une telle information moléculaire pour l'épidémiologie et le diagnostic. Ils ont génotypé 20 vers de *S. lupi* provenant d'Afrique, d'Asie et d'Europe et ont constaté que leurs échantillons provenant d'Israël, d'Iran et d'Afrique du Sud étaient identiques. Compte tenu des grandes distances, cette observation peut suggérer une expansion mondiale très récente d'un même haplotype, ce qui pourrait expliquer l'augmentation observée de l'incidence des cas. Cette faible variation de Traversa et al. (2007) est en contradiction avec la forte variation observée à l'échelle locale en Afrique du Sud par De Waal et al. (2012), qui a trouvé 11 haplotypes différents dans un rayon de 300km. Une autre étude n'a utilisé qu'une petite région du gène *cox1* mais a observé des différences génétiques chez *S. lupi* provenant de différentes régions du monde et de différentes espèces hôtes définitifs (Rothman et De Waal 2017).

Dans une autre étude, des chercheurs ont développé une ressource de 149 loci microsatellites chez *S. lupi*, avec 10 loci identifiés comme polymorphes (nombres d'allèles variant entre 4 et 17) (Reid et al. 2015). Bien que les marqueurs mitochondriaux soient informatifs, les microsatellites sont devenus le marqueur de choix pour les études de génétique des populations en raison de leur génotypage rapide et rentable et de leur utilité comme outil de diagnostic pour l'identification des espèces et l'évaluation de la diversité génétique. Ces loci microsatellites polymorphiques sont adaptés aux analyses avancées de génétique des populations, pour comprendre le potentiel de dispersion, les stratégies d'accouplement dans les organismes hôtes et la propagation de *S. lupi* à de nouveaux hôtes (Reid et al. 2015).

## B. Répartition géographique

*S. lupi* est un parasite de répartition mondiale, principalement dans les régions tropicales et subtropicales, même s'il existe des régions au climat moins propice où des cas ont été rapportés.

Le tableau II est une liste non exhaustive des pays où le parasite a déjà été retrouvé, dans toute espèce confondue (hôte définitif, intermédiaire ou paraténique).

Tableau II : Liste récapitulative des différents pays où *S. lupi* a déjà été répertorié

CONTINENT	Pays	Prévalence	Auteur
AFRIQUE	Afrique du Sud	Incidence marquée dans les provinces de Gauteng et du KwaZulu-Natal	28% <i>Lobetti et al. 2000</i>
		Province de Gauteng	14% <i>Minnaar et Krecek 2001</i>
		Région de Bloemfontein	13% <i>Minnaar et al. 2002</i>
		Bryanston, Sandton	 <i>Joubert et al. 2005</i>
		Région de Pretoria	 <i>Du Toit et al. 2008</i> <i>Dvir et al. 2008</i> <i>Lindsay et al. 2010</i>
		Grahamstown et alentours	Jusqu'à 70% (71.4%) <i>Kok et al. 2010</i>
		Durban et côte est	5.4% <i>Mukaratirwa et Singh. 2010</i>
		Région de Pretoria et Centurion	 <i>De Waal et al. 2012</i>
		Région de Pretoria	 <i>Rosa et al. 2013</i> <i>Pazzi et al. 2014</i>
		Provinces du Nord-Ouest, du Gauteng et du Mpumalanga	 <i>Bumby et al. 2017</i>
Algérie		<i>Seurat 1916</i>	
		70 à 90% <i>Neveu-Lemaire et al. 1936</i>	
Burkina-Faso (anciennement République de Haute-Volta)	Ouest du pays	 <i>Regnault et al. 1961</i>	
Congo (ex-Zaïre)		14.6% <i>Schandevly et al. 1987</i>	
Kenya		 <i>Thorold et Holmes 1956</i> <i>Wandera 1974</i> 38%-85% <i>Brodley et al. 1977</i> 22% <i>Kagira et al. 2000</i>	
	Villages du Nord Kenya	 <i>Traversa et al. 2008</i>	

	La Réunion		4.8% (clinique) et 27.5% (infestation asymptomatique) 35.2%	<i>Barré 1982</i>  <i>Reche- Emonot et al. 2001</i>  <i>Le Sueur et al. 2010</i>
	Madagascar			<i>Blancou 1976</i>
	Malawi			<i>Fitzsimmons et al. 1960</i>
	Maroc	Région de Rabat	54.5%	<i>Pandey et el. 1987</i>
	Tunisie	Sud du Pays	Quasi 100%	<i>Neveu-Lemaire 1936</i>
AMERIQUE	Antilles	Saint-Kitts-et- Nevis Curaçao	24% 10.2%	<i>Kelly et al. 2008</i> <i>Fisher et al. 2009</i> <i>Amrani 2011</i>
	Argentine	Province de Misiones		<i>Rinas et al. 2009</i>
	Brésil	Botucatu	1.9%	<i>Oliveira-Sequeira et al. 2002</i>
		Parc national Serra do Cipó	42.8%	<i>Costa Santos 2008</i>
		Brasilia, District fédéral		<i>Elias et al., 2016</i>
		Rio de Janeiro		<i>Santos et al. 2004</i> <i>Da Fonseca et al. 2012</i>
	Colombie	Manizales		<i>Londoño et al. 2003</i>
	Etats-Unis	Auburn, Alabama	8.23%	<i>Ribelin et Bailey 1958</i> <i>Bailey 1972</i>
Texas Connecticut Floride			<i>Pence et Stone 1978</i> <i>Georgi et al. 1980</i> <i>Mense et al. 1992</i>	
Grenade		8.8% (chiens de propriétaires) VS 14.2% (chiens errants)	<i>Chikweto et al. 2012</i>	
	Suriname			<i>Rep et Heinemann 1976</i>
ASIE	Bangladesh	Chittagong	40%	<i>Das et al. 2011</i>
	Chine	Pékin		<i>Faust 1927</i>
Shenyang (Moukden, Mandchourie) Chengtu, Szechuan		25%	<i>Ono 1929</i>  <i>Hsu et al. 1948</i>	

	Inde		23.5%	<i>Chandrasekharon et al. 1958</i>
	Chennai (anciennement nommée Madras)		23.5%	<i>Sen and Anantaraman 1971</i>
	Hyderab		5.45%	<i>Ramachandran et al. 1984</i>
	Tirupati		3.6%	<i>Jyothisree et al. 2013</i>
	Kurnool		1.75%	
	Ongole		2.0%	
	Parel, Mumbaiï			<i>Roshini et al. 2013</i>
	Etat du Kérala (Inde du Sud)			<i>Ravindran et al. 2014</i>
	Irak		52%	<i>Babero et al. 1963</i>
	7 provinces du Sud et du centre		66%	<i>Babero et al. 1965</i>
	Iran	Shiraz	19.04%	<i>Oryan et al. 2008</i>
		Urmia	25%	<i>Gholi-Toluei et al. 2015</i>
	Israël	Région de Tel- Aviv		<i>Markovics et al. 1996</i> <i>Mazaki-Tovi et al., 2002</i> <i>Ranen et al. 2004</i> <i>Aroch 2001</i>
		Centre du pays		<i>Traversa et al. 2008</i> <i>Yas et al. 2013</i> <i>Aroch 2015b</i> <i>Klainbart et al. 2018</i>
			0.7 à 8%	
	Japon		10%	<i>Neveu-Lemaire 1936</i> <i>Okanishi et al. 2013</i>
	Philippines		5.9%	<i>Wharton 1917</i>
		Manille	45.5%	<i>Bailey 1960</i>
	Sri Lanka	Hanthana, Kandy	22.2 %	<i>Perera et al. 2013</i>
	Turquie	Ankara		<i>Yildirim et al. 2007</i>
EUROPE	Angleterre	Sud-Ouest Lancashire (Nord- Ouest)		<i>Phythian et al. 2018</i> <i>Wright et al. 2016</i>
	Danemark			<i>Al sabi et al. 2014</i>
	Espagne	Madrid	19%	<i>Avarez, 1937</i>
	France			<i>Reche- Emonot et al. 2001</i> <i>Mylonakis et al. 2001</i>

	Grèce	Thessalonique	<i>Mylonakis et al. 2001</i> <i>Alatzas et al. 2004</i> <i>Mylonakis et al. 2004</i>  0.4%, 0.8% à 20.4% <i>Mylonakis et al. 2006</i>
	Hongrie		<i>Bokori 1956</i> <i>Széll et al. 2001</i> <i>Psader et al. 2017</i>
	Italie	Sicile (Palerme et Agrigente)	<i>De lorenzi et al. 2010</i> <i>Gianelli 2014</i> <i>Ferrantelli 2010</i>
	Norvège		<i>Svenkerud et al. 1947</i>
	Pologne	Forêt primitive de Rzepin et parc de Roztocze	<i>Szczesna et al. 2007</i>  <i>Szafranska et al. 2010</i>
	Serbie		<i>Pavlović et al. 1997</i>
	Slovaquie		<i>Miterpáková et al. 2009</i>
OCEANIE	Papouasie Nouvelle- Guinée		<i>Hamir 1984</i>

Ces données démontrent la distribution mondiale de *S.lupi*, avec de grandes variations selon les pays, et confirment que le parasite est généralement beaucoup plus commun dans les pays chauds. Comme l'ont souligné Babero et al. (1965), les données sur la prévalence ne peuvent être considérées comme représentatives d'un pays ou d'une région, car la prévalence du parasite peut varier considérablement sur peu de distance. De plus, la prévalence peut également varier sur des périodes relativement courtes.

Bailey (1972) indique que *S.lupi* a été trouvé beaucoup plus souvent à Auburn dans l'Oklahoma, au Texas et à Tuskegee dans l'Alabama, que dans d'autres universités vétérinaires des États-Unis. Même si l'Université de Géorgie est à environ 200 miles d'Auburn et a un climat assez similaire, le parasite a été trouvé beaucoup moins fréquemment en Géorgie. La maladie est presque inexistante dans les États du Nord et de l'extrême Ouest et sa prévalence varie sensiblement dans les régions du Sud où elle est endémique.

Au vu du nombre d'articles publiés, *S.lupi* est un parasite bien connu en Inde depuis les années 70 voire commun dans certaines villes (Sen and Anantaraman 1971). C'est un parasite également commun en Afrique du Sud (Lobetti 2000, Minnaar 2002) où la prévalence peut monter jusqu'à 70% dans certaines régions (Kok 2010) ; de même en Israël, où la spirocercose est une maladie émergente dans les zones urbaines (Mazaki-Tovi 2002). La spirocercose y est

endémique chez le chien depuis les années 1990, mais son incidence et sa distribution géographique ont augmenté ces dernières années (Aroch 2015, Klainbart 2018).

Finalement, cette affection est considérée comme assez fréquente dans certains pays d'Europe, mais quasi inconnue dans d'autres. Une étude datant de 2001 regroupe diverses sources estimant la prévalence de *S.lupi* dans le nord de la Grèce de 0.4%, 0.8% à jusqu'à 20,4% (Mylonakis, 2001). En Italie, elle est quasi inconnue avec seulement quelques cas publiés depuis le début des années 2000 (De Lorenzi 2010, Ferrantelli 2010, Gianelli 2014). Au Danemark, des similitudes (92-93% d'homologie observée sur la plus grande séquence cox 1 de 676 paire de bases, en utilisant les amorces décrites par Bowles et al. (1992) et Casiraghi et al. (2001)) ont été observées entre des isolats de *S. lupi* trouvés sur un renard commun et des isolats de *S. lupi* provenant de chiens européens, asiatiques et sud-africains (Al sabi, 2014), ce qui implique un passage entre les espèces et une notion de réservoir commun.

C'est une helminthose rare en France, retrouvée souvent sur des animaux en provenance des zones tropicales. Le problème est surtout marqué dans les DOM TOM français ; notamment en Guyane et sur l'île de La Réunion (Barré 1982, Reche-Emonot 2001). A La Réunion, la spirocercose est présente sur toute l'île ; des études ont montré que jusqu'à 100% des chiens errants dans la région Ouest sont contaminés (Reche-Emonot 2001). De nombreux départs de chiens (adoptions de chiens errants ou abandonnés par exemple) depuis La Réunion vers la France métropolitaine ont lieu chaque année, d'où quelques cas répertoriés en France métropolitaine.

Plus généralement, le déplacement de chiens infectés depuis des régions où la spirocercose est endémique peut donc amener à l'introduction de *S. lupi* dans de nouvelles régions jusqu'alors indemnes (Shibly 2011, Kurz 2013, Al Sabi 2014)

La prévalence de la maladie dépend principalement de la proximité entre les différents hôtes (définitifs, intermédiaires et paraténiques) et de la densité de population de ces hôtes (Van der Merwe 2008). Elle dépend également des pratiques en matière de prévention, qui sont propres à chaque pays (Al Sabi, 2014).

## C. Morphologie

*S. lupi* est un parasite de grande taille. C'est un ver rond, de couleur variant du brun au rose rouge vif (figure 1). Adulte, il mesure de 3 à 8 cm de longueur pour une épaisseur de 0,8-1 mm (Al sabi 2014). Il possède des pseudo-lèvres, une bouche entourée de 6 protubérances (Diakou 2012) et un vestibule buccal en forme d'entonnoir à paroi très épaisse (Regnault 1961).



*Figure 1: Photographie d'un vers adulte de S. lupi*  
(Sako et al. 2017)

La femelle est généralement plus grosse que le mâle ; les femelles mesurent jusqu'à 8 cm tandis que les mâles mesurent généralement entre 3 et 4 cm (Anderson 1992 et 2000). L'extrémité postérieure de la femelle est obtuse, alors que l'extrémité du mâle présente des spicules inégaux, des ailes latérales soutenues par des papilles pré et post cloacales ; le mâle a souvent l'extrémité postérieure enroulée en crosse ((Diakou 2012). Chez la femelle, la vulve s'abouche près de l'extrémité postérieure de l'œsophage et l'utérus contient des œufs caractéristiques à coque épaisse et lisse. Mâle et femelle peuvent être différenciés au bout de 60 jours après infestation. (Van de Merwe 2008).

Les œufs de *S. lupi* ont été décrits, entre autres, par Korke (1924), Baylis (1929) et Soulsby (1968). Les œufs sont de forme ovale et sont assez étroits (figure 2).



*Figure 2: Œuf de S. lupi*  
(Dvir et al. 2010c)

Faust (1929) rapporte des œufs mesurant 22-27 $\mu\text{m}$  x 8-12 $\mu\text{m}$ . Regnault (1961) rapporte des œufs de plus grande taille, mesurant 30-37,5 $\mu\text{m}$  x 11-15 $\mu\text{m}$  ; Chabra et Singh (1972) décrivent que les œufs obtenus soit directement du vagin du parasite soit dans les fèces du chien infecté sont identiques, mesurant de 33 à 38 $\mu\text{m}$  (moyenne= 36 $\mu\text{m}$ ) en longueur et 14 à 18 $\mu\text{m}$  (moyenne= 16 $\mu\text{m}$ ) en largeur. D'après toutes les publications décrivant les œufs de *S. lupi*, les mesures se situent dans la plage décrite précédemment ; tout dépend du stade de maturation lors duquel ils sont observés : du blastomère unicellulaire non segmenté (19x6,5 $\mu\text{m}$ ) au stade complètement développé (27x11,5 $\mu\text{m}$ ) (Faust 1929). La segmentation de l'œuf est holoblastique et complète. Dans les fèces de l'hôte définitif, les œufs sont habituellement complètement développés.

Les œufs ont une coque épaisse et contiennent un embryon enroulé entièrement développé qui correspond à une larve de stade 1 (Regnault 1961, Dvir 2010c). Cette dernière occupe presque tout l'espace et il n'y a pas de mouvement apparent. Ces œufs sont plus lourds que ceux des autres nématodes ce qui, nous le verrons, nécessite d'adapter la technique de détection coproscopique. Du fait de leur forme et leur taille, ils ne sont pas facilement confondus avec d'autres œufs de nématodes intestinaux. Le liquide purulent présent autour des parasites dans les sinus d'un nodule œsophagien contient un grand nombre d'œufs entièrement embryonnés, bien qu'un petit nombre d'œufs non embryonnés et déformés aient également été observés dans ce liquide par Chabra et Singh (1972).

L'embryon mesure 110-124 $\mu\text{m}$  (moyenne = 119 $\mu\text{m}$ ) en longueur et 6,8-7,8 $\mu\text{m}$  (moyenne = 7,3 $\mu\text{m}$ ) en largeur maximale (Chabra et Singh 1972). Dans cette étude, les premiers stades larvaires ont été trouvés libres dans la tête, le thorax et l'abdomen des coléoptères infectés expérimentalement, montrant peu de mouvements (principalement de la tête) et avaient tendance à rester in situ. Ils sont très fragiles, meurent en deux heures environ, même dans une solution saline normale, et se désintègrent facilement après la mort du coléoptère qui les contient.

Selon Faust (1929) et Chabra and Singh (1972), ces premiers stades larvaires sont courts et effilés en partie postérieure. L'extrémité céphalique est entourée de sept rangées de minuscules épines et la queue se termine en 3 parties ; la partie du milieu étant plus longue que les deux autres. Sen (1971) décrit que la queue porte une rosette terminale caractéristique de 5 épines cuticulaires serrées. Selon Chabra et Singh (1972), le sexe des premiers stades juvéniles pourrait être déterminé par la position du primordium génital (précurseurs du système de reproduction chez les nématodes). Chez le mâle, il s'agit d'une masse ovale, ventrale juste en avant du milieu de la région intestinale. Chez la femelle, elle est plus proche de la base de l'œsophage, c'est-à-dire qu'elle est relativement antérieure et est située ventralement sur la sous-cuticule. Sen (1971) explique que ce rudiment génital ne commence à se développer qu'au 4<sup>ème</sup> stade.

Toujours selon Chabra et Singh (1972), en moyenne les larves infestantes de stade 1 (L1) mesurent 0,39mm de long et 0,036mm de large. Les larves infestantes de stade 2 (L2) précoces mesurent 0,78mm de long et 0,044mm de large ; les L2 avancées 1,4mm de long et 0,03mm de large. Chowdury et Pande (1969) ont mesuré des larves de stade 3 (L3) de 2,1-2,5mm de long, tandis que Chabra et Singh (1972) ont trouvé des L3 mâles mesurant en moyenne 1,7mm de long et des L3 femelles 2,3mm de long. La cavité buccale a une paroi épaisse et la queue est courte. L'extrémité postérieure a 5 processus épineux.

## D. Nutrition

*S. lupi*, est un parasite hématophage, ce qui lui a valu le nom de *Spirocerca sanguinolenta*, (Anderson 2000), en lien avec sa couleur rouge sang à l'état frais.

## E. Symbiose

Une étude a détecté un organisme symbiote bactérien de *S. lupi*, du genre *Comamonas* (Gottlieb et al. 2011). Le rôle que cette bactérie joue dans la biologie du nématode reste inconnu, ainsi que son rôle potentiel dans la spirocerose canine.

Cette bactérie a été trouvée sur tous les stades du parasite, ce qui suggère qu'elle est transmise verticalement, et qu'une association à long terme entre *Comamonas* sp. et *S. lupi* existe. Basée sur la séquence du gène *rrs* de *Comamonas* sp., une sonde spécifique pour l'analyse par hybridation fluorescente in situ (FISH) a été conçue. En utilisant cette sonde spécifique, un signal spécifique a pu être démontré dans l'épithélium intestinal des larves de *S. lupi*. La compréhension des interactions complexes entre ces différents organismes impliqués dans le système spirocercien pourrait conduire à de nouvelles méthodes applicables pour le diagnostic précoce, la prévention et le traitement de la spirocerose canine, telles que développées pour l'interaction entre le symbiote *Wolbachia* sp. et ses hôtes nématodes (*Dirofilaria* sp.) (Gottlieb et al. 2011).

## F. Espèces hôtes

### 1. Hôtes définitifs

*S. lupi* est un nématode parasite de nombreux mammifères, mais il affecte plus particulièrement le chien qui reste l'hôte définitif préférentiel. Dans les régions endémiques, l'infestation peut atteindre jusqu'à 100% de la population des chiens (Dvir 2001).

Contrairement au chien, l'information sur la présence de *S. lupi* chez les canidés sauvages est rare et fragmentaire. Certaines espèces telles que le loup *Canis lupus* (Szafranska et al. 2010),

le renard roux *Vulpes vulpes* (Ferrantelli et al. 2010, Al-Sabi et al. 2014), le renard gris *Urocyon cinereoargenteus* (Pence et Stone 1978), le coyote *Canis latrans* (Pence et Stone 1978), le chacal *Canis aureus* (Bumby et al. 2017, Rothman et De Waal 2017), le loup à crinière *Chrysocyon brachyurus* (Blume 2004) ou encore le chien des buissons *Speothos venaticus* (Rinas et al. 2009) semblent être des hôtes définitifs et pourraient représenter un réservoir maintenant le cycle de vie du parasite dans certaines régions du globe (Dvir et al 2011, Mazaki-Tovi et al. 2002, Yogeshpriya 2016). Une étude basée sur des données moléculaires microsatellites a montré que *S. lupi* est présent dans les populations de chacal à dos noir en Afrique du Sud (Bumby et al. 2017) et qu'une relation étroite existe entre les *S. lupi* trouvés chez les chiens et les chacals. Cependant, en utilisant des critères morphologiques mais aussi phylogénétiques, il a été récemment mis en évidence que les spécimens retrouvés chez des renards roux *Vulpes vulpes* de différentes régions du monde n'étaient pas identiques à ceux décrits chez les chiens et qu'il pourrait donc s'agir d'une espèce distincte de *S. lupi* (Rojas et al. 2018). Il est donc possible que, dans les études antérieures, les parasites retrouvés chez certains voir tous les canidés sauvages aient été identifiés de manière erronée comme *S. lupi*.

*S. lupi* est essentiellement un parasite des canidés, bien que des lésions ou des signes de lésions aient été signalés chez des félidés non domestiques tels que le guépard *Acinonyx jubatus* (Murray et al. 1964, Bailey 1972, Pence et Stone 1978, Rinas et al. 2009, Szczesna et Popiolek 2007, Diakou et al. 2012), le lynx roux *Felis rufus* (Pence et Stone 1978) ou le tigre (Upadhye 2001). Des lésions macroscopiques peuvent également être provoquées chez des chats lors d'infestation expérimentale (Faust 1927) ; néanmoins les lésions primaires dans la paroi aortique chez le chat sont bien moins intenses qu'elles ne peuvent l'être chez le chien. Les infestations naturelles chez le chat domestique sont par ailleurs probablement rares voire inexistantes et il est possible que l'infestation devienne abortive avant que le ver n'évolue (Faust 1928). Le seul cas signalé de spirocercose chez un chat domestique concerne un individu de 7 ans, vivant en Floride. Un ver a été observé dans un nodule de 1,5 à 2,0 cm dans la paroi stomacale au niveau du pylore ; il s'agissait d'une femelle mature et possiblement infertile ; aucun œuf n'ayant été observé (Mense et al. 1992).

Blancou et Albignac (1976) rapportent que 620 lémuriens malgaches (*Lemur fulvus*, *Lemur macaco*, *Lemur catta*) sont morts d'infestation par *S. lupi* entre 1964 et 1973. En 1973, cette maladie représentait 57,5 p. 100 des causes de mortalité des lémuriens en captivité.

*S. lupi* a rarement été retrouvé chez d'autres animaux domestiques : chèvre, poney ou encore âne (Lobetti 2000, Dvir 2001) et cheval (Seurat 1916). La spirocercose aortique chez le lapin a été démontrée expérimentalement (Ono 1929, Chowdury et Pande 1969).

Ettore Biocca, médecin anthropologue italien, a rapporté un cas de spirocercose humaine étudié par Moretti et Pezzani (1959), avec péritonite fœtale et présence de vers adultes dans la paroi intestinale d'un nouveau-né prématuré de 8 mois. L'enfant est décédé au bout de 12 jours et cinq mâles et femelles de *S. lupi* ont été retrouvés dans la section terminale de l'iléon. Ce cas a montré que l'homme peut servir d'hôte définitif à ce parasite mais cette situation reste anecdotique.

## 2. Hôtes intermédiaires

Le cycle évolutif de *S. lupi* inclut des insectes coprophages de type coléoptères, dits « bousiers », comme hôte intermédiaire obligatoire (Bailey 1972, Mazaki tovi et al 2002). Les canidés infectés par le parasite émettent des œufs dans leurs fèces qui sont consommés par ces coprophages. De nombreuses espèces de bousiers sont susceptibles d'être impliquées (Van de Merwe 2008, Mukaratirwa et al. 2010). Le principal frein à l'étendue du parasite semble être celle de l'hôte intermédiaire coprophage.

Les plus étudiés appartiennent à la famille des Scarabéidés (Chowdury et Pande 1969, Lobetti 2000, Dvir et al 2008, Mukaratirwa 2010) : *Scarabaeus sacer*, *Scarabeus variolosus* et *Gymnopleurus sturmi* aux États-Unis (Bailey 1963), *Copris hispanus* en Algérie, *Onthophagus pugionatus*, *Onthophagus sugillatus*, *Onthophagus ebenus*, *Onthophagus obtusicornis* et *Gymnopleurus virens* en Afrique du Sud (du Toit et al, 2008). Cinq autres bousiers ont été identifiés comme potentiels hôtes intermédiaires pour *S. lupi* en Afrique du Sud ; *Pachylomerus femoralis*, *Scarabaeus rugosus*, *Gymnopleurus humanus*, *Kheper nigroaeneus* et *Anachalcos convexus*. (Mukaratirwa et al. 2010). L'hôte intermédiaire majoritaire de *S. lupi* en Israël est le scarabée *Onthophagus sellatus* (Gottlieb et al. 2011).

Tableau III : Liste des hôtes intermédiaires identifiés

Hôtes intermédiaires	
<b>COLEOPTERES</b>	<b>LIBELLULE</b>
<i>Akis goryi</i>	<i>Onthophagus binodus</i>
<i>Anachalcos convexus</i>	<i>Onthophagus deflexicollis</i>
<i>Canthon pilularius</i>	<i>Onthophagus ebenus</i>
<i>Canthon depressipennis</i>	<i>Onthophagus hecate</i>
<i>Catharsius vitulus</i>	<i>Onthophagus lugubris</i>
<i>Copris hispanus</i>	<i>Onthophagus obtusicornis</i>
<i>Epirinus sp.</i>	<i>Onthophagus pennsylvanicus</i>
<i>Euoniticellus pallens</i>	<i>Onthophagus pilosus</i>
<i>Euoniticellus pallipes</i>	<i>Onthophagus pugionatus</i>
<i>Euonthophagus carbonarius</i> (= <i>Onthophagus glaber</i> )	<i>Onthophagus quadridentatus</i>
<i>Geotrupes blackburnii</i>	<i>Onthophagus sellatus</i>
<i>Geotrupes douei</i>	<i>Onthophagus sugillatus</i>
<i>Gymnopleurus humanus</i>	<i>Onthophagus vinctus</i>
	<b>MILLIPEDE</b>
	<i>Anax parthenope</i>
	<i>Daratoagonus cristulatus</i>

<i>Gymnopleurus koenigi</i>	<i>Pachylomerus femoralis</i>
<i>Gymnopleurus mopsus</i>	<i>Phanaeus vindex</i>
<i>Gymnopleurus sinnatus</i>	<i>Sarophorus striatus</i>
<i>Gymnopleurus sturmi</i>	<i>Scarabeus sacer</i>
<i>Gymnopleurus virens</i>	<i>Scarabaeus peregrinus</i>
<i>Kheper nigroaeneus</i>	<i>Scarabaeus rugosus</i>
<i>Onitis pecuarius</i>	<i>Scarabeus variolosus</i>
	<i>Sisyphus rubrus</i>

Les études indiquent qu'une période de 4 à 6 semaines est suffisante pour le développement des larves de *Spirocerca* chez les coléoptères sensibles (Du Toit et al. 2002) mais que la capacité à acquérir ou à tolérer l'infestation varie considérablement selon les espèces (Bailey 1963b).

Tout d'abord, même si dans des conditions expérimentales certaines espèces peuvent être d'excellents hôtes lorsqu'elles sont exposées à un grand nombre d'œufs, dans des conditions naturelles certains bousiers ne sont pas attirés par les excréments de chien (Fincher et al. 1970, Bailey 1972, Du Toit et al. 2008). Par conséquent, ces coléoptères pourraient ne pas servir d'hôte intermédiaire. Ensuite, les pièces buccales des bousiers coprophages restreignent l'ingestion à de minuscules particules de 2 à 150µm, ce qui peut limiter la capacité à ingérer des œufs de parasite. Ce mécanisme de filtration détermine la capacité à être un hôte intermédiaire plus ou moins efficace pour la transmission de *S. lupi* aux chiens (Du Toit et al. 2002). Comprendre le rôle joué par les mécanismes d'alimentation des bousiers dans les conditions naturelles est important et pourrait contribuer aux décisions concernant la prévention de cette maladie chez les chiens, telle que le choix des espèces de bousiers à surveiller.

La différence dans le nombre de larves de *S. lupi* hébergées par les différentes espèces de bousiers semble aussi être due à leur différence de taille ; les coléoptères les plus gros présentant généralement des infestations plus importantes (Mukaratirwa et al. 2010). Selon Gottlieb et al. (2011), la compétence d'*Onthophagus sellatus* pourrait également être attribuée, entre autres facteurs, à sa forte présence dans les parcs étudiés, à sa période d'activité favorable au développement larvaire de *S. lupi* et à la capacité spécifique des larves L1 à s'enkyster, échappant ainsi à la réponse immunitaire du coléoptère.

Une meilleure compréhension de l'association hôte intermédiaire-parasite pourrait contribuer à établir des mesures préventives contre la propagation de la maladie.

### 3. Hôtes paraténiques

Le cycle de *S. lupi* inclut un coprophage comme hôte intermédiaire obligatoire mais également une multitude d'hôtes paraténiques facultatifs : oiseaux sauvages ou volailles (Ono 1933, Dvir et al. 2001), reptiles tels que lézards ou serpents, amphibiens (grenouilles principalement) et

petits mammifères tels que souris, musaraignes ou hérissons (Seurat 1916, Ono 1928, Mazaki et al 2002, Yogeshpriya 2016). Les larves peuvent également passer d'un hôte paraténique à l'autre via la chaîne alimentaire. Leur importance comme source d'infestation pour les chiens est considérable, puisque la larve reste viable dans ces hôtes paraténiques pendant une longue période, et que ces hôtes sont plus couramment ingérés par les chiens que ne le sont les coléoptères coprophages. Les hôtes paraténiques maintiennent la charge parasitaire pendant les saisons où les bousiers diminuent d'activité (Van der Merwe et coll., 2008, Gottlieb et al., 2011). Il faut noter que certains hôtes paraténiques sont des culs de sac épidémiologiques s'ils sont des proies inadaptées pour les chiens et les autres hôtes définitifs (serpents venimeux par exemple).

La distribution des L3 dans les hôtes paraténiques varie selon les espèces (Sen et Anataraman, 1971, Van de Merwe 2008). Chez l'espèce de lézard *Calotes versicolor*, les larves sont retrouvées dans le tissu sous-cutané, dans les muscles thoraciques et dans la paroi de l'estomac. D'après une étude publiée en 1966, à Chennai (ville indienne nommée Madras avant 1996), 88.5% des lézards étaient atteints. C'est une espèce très commune et subanthropophile, constituant une source importante de parasites (Barré 1982). Chez la musaraigne grise *Suncus murinus*, on retrouve des kystes larvaires en moins grande quantité dans la paroi stomacale et quelques kystes sous-cutanés et Sen (1971) suppose qu'elle n'est pas un hôte important en raison de sa forte odeur et de ses habitudes nocturnes. Chez le hérisson, *Erinaceus dealbatus*, les larves s'enkystent dans le mésentère, l'épiploon et sur la paroi péritonéale de l'estomac (Faust 1927). Chez les poulets, les canards (Ono 1933) et les oiseaux sauvages, les larves se développent dans la paroi du jabot. Les abats de volaille, dans lesquelles beaucoup de larves sont enkystées, sont une source majeure d'infestation.

Tableau IV : Liste des différents hôtes paraténiques identifiés

<b>AMPHIBIENS</b>		<b>OISEAUX</b>	
Crapaud masqué <i>Bufo melanostictus</i>	Chabra et Singh 1972	Poule ( <i>Gallus gallus</i> ) et canards	Ono 1933, Bailey 1963b
<b>MAMMIFERES</b>		Francolin à double éperon <i>Francolinus bicalcaratus</i>	Fitzsimmons 1960
Ane commun <i>Equus asinus</i>	Seurat 1916	<b>REPTILES</b>	
Chat	Chabra et Singh 1972	« Lézard de jardin »	Chandrasekharon et al., 1958
Cochons d'Inde	Chabra et Singh 1972	Agame arlequin <i>Calotes versicolor</i>	Sen et Anantaraman 1971
Hérisson <i>Erinaceus dealbatus</i>	Faust 1927, Ono 1933,		Barré 1982
Lapins	Chabra et Singh 1972		Ravindran et al. 2014
Macaque rhésus <i>Macaca mulatta</i>	Chabra et Singh 1972	<i>Acanthodactylus paradalis</i>	
Musaraigne grise commune <i>Suncus murinus</i>	Sen 1971	<i>Gonylus ocellatus</i>	Babero et al. 1965
Rat	Chabra et Singh 1972	Poisson de sable <i>Scincus officinalis</i>	
Souris <i>Mus musculus</i> , <i>Mus norvegicus</i>	Seurat 1916, Chabra et Singh 1972	Geckos <i>Hemidactylus sp.</i>	Chabra et Singh 1972

## G. Cycle évolutif

*S. lupi* est communément connu comme étant le ver de l'œsophage du chien. C'est un parasite hétéroxène ; son cycle de reproduction nécessite donc au moins deux hôtes :

- un hôte intermédiaire (HI) où se déroule l'évolution des stades pré-infestants.
- un hôte définitif (HD) où s'effectue la phase finale du cycle, amenant ainsi le parasite à maturité
- et parfois un hôte paraténique (HP)

L'HI avale les œufs, la L1 sort de l'œuf avant d'évoluer en L2 puis L3. L'HD se contamine en ingérant soit l'HI, soit un HP. La larve L3 migre de l'estomac de l'HD à l'artère gastrique puis cœliaque et remonte dans la paroi des artères jusqu'à atteindre l'aorte abdominale puis thoracique où elle se transforme en L4. Enfin, elle passe dans la paroi de l'œsophage où elle évolue en stade 5 et où il y aura formation de volumineux nodules (plusieurs centimètres de diamètre (2 à 3cm)) renfermant les adultes, qui pourront reproduire le cycle (figure 3).

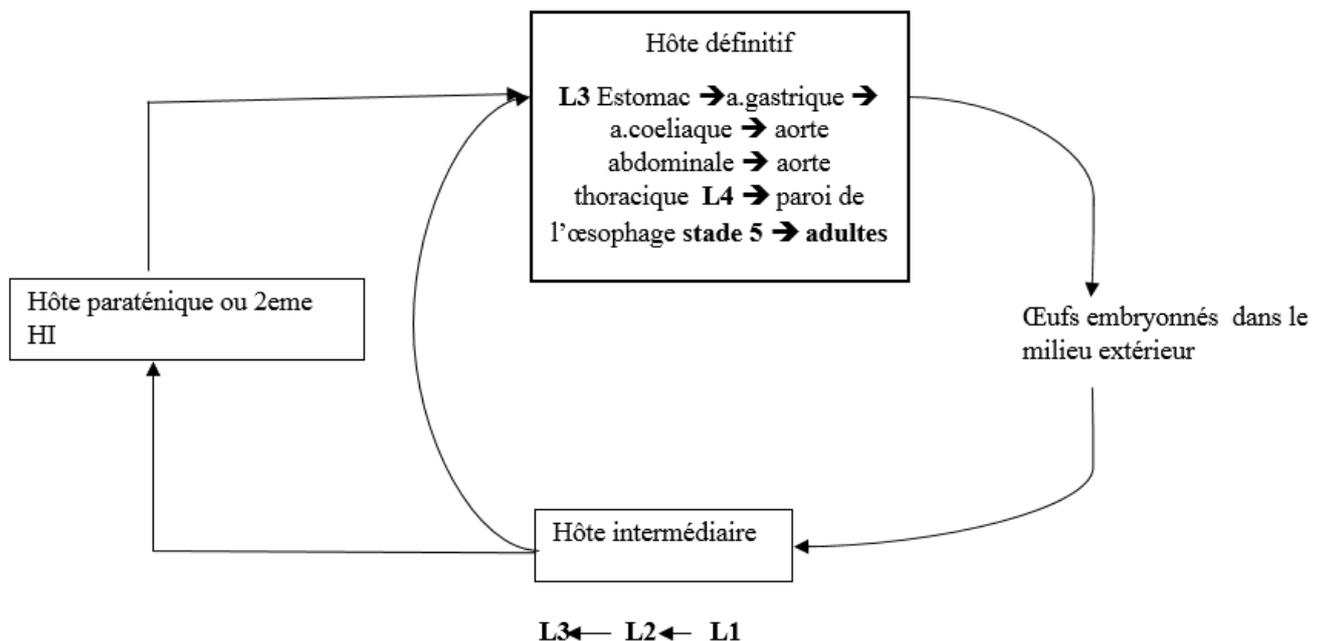


Figure 3: Cycle évolutif de *S.lupi* d'après Tiam (1976)

## 1. Cycle dans l'hôte intermédiaire et paraténique

Les œufs éclosent après avoir été ingérés par l'une des espèces hôtes intermédiaires répertoriées auparavant, dans laquelle ils s'enkystent et se développent en L3 infestantes en 2 mois (Van de Merwe et al. 2008). Chez l'hôte intermédiaire, les larves s'enkystent principalement sur les tubules trachéaux ou dans la cavité générale (Mazaki-Tovi et al. 2002). Les larves encapsulées survivent de 15 à 40 jours à température ambiante et ont été activées dans du suc gastrique artificiel (Sen et Anantaraman 1971).

Si un hôte intermédiaire est avalé par un hôte inadapté, les larves s'enkystent à nouveau dans l'œsophage et d'autres organes de ces hôtes paraténiques, dont la liste non exhaustive a été dressée précédemment. Ces hôtes, dans lesquels se trouvent donc des L3 enkystées, sont ensuite ingérés par l'hôte définitif. Sen et Anantaraman (1971) ont montré que dans l'hôte paraténique les larves ressemblent à des capsules blanches de 0,55x41mm réparties principalement dans les couches sous-cutanées, les muscles thoraciques et la paroi stomacale, avec en moyenne 54,7 larves par spécimen (de 2 à 600 larves). Une étude a utilisé une technique de PCR semi nichée amplifiant une région interne du gène *cox-1* pour la détection des stades larvaires de *S. lupi* dans les lézards de jardin *Caloptes versicolor* (Ravindran et al. 2014). L'amplification des séquences ADN provenant à la fois du ver de *S. lupi* contrôle et des kystes a révélé des produits de taille similaire, confirmant clairement la présence du stade larvaire du parasite dans les kystes de l'hôte paraténique.

Les larves peuvent passer d'un hôte paraténique à un autre hôte paraténique, d'un hôte intermédiaire à un hôte paraténique. Les chiens, principaux hôtes définitifs, s'infestent en consommant l'un ou l'autre.

## 2. Cycle dans l'hôte définitif

Ce cycle évolutif a été compris progressivement grâce au travail de Faust (1927) qui a montré tout d'abord que, contrairement à la théorie selon laquelle les L3 ingérées pénétreraient directement dans la paroi de l'œsophage, aucune larve ne se désenkyste directement dans l'œsophage, et que même les larves désenkystées que l'on peut retrouver dans les vomissures ne s'attachent ou ne pénètrent pas dans la muqueuse œsophagienne.

Les larves enkystées dans l'hôte intermédiaire ou paraténique se désenkystent rapidement dans la cavité de l'estomac de l'hôte définitif une fois ingérées et pénètrent dans la paroi de l'estomac pour commencer leur migration. Le passage des L3 dans la muqueuse gastrique de l'hôte définitif a été mis en évidence dans les 2 heures suivant l'ingestion par la détection d'hémorragies pétéchiales et d'érosions sur la muqueuse (Hu et Hoeppli, 1936). La surface de la séreuse gastrique est atteinte en 24-48 heures, ce qui entraîne à nouveau une hémorragie et une inflammation.

Les larves envahissent les parois artérielles et migrent le long des artères gastriques et gastro-épiplœiques, où des lésions hémorragiques sont évidentes à partir du jour 4 (Hu et Hoeppli

1935). Par l'artère cœliaque, elles atteignent ensuite l'aorte abdominale et enfin l'aorte thoracique en environ 10 jours (Hu et Hoeppli 1935) à trois semaines (Starr 1941) où elles se transforment en L4. Nazarova (1964) a démontré que dans les 48 heures qui suivent l'ingestion des larves, la plupart d'entre elles s'enfouissent autour des artères de la paroi de l'estomac, qu'elles pénètrent au 5ème jour. Sen et Anantaraman (1971) ont trouvé des larves dans l'estomac de 3 à 11 jours après infestation expérimentale et dans l'aorte au bout de 7 à 109 jours. Au bout de 60 jours, dans l'aorte, les mâles et les femelles se différencient facilement : les spicules du mâle deviennent apparents et la vulve, le vagin, l'utérus et les tubules ovariens sont discernables. Bourdeau (1993) rapporte qu'à la 4ème semaine d'infestation, les larves mesurent déjà 7 à 45mm et que les larves 4 sont formées vers la dixième semaine d'infestation.

Un pourcentage plutôt élevé de L4 arrivent à compléter leur développement chez les chiens sensibles (Bailey 1963b), et migrent de l'aorte thoracique caudale vers l'œsophage caudal au bout de 2,5 mois à 3 mois (Nazarova 1964, Bailey 1972). Elles y trouvent un habitat favorable dans lequel mûrir et provoquer le développement de nodules dans la sous-muqueuse et l'adventice de l'œsophage à mesure qu'elles atteignent l'âge adulte au cours des 3 mois suivants (Bailey 1963b). Sen et Anantaramn (1971) ont retrouvé des vers dans l'œsophage au bout de 93 à 227 jours post-inoculation, qui arrivent à maturité au bout de 161 à 227 jours post-inoculation. Bailey (1972) a mis en évidence des vers dans l'œsophage dès le 76ème jour, mais la présence fréquente de vers dans l'aorte et l'œsophage des chiens autopsiés 102 à 124 jours après infestation suggère qu'il s'agisse de la période où la plupart des vers complètent cette partie de la migration. Les vers adultes se trouvent donc généralement inclus dans des nodules de la paroi de l'œsophage entre 3 et 9 mois après l'infestation.

Même si quelques spirocerques peuvent arrêter leur migration dans la paroi de l'estomac et s'y développer jusqu'à maturité, une période de développement dans l'aorte semble généralement être une partie nécessaire du cycle de vie (Bailey 1972).

Pour poursuivre le cycle il y a, dans la plupart des cas, une petite ouverture ronde et lisse au bout des nodules œsophagiens, qui s'abouche dans la lumière du tube digestif. Comme le décrit Faust (1927), un liquide laiteux purulent s'écoule continuellement de cette ouverture ; liquide qui, à l'examen microscopique, se compose presque exclusivement de « petits corps ressemblant à des capsules de gélatine ». Ce sont les œufs embryonnés du parasite. Selon la population de vers femelles, les chiens infectés peuvent, en continu ou par intermittence, éliminer un grand nombre d'œufs, souvent plus d'un million par jour (Bailey 1972). Les œufs contenant les L1 passent dans le tractus digestif puis sont émis dans les excréments ou les vomissements de l'hôte définitif. La production maximale d'œufs semble se situer entre 140 et 205 jours après l'infestation avec un maximum de 2100 œufs par gramme de fèces (Sen et Anantaraman 1971).

Cette phase du cycle de vie de *S. lupi* dans l'hôte définitif est remarquablement différente de celle de tous les autres nématodes pour lesquels cette partie du cycle biologique est connue (Faust 1927).

Au cours des 4 premiers jours d'infestation, la migration larvaire est non directionnelle (Hu et Hoepflo, 1936) et, en raison de leur cycle évolutif complexe, des larves peuvent se trouver dans les veines et les vaisseaux lymphatiques de la paroi gastrique, ce qui peut aboutir à des migrations atypiques chez le chien (Bailey 1972). Le stimulus pour la migration directionnelle ou aberrante n'est toujours pas connu.

### 3. Période prépatente et durée de vie

Bailey (1963a) parle d'une période prépatente d'environ 5 mois. Sen et Anantaraman (1971) décrivent une période prépatente de 121 à 124 jours. Chabra et Singh (1972) soutiennent que la période prépatente est légèrement supérieure à 5 mois chez le chien, le quatrième stade larvaire étant atteint en 4-5 semaines et le stade adulte en 10 semaines. Au bout de 20 semaines, les vers sont dans des nodules dans la paroi de l'œsophage mais il n'y a pas encore d'orifice permettant l'émission d'œufs dans la lumière de l'œsophage.

La durée de vie maximale des vers adultes a été estimée à 738 jours (Bailey 1972) soit plus de 24 mois après infestation expérimentale mais il est fréquent de ne plus avoir de vers adultes au bout d'une période plus courte.



## II. Pathophysiologie

L'étude du cycle de *S. lupi* nous montre que son pouvoir pathogène chez l'HD résulte de la migration et de la présence persistante de larves infectieuses et d'adultes dans les tissus de l'hôte. Il convient donc de distinguer d'une part les lésions et actions pathogènes des larves migratrices et d'autre part celles des vers adultes.

### A. Tableau lésionnel classique

Dans une étude faite à partir de 247 autopsies, Chandrasekharon et al. (1958) ont observé les localisations selon les pourcentages suivants :

- Lésions œsophagiennes isolées : 78,5 %
- Lésions de l'estomac et de l'œsophage : 0,42 %
- Lésions de l'aorte et de l'œsophage : 19 %
- Lésions artérielles isolées : 1,26 %
- Lésions dans le fascia lombaire : 0,42 %
- Lésions médiastinales : 0,42 %

On voit bien que l'œsophage est le site le plus fréquent des lésions de spirocerose; ce qui a amené Bailey (1972) à conclure que la localisation essentielle du parasite est l'œsophage ; les autres localisations étant soit des étapes transitoires du cycle, soit des localisations erratiques.

#### 1. Lésions du tractus digestif

##### 1.1. Apparence macroscopique

Les lésions significatives provoquées par les larves migrantes commencent dès l'ingestion par l'HD. Faust (1927) a mis en évidence des lésions pétéchiales proéminentes dans la paroi de l'estomac aux points de pénétration des L3, dès quelques heures suivant l'ingestion ; ces lésions disparaissant rapidement après.

Les lésions essentielles de la spirocerose sont les nodules spirocerciens, localisés dans la sous-muqueuse de l'œsophage, dans sa partie thoracique à quelques centimètres en avant du cardia de l'estomac (Bailey 1963 ; Chandrasekharon et al. 1958). Le site de prédilection du nodule de *S. lupi* est l'œsophage thoracique caudal, entre la base du cœur et le diaphragme (Dvir et al. 2001, Avner et Herrtage 2013). La plupart des masses sont visibles dans la partie dorsale de l'œsophage à proximité de l'aorte, ce qui suggère une prédilection pour une voie de migration plus courte (Avner et Herrtage 2013). Ils se trouvent généralement juste sous les glandes muqueuses de la sous-muqueuse, mais ils peuvent être plus profonds et impliquer la musculature. Entre 1 et 4 nodules sont généralement observés. Il a été rapporté que 85% des masses œsophagiennes étaient localisées dans l'œsophage caudal (caudalement à la base du cœur) et que 15% des cas étaient plus crânielles (en région hilare) (Dvir et al. 2001).

Ces nodules sont de consistance dure, fibreuse. De forme ovoïde, leur taille varie de moins d'1cm à plus de 5cm (Regnault et al. 1961 ; Oryan et al. 2008). A la coupe, ils sont constitués d'alvéoles ou de logettes délimitées par des parois fibreuses, remplies d'un liquide séro-hémorragique à purulent où logent les parasites (Chandrasekharon et al. 1958). Le nombre de vers présents dans un nodule varie de quelques-uns à parfois plus d'une trentaine (Babero et al. 1965). Les lésions débutantes entraînent un léger renflement de la lumière de l'œsophage, mais au fur et à mesure de leur croissance, elles peuvent déformer la paroi et entraîner une distension locale de la paroi œsophagienne (figure 4). Une obstruction partielle de l'œsophage est possible dans des cas plus avancés, voir une extension des lésions dans les tissus médiastinaux environnants (Van der Merwe 2008) ou une rupture de l'œsophage avec pleurésie ou péritonite purulente associée.



*Figure 4: Photographie post-mortem de nodules œsophagiens chez un chien  
(Austin et al. 2013)*

Depuis la lumière de l'œsophage, les lésions peuvent donc correspondre soit à un simple renflement de la muqueuse œsophagienne, soit à un nodule operculé (d'où les vers adultes font saillie à l'extérieur) (figure 5), soit à des nodules ulcérés, inflammatoires, ou bien encore à de volumineuses tumeurs pouvant subir une transformation maligne.



*Figure 5: Photographie post-mortem de nodules après ouverture longitudinale du même œsophage  
(Austin et al. 2013). Des vers sont visibles (flèches)*

Le développement d'adhérences est possible entre l'aorte et les poumons, entre l'œsophage et l'aorte ou entre les poumons et l'œsophage (Babero et al. 1965), adhérences pouvant évoluer vers l'apparition de fistules œsophago-aortiques ou œsophago-trachéales (Chandrasekharon et al. 1958).

## 1.2. Lésions histologiques

Les nodules sont généralement appelés granulomes dans la littérature (Babero 1965, Bailey 1963 et 1972) mais cela est inapproprié histologiquement. En effet, à aucun stade de la genèse des nodules, il n'y a prédominance de cellules mononuclées correspondant aux histiocytes et aux lymphocytes, marque distinctive d'une inflammation granulomateuse (Dvir et al., 2008, Van der Merwe et al., 2007). L'immunohistochimie révèle que, dans ces nodules spirocerciens, les cellules inflammatoires prédominantes sont de la lignée myéloïde (Dvir et al. 2011). L'anticorps utilisé (MAC387) ne permettait toutefois pas la différenciation entre les différents types de cellules myéloïdes. Cependant, sur la base de l'aspect histologique, la grande majorité des cellules myéloïdes étaient des neutrophiles, répartis en paquet autour des voies de migration des vers. Les infiltrats lymphocytaires avaient principalement une distribution focale ou diffuse (par rapport aux cellules myéloïdes) et étaient généralement situés à la périphérie des nodules. Histologiquement *S. lupi* est aussi associé à une prolifération de fibroblastes. Ces fibroblastes sont situés entre de nombreux capillaires immatures, en périphérie des vers et de leurs trajets migratoires (Bailey 1972, Sheta et al. 2014).

Initialement, les nodules sont constitués d'un tissu conjonctif lâche très vascularisé périphérique aux vers (figure 6) et à leurs trajets migratoires, qui contient un exsudat constitué de fibrine, de neutrophiles et de foyers de tissu nécrotique (Van der Merwe 2008) avec des bactéries parfois présentes (Chandrasekharon et al 1958). Ces nodules précoces sont constitués de quantités variables de fibrocytes et de collagène, ainsi que de foyers d'inflammation suppurative et/ou lymphoplasmocytaire (Dvir et al., 2010b). Plus tard, les fibrocytes se transforment en fibroblastes à division active (Bailey, 1963, Van der Merve 2008). Dans les lésions chroniques, aucun neutrophile et très peu de cellules mononucléaires ont été observés et le tissu conjonctif mature présentait occasionnellement des foyers de minéralisation (Oryan et al. 2008). Ces lésions chroniques bénignes évoluent relativement fréquemment vers un processus tumoral malin (cf paragraphe IV).

Selon l'évolution des lésions, la couche musculaire de l'œsophage peut être considérablement amincie et les fibres largement fragmentées. Les glandes muqueuses de la sous-muqueuse du site sont parfois complètement dégénérées ou ont totalement disparu. Des changements similaires ont été observés dans l'épithélium pavimenteux stratifié dans et autour de l'endroit où les vers font leur ouverture (Chandrasekharon et al. 1958).



Figure 6: Coupe transversale d'un nodule œsophagien avec un spirocerque à l'intérieur  
Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, grossissement X 100 (Sheta et al. 2014)

Les nodules présentent donc des profils histologiques différents selon leur stade d'évolution. Il a été proposé que les nodules non-néoplasiques associés à *S.lupi* soient classés en deux stades : un stade inflammatoire précoce où le nodule est caractérisé par des fibrocytes et une abondance de collagène, et un stade pré-néoplasique où les fibrocytes sont très actifs (plus de mitoses) et où il y a moins de collagène ; les deux stades étant caractérisés par une inflammation lymphoplasmocytaire. Les nodules néoplasiques présentent moins d'inflammation ; elle est principalement suppurative et les foyers de suppuration sont confinés dans des zones nécro-ulcératives dans la tumeur (Dvir et al. 2010b, Dvir et al. 2011).

## 2. Lésions aortiques

### 2.1.Apparence macroscopique

Les larves passent environ 3 mois dans la paroi de l'aorte. Les lésions aortiques comprennent la formation de petits nodules contenant des larves (Kok et al. 2010), une panartérite purulente avec épaissement de l'intima (Dvir et al. 2001) et le dépôt de plaques athéromateuses. L'intima est caractéristique : rugueuse et granuleuse, et souvent les vers immatures peuvent être vus immédiatement sous l'intima ou partiellement en saillie dans la lumière (Alvarez 1937). Les vers semblent se rassembler en groupes, ce qui entraîne des lésions irrégulières de plusieurs millimètres de diamètre (Bailey 1972).

La faiblesse de la paroi aortique et la rupture partielle des couches entraînent parfois le développement d'anévrismes. Faust (1928) montre la présence, dès 12 jours post infestation, de travées dans l'intima et des anévrismes dans la paroi, caractéristiques des premiers stades d'infestation par *S. lupi*. Récemment, la capacité à produire de l'acide nitrique et / ou d'autres métabolites réactifs de l'oxygène impliqués dans le contrôle du tonus vasculaire a été corrélée avec l'infestation par *S. lupi*. Ces substances pourraient aider au développement des anévrismes aortiques (Melendez et Suarez 2001, Santos et al. 2004).

Dans l'aorte thoracique, lorsque les lésions sont plus anciennes, les tissus dégénérés deviennent fibreux et parfois minéralisés pour former des cicatrices intimaes permanentes et des anévrismes de taille et de nombre variables (Van der Merwe et al. 2008). Dans de tels cas, la lésion ne prend pas la forme nodulaire et on n'observe pas de vers. Ces minéralisations sont dues à une minéralisation dystrophique et à une ossification métaplasique de la paroi aortique faisant suite à la panartérite purulente induite par la migration larvaire (Bailey 1972). Les minéralisations peuvent être étendues et peuvent être associées à la formation d'anévrisme aortique ou aux nodules œsophagiens (Kiberger et al. 2013a). Cette association distingue les minéralisations aortiques induites par la spirocercose d'autres causes de minéralisation aortique. Dans les infestations très anciennes, les lésions aortiques peuvent cicatriser et ne laisser aucune trace discernable lors d'une autopsie de routine (Chandrasekharon et al. 1958).

Les anévrismes de l'aorte sont considérés comme rares en médecine vétérinaire (Waldrop et al. 2003). Dans la plupart des cas, les anévrismes aortiques ne produisent aucun signe clinique mais sont les lésions aortiques les plus fréquentes associées à la spirocercose et sont considérées comme pathognomoniques (Bailey 1963). Dans certaines formes cliniques, il peut y avoir mort subite due à la rupture d'anévrismes entraînant un hémothorax (Aroch et al. 2011, Elias et al. 2016). Une étude sur l'île de La Réunion (Reche-Emonot et al. 2001) montre que les jeunes chiens présentent souvent des formes cliniques assez graves, et la moyenne d'âge des cas de ruptures aortiques observés est de 9 mois. Les lésions tissulaires dans l'aorte peuvent être sévères avec 13/98 chiens dans une étude expérimentale qui meurent 12-102 jours après l'infestation en raison d'une rupture aortique (Bailey, 1972). La destruction des tissus peut être assez importante si un grand nombre de vers migrent à travers l'aorte. Cela pourrait être lié à la quantité de larves ingérées en une seule fois.

Une autre complication possible est la thromboembolie aortique (Gal et al. 2005). Les changements dans le flux sanguin induits par les anévrismes prédisposent à la formation de thrombus ; les thrombi aortiques délogés peuvent alors obstruer l'aorte ou ses ramifications.

## 2.2.Lésions histologiques

Dans la majorité des cas, histologiquement, on ne trouve que les lésions résiduelles laissées par les vers immatures en migration. Ces changements comprennent une fragmentation et une perte des fibres élastiques (bien démontrées par la coloration de Verhoeff), une atrophie des fibres musculaires et leur remplacement par des fibres de collagène, une calcification éparse dans les parties profondes de l'intima, une prolifération fibreuse avec hyalinisation partielle dans l'intima et une dénudation de l'endothélium superficiel (Chandrasekharon et al. 1958). Les coupes de l'aorte peuvent montrer une « masse épaissie » attachée à l'adventice (Babero et al. 1965). L'intima et les autres couches de l'aorte sont fortement épaissies, fréquemment avec des changements dégénératifs et nécrotiques importants. Babero et al. (1965) rapportent la présence dans certains cas de plaques minéralisées et ossifiées, circonscrites dans l'intima de l'aorte, avec infiltration leucocytaire (principalement des éosinophiles et des plasmocytes). Cette lésion histologique est rapportée également par d'autres auteurs (Bailey 1972, Elias et al. 2016).

Plus rarement, il est possible de détecter des extrémités coupées de vers immatures dans l'adventice et la media, entourées de zones de nécrose et d'un infiltrat inflammatoire mixte avec prolifération fibroblastique et présence occasionnelle d'éosinophiles (mais en quantité bien moindre comparée à d'autres infections parasitaires) (Chandrasekharon et al. 1958). Lorsque l'infestation est massive, il est possible de voir des nodules fibreux avec des vers calcifiés à l'intérieur. On peut avoir également rupture plus ou moins complète des couches de l'aorte (Babero et al. 1965). Des résultats suggèrent que le nodule possède en son centre des tissus viables qui ne sont pas seulement des tissus nécrotiques ou des fluides, ce qui concorde avec une étude histopathologique antérieure des lésions œsophagiennes associées à la spirocercose (Dvir et al. 2010b).

Bien que dans de nombreux cas les signes macroscopiques d'athérome semblent être évidents, cela n'a pu être confirmé histologiquement dans l'étude de Chandrasekharon et al. (1958). Elias et al. (2016) rapportent eux une prolifération fibrocellulaire considérable dans l'intima aortique correspondant à de l'athérosclérose.

### 2.3. Autres lésions vasculaires

Les larves causent nécrose, hémorragie et exsudation de neutrophiles dans la paroi des vaisseaux dans lesquels elles migrent, mais, à l'exception de l'aorte thoracique, ces lésions cicatrisent habituellement complètement (Van der Merwe et al. 2008).

### 2.4. Spirocercose et spondylite

La relation entre *S. lupi* et spondylite (ou spondylarthrite) des vertèbres thoraciques caudales (T6-T12) est très intrigante. Cette lésion, parfois si importante qu'elle entraîne un pontage des tissus osseux des vertèbres adjacentes, est considérée comme pathognomonique de la spirocercose lorsqu'elle atteint les vertèbres thoraciques postérieures (Van der merwe et al. 2008).

Même si la pathogénèse n'est pas encore totalement élucidée, le terme radiographique communément utilisé « spondylite » implique une réaction inflammatoire du corps vertébral (du latin « spondylus » = vertèbre; et du suffixe « -ite » désignant, en médecine, une maladie inflammatoire), mise en évidence dans 50% des cas dans une étude sur les changements vertébraux associés à la spirocercose (Kiberger et al. 2013b) et avec absence nette de matériel larvaire ou de tracés migratoires. Elle est parfois appelée à tort spondylose déformante, comme par exemple par Bailey (1972), qui rapporte que 25 des 56 chiens infectés expérimentalement (soit environ 45%) souffrent de « spondylose » légère à sévère au bout de 90 jours d'infestation. En effet, la spondylite est une réaction périostée du corps vertébral alors que la spondylose déformante est un pontage non inflammatoire de l'espace discal intervertébral avec production d'ostéophytes (ou « becs de perroquet ») au niveau de la partie ventrale des vertèbres qui peuvent parfois se souder (Dvir et al. 2001).

Les lésions spondylitiques liées à la spirocerose apparaissent à proximité des lésions de péri-aortite et des anévrismes aortiques. Histologiquement, elles consistent en des néoformations osseuses périostées perpendiculaires et dans la continuité de l'os cortical mature sous-jacent. Une inflammation lymphoplasmocytaire est parfois observée dans les tissus adjacents au périoste (Kiberger et al. 2013b).

Comme seules les vertèbres directement adjacentes à l'aorte thoracique semblent être impliquées, que des larves sont quelques fois retrouvées dans le tissu conjonctif et les muscles adjacents, et vu l'occurrence peu fréquente de la lésion avant 90 jours, il a été postulé que cette réaction ostéoproliférative était due à une migration larvaire aberrante (Van der Merwe et al. 2008) ou secondaire à l'inflammation causée par la migration aortique (Bailey 1972). Plus récemment, ces hypothèses ont été remises en cause. Les changements inflammatoires locaux peuvent contribuer à la formation de productions osseuses, mais la nature modérée de cette inflammation soulève la possibilité que d'autres médiateurs ostéogéniques, tels que des facteurs de croissance (GF), peuvent stimuler une telle prolifération. Les médiateurs inflammatoires secondaires à l'inflammation systémique ou locale, en particulier les cytokines, doivent également être considérés comme des stimulateurs de l'ostéosynthèse (Kiberger et al. 2013b).

## B. Migrations erratiques

Du fait de la complexité du cycle évolutif du parasite, et du début de la migration au niveau artériel dans l'HD, il peut arriver qu'on observe des lésions sur d'autres organes et tissus. La migration aberrante semble se produire soit par migration dans la paroi artérielle, soit éventuellement par voie hématogène, ce qui peut expliquer des sites aberrants distants comme la peau (Harrus et al. 1996). La raison des migrations aberrantes n'est pas claire mais la cavité thoracique est considérée comme le site de migration aberrant le plus commun (Harrus et al., 1996).

Les lésions gastriques sont beaucoup moins fréquentes que les lésions oesophagiennes et aortiques (Reche-Emonot et al. 2001) ; les nodules peuvent être présents aussi bien du côté du cardia que du pylore. Ils sont semblables à ceux de l'œsophage (Elias et al. 2016).

Une étude au Burkina-Faso (Regnault et al. 1961) décrit les nodules pulmonaires comme blanchâtres, gros, arrondis et consistants, creusés de cavités où sont logés les parasites. Stephens et al. (1983) ont trouvé un cas où, malgré sa localisation erratique dans le poumon, le nématode semblait avoir participé au développement d'un fibrosarcome sur ce site, sans lésion décelable dans l'œsophage ou sur l'aorte.

Dans le cas de migration au niveau de la colonne vertébrale, les larves pénètrent accidentellement dans les branches spinales des parois artérielles intercostales, arrivant ainsi dans l'espace spinal. On parle alors de *S.lupi* extra-duraux (ESSL en anglais) (Du Plessis et al. 2007). Certains nématodes pénètrent dans la dure-mère et la pie-mère, entrant dans le parenchyme de la moelle épinière (Dvir et al. 2007, Chai et al. 2008, Chai et al. 2018). On parle dans ces cas de *S.lupi* intra-duraux (ISSL). Aucune tendance constante n'a été observée concernant le point d'entrée dans le canal rachidien ou la moelle épinière, ou l'orientation de la

migration intraspinale, ce qui suggère que la migration est imprévisible (Chai et al. 2018). Cette migration aberrante des larves est un phénomène bien décrit dans la spirocerose, incluant la région spinale mais cliniquement, elle est beaucoup plus rare que la spondylite, ce qui confirme l'hypothèse que la spondylite n'est pas associée à une migration aberrante du parasite dans le canal vertébral.

*Tableau V : Migrations aberrantes connues dans la littérature*

<b>LOCALISATION</b>	<b>AUTEURS</b>
Diaphragme	<i>Harrus et al. 1996</i>
Cœur	<i>Garg et al. 1989</i>
Estomac	<i>Baberosa et al. 1965</i> <i>Reche-Emonot et al. 2001</i> <i>Yildirim et al. 2007</i> <i>Oryan et al. 2008</i> <i>Chikweto et al. 2012</i> <i>Sasani et al. 2014</i> <i>Elias et al. 2016</i>
Fascia lombaire	<i>Chandrasekharon et al. 1958</i> <i>Bailey 1963a</i>
Intestin	<i>Dvir et al. 2001</i> <i>Yildirim et al. 2007</i>
Jonction oesophagogastrique	<i>Vrdoljak et al. 2014</i>
Médiastin	<i>Thorold et Holmes 1956</i>
Mésentère	<i>Yildirim et al. 2007</i>
Moelle épinière (intra ou extra-durale)	<i>Du Plessis et al. 2007</i> <i>Dvir et al. 2007</i> <i>Chai et al. 2008</i> <i>Chai et al. 2018</i> <i>Klainbart et al. 2018</i>
Pancréas	<i>Mazaki-Tovi et al. 2002</i>
Poumons	<i>Regnault et al. 1961</i> <i>Stephens et al. 1983</i> <i>Thorold et Holmes 1956</i> <i>Chikweto et al. 2012</i> <i>Elias et al. 2016</i>
Rectum Muqueuse anale	<i>Georgi et al. 1980</i> <i>Borah et al. 2015</i>
Reins	<i>Turk 1960</i>
Tissu sous-cutané	<i>Singh et al. 1999</i> <i>Harrus et al. 1996</i>
Trachée	<i>Bailey 1963a</i>
Vessie	<i>Thanikachalam et al. 1984</i>

## C. Complications

Les lésions pathognomoniques de spirocercose impliquent donc l'aorte, l'œsophage et les vertèbres thoraciques. Mais on peut parfois observer des lésions supplémentaires, directement liées à la spirocercose.

### 1. Complications associées aux migrations larvaires

#### 1.1. Complications dans le tractus digestif

Les complications rapportées au niveau du tractus digestif sont :

- Une occlusion œsophagienne ou perforation (Hamir 1986, Klainbart et al. 2007) avec contenu hémorragique dans l'estomac ou dans le reste du tube digestif en cas de communication entre l'œsophage et l'aorte (Chandrasekharon et al. 1958).
- Un méga-œsophage secondaire (Dvir et al. 2001, Londoño et al. 2003).
- Une intussusception gastro-œsophagienne (Rallis et al. 1995, Vrdoljak et al. 2014).
- De la sialoadénose voire une nécrose des glandes salivaires (Schroeder et Berry 1998, Van der Merwe et al. 2012).
- Un prolapsus rectal (Georgi et al. 1980).

#### 1.2. Complications dans la cavité thoracique

Les complications rapportées dans la cavité thoracique sont :

- Une rupture d'un nodule œsophagien pouvant provoquer (Chandrasekharon et al. 1958) :
  - ⇒ Une médiastinite, un pneumomédiastin, une pleurésie septique mortelle (Hamir 1986).
  - ⇒ Un pyothorax (Hamir 1986, Klainbart et al. 2007).
- Une fistule œsophago-trachéale à l'origine de pneumonie par aspiration.
- Un hémithorax suite à une rupture d'anévrisme (Reche-Emonot et al. 2001), ou un hémopéricarde et un choc hypovolémique pouvant entraîner une mort subite (Hamir 1984, Elias et al. 2016).
- Une thromboembolie aortique ou iliaque. C'est une maladie rare chez le chien qui survient habituellement secondairement à un processus pathologique prédisposant tel que : une dysfonction cardiaque, une néoplasie, une maladie rénale, une dilatation gastrique et volvulus, ou un état hypercoagulable associée à une hypothyroïdie ou à un hyperadrénocorticisme (Gal et al. 2005). Il est surprenant que dans les régions endémiques de spirocercose, comme en Israël, les cas cliniques de thromboembolie en général et de thromboembolie aortique en particulier ne soient pas plus fréquents.
- Une pneumonie interstitielle associée à des zones d'infarctus hémorragiques (Babero et al. 1965).
- Une endocardite s'il y a infection bactérienne concomitante (Harrus et al. 1996, Dvir et al. 2001).

Une lymphadénopathie thoracique n'est par contre pas une caractéristique de la spirocercose, aucune adénopathie n'ayant été retrouvée par imagerie (Dvir et al. 2001).

### 1.3. Complications dans la cavité abdominale

- Hémoabdomen associés à des infarcti spléniques (Elias et al. 2016) ou encore congestion hépatique centro-lobulaire (Gal et al. 2005).
- Pancréatite avec des larves de *S. lupi* identifiées dans le pancréas (Mazaki-Tovi et al. 2002).
- Infection rénale pyémique secondaire avec de nombreux petits abcès d'origine hématogène présents dans les deux reins (Chandrasekharon et al. 1958), néphrite interstitielle (Harrus et al. 1996), nécrose rénale multifocale (Gal et al. 2005) ou infarcti rénaux (Elias et al. 2016) suite aux thromboembolies.

### 1.4. Complications associées à une migration aberrante dans la moelle épinière

- Hémorragie localisée et œdème dans la moelle épinière (Du Plessis et al. 2007, Dvir et al. 2007, Chai et al. 2018)
- Myélomalacie (Tudury et al. 1995, Dvir et al. 2007)
- Myélite pyogranulomateuse multifocale sévère avec démyélinisation, ainsi que nécrose de la substance blanche et grise et hémorragie focale (Dvir et al. 2007)
- Méningite (Mazaki-Tovi et al. 2002, Dvir et al. 2007)

### 1.5. Autres complications

On note des cas de septicémie ou de polyarthrite lors d'infection bactérienne concomitante (Dvir et al. 2001).

## 2. Ostéopathie hypertrophique

Indépendamment des lésions de spondylite, *S. lupi* peut causer d'une façon indirecte des lésions d'ostéopathie hypertrophique sur les membres (Bailey 1972, Dvir et al. 2001). L'ostéopathie hypertrophique (ou syndrome Cadiot-Ball), est une affection rare le plus souvent rapportée comme secondaire à un phénomène paranéoplasique chez les animaux ; elle résulte de masses intra-thoraciques ou intra-abdominales (Seiler 1979, Lenehan et Fetter 1985). En réponse à ces masses, des épaisissements en manchon, bilatéraux et symétriques affectent les parties distales de tous les membres. Ceux-ci s'accompagnent d'une formation osseuse périostée diffuse caractéristique à l'extérieur des diaphyses des os longs des membres, sans destruction de l'os cortical (Centikaya et al. 2011). Dans les cas avancés, on retrouve des exostoses osseuses grossières qui peuvent être assez nodulaires, couvrant toute la surface corticale de bout en bout (Lenegan et Fetter 1985).

Le développement de ce syndrome accompagne généralement les formes tumorisées de spirocercose ; la présence de métastase pulmonaire n'est toutefois pas nécessaire pour qu'une ostéopathie hypertrophique se produise (Seibold et al. 1955). Ces lésions ne sont par contre pas courantes lors de spirocercose non néoplasique d'après Avner et Herrtage (2013) (1 cas sur 11).

Cette observation est en accord avec les résultats d'une autre étude (Dvir et al. 2001), qui n'ont pas mis en évidence d'ostéopathie hypertrophique dans les cas de spirocercose bénigne. Ainsi, dans les cas d'ostéopathie hypertrophique et en l'absence de signes de transformation néoplasique des masses œsophagiennes, une recherche approfondie d'une lésion néoplasique non apparentée concomitante est justifiée. Stephens et al. (1983) ont par ailleurs rapporté un cas où l'ostéopathie hypertrophique était rattachée à un fibrosarcome pulmonaire primitif associé à *S. lupi*.

Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer le développement des lésions d'ostéopathie hypertrophique lors de spirocercose. Melendez et Suarez-Pellin (2001) suspectent que les spirocerques pourraient libérer un facteur de croissance osseux qui serait responsable des lésions de spondylite et d'ostéopathie hypertrophique présentes chez les chiens infectés. Une autre hypothèse serait en lien avec le nerf vague, souvent incorporé dans les nodules néoplasiques œsophagiens lorsque de l'ostéopathie hypertrophique est rapportée (Bailey 1963, Ranen et al. 2004a, Ranen et al. 2008). L'augmentation du débit sanguin des membres a été proposée comme un contributeur majeur au développement de l'ostéopathie hypertrophique.

### 3. Pouvoir carcinogène

La transformation en processus tumoral malin est une complication commune et bien décrite depuis longtemps, qui arrive dans 25% des cas (Seibold et al. 1955). Les tumeurs œsophagiennes chez le chien sont rares et on les trouve le plus souvent associées à *S. lupi* (Ranen et al. 2008). Un sarcome associé à *S. lupi* peut se développer à partir d'un nodule œsophagien initialement bénin et métastaser dans de nombreux organes, en particulier les poumons (Bailey 1972, Dvir et al. 2008, Ranen et al. 2008). Ce sont souvent des ostéosarcomes, des fibrosarcomes et plus rarement des sarcomes indifférenciés (Bailey 1963, Ranen et al. 2004b, 2008).

Les caractéristiques histologiques des ostéosarcomes induits par *S. lupi* sont décrites comme étant les suivantes (Bailey 1963a) :

- Des foyers d'ostéoblastes courts, fusiformes, polygonaux ou triangulaires (avec de gros noyaux et ovoïdes) orientés dans différentes directions et remplissant les espaces intertrabéculaires
- Un nombre variable de cellules multi-nucléées (à la fois des ostéoclastes et des cellules géantes tumorales)
- Des quantités variables de matrice ostéoïde et / ou d'os bien formé, avec ou sans foyers de différenciation chondroïdienne.
- Dans les ostéosarcomes mieux différenciés, des ostéoïdes ainsi que des spicules ou des trabécules d'os minéralisé mature identifiés au sein de foyers solides d'ostéoblastes néoplasiques.

Les caractéristiques histologiques des fibrosarcomes induits par *S. lupi* comprennent (Seibold et al. 1955):

- Des faisceaux courts ou longs de cellules pléomorphes qui peuvent varier de cellules non différenciées (anaplasiques), grossièrement fuselées avec des noyaux ronds ou ovoïdes, à des faisceaux de cellules allongées ressemblant à du tissu conjonctif immature
- Des quantités variables de matrice collagénique intercellulaire
- Un indice mitotique élevé

Les sites signalés de métastases à partir de sarcomes œsophagiens induits par *S. lupi* comprennent les poumons, les reins, les ganglions lymphatiques régionaux, l'estomac, la rate, le pancréas, les glandes surrénales, le cœur et la langue (Ranen et al. 2004b, Dvir et al. 2008, Ranen et al. 2008). Un cas de chondrosarcome œsophagien avec métastase à la moelle épinière et dans deux sites musculaires est rapporté (Lindsay et al. 2010).

### III. Spirocercose canine : formes classiques

#### A. Facteurs de risque

##### 1. Espèce

L'affection touche avant tout l'espèce canine, les autres espèces n'étant pas des hôtes aussi favorables pour *S. lupi* (Bailey 1972, Pence et Stone 1978).

##### 2. Race

Il est difficile d'étudier la prévalence de la maladie chez toutes les races de chien, mais il semble y avoir une susceptibilité accrue à l'infestation chez les chiens de grande race comme les bergers allemands et les labradors (Bailey 1963, Ramachandran et al. 1984, Lobetti et al. 2000, Dvir et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002, Lobetti 2012). Par exemple, dans une étude sud-africaine, 85% des 39 chiens étaient de grandes races (Dvir et al. 2001). Cette tendance était déjà mise en évidence par Chandrasekharon et al. en 1958, avec 38.6% des cas apparentés au berger allemand. Une étude a déterminé qu'au Brésil les caniches étaient prédisposés (Oliviera-Sequeira et al. 2002) alors qu'en Israël, c'est le Labrador retriever qui semble d'avantage atteint (Mazaki-Tovi et al. 2002).

Chandrasekharon (1958) évoquait déjà l'hypothèse que cette surreprésentation pourrait être liée à certaines habitudes propres à la race concernée et non à une quelconque sensibilité. Il semble en effet que ce soit surtout la taille et le mode de vie des chiens qui jouent un rôle. Très probablement, les chiens de grandes races sont plus susceptibles d'être infectés par *S. lupi*, car ils passent plus de temps à l'extérieur par rapport aux chiens de petites races. Concernant le Labrador retriever, il a été suggéré que l'appétit relativement vorace et non sélectif de cette race l'exposait à un risque plus élevé de spirocercose (Mazaki-Tovi et al. 2002). De même, l'instinct de chasse de certaines races qui les pousse à chercher et à manger les éventuels hôtes intermédiaires ou paraténiques, augmente ou favorise le contact avec *S. lupi* (Mylonakis et al. 2001).

##### 3. Sexe

La plupart des études montre qu'il n'y aucune différence entre mâle et femelle (Reche-Emonot et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002, Oryan et al. 2008, Chikweto et al. 2012). Un facteur de risque envisagé serait la tendance à vagabonder plus marquée chez les animaux non stérilisés, donc plus à risque de contact avec les hôtes intermédiaires et paraténiques.

Une prédisposition des chiennes stérilisées à subir une transformation néoplasique des nodules œsophagiens a été mise en évidence dans quelques études (Dvir et al. 2008, Ranen et al. 2004b et 2008, Pazzi et al. 2014). Les mâles intacts sont plus fréquents dans le groupe bénin (Ranen et al. 2008) ce qui suggère un effet protecteur des stéroïdes sexuels, en particulier des androgènes. Mais cela devrait être étudié plus en détail dans un plus grand nombre de cas.

#### 4. Age

Tous les auteurs sont d'accord sur le fait que l'âge n'est pas un vrai critère de susceptibilité même si la maladie semble plus fréquente chez les animaux adultes, entre 1 et 4 ans (Oryan 2008, Lobetti 2000) avec une moyenne d'âge de 4.8 ans selon certains auteurs (Mazaki-Tovi 2002) ou 3.5 ans pour d'autres (Mylonakis et al. 2006).

La période prépatente étant d'environ 5 mois, il est plutôt rare de trouver des chiens positifs avant l'âge de 6 mois, mais des études ont montré qu'il est possible d'avoir des animaux infestés relativement jeunes. Dans une étude indienne (Chandrasekharon et al. 1958), 20 cas de chiens infectés avaient entre 4 et 10 mois. A l'université de St Georges, sur l'île de Grenade (Chikweto et al. 2012), l'âge des chiens atteints par *S. lupi* variait de 3 mois à 17 ans avec une médiane et une moyenne de 4 ans. Mazaki-Tovi et al. (2002) ont trouvé que les chiens âgés de 12 mois et moins étaient plus à risque.

Cette plus grande prévalence chez les animaux adultes est liée aux caractéristiques du cycle de vie du parasite, mais également à la difficulté à établir le diagnostic précocement. En effet, bien qu'infectés, les chiens de moins de 6 mois n'ont pas encore développé de lésions œsophagiennes et donc des signes cliniques associés (Chandrasekharon et al. 1958, Van der Merwe 2008). Par ailleurs, comme certaines études sont basées uniquement sur des analyses fécales, la distribution par âge est discutable car l'excrétion fécale arrive relativement tardivement après le début de l'infestation (Lobetti 2000). Une étude sur l'île de La Réunion (Reche-Emonot et al. 2001) souligne également qu'il est assez difficile d'interpréter ces données en raison de biais: la population canine sur cette île est globalement jeune et les autres causes de mortalité sont nombreuses (empoisonnements, abandons, maladies infectieuses ou parasitaires (ehrlichiose, dirofilariose, leptospirose, maladie de Carré...)).

#### 5. Mode de vie

Nous avons relevé précédemment que les chiens de grandes races sont plus susceptibles d'être infectés par *S. lupi* car ils vivent souvent plus à l'extérieur que les chiens de petites races. C'est donc aussi le mode de vie de l'animal qui prédispose à l'infestation. L'accès limité de certains chiens de compagnie aux hôtes intermédiaires et paraténiques de *S. lupi* minimise leur chance d'ingérer le parasite. Chikweto et al. (2012) ont trouvé une différence significative dans la prévalence de *S. lupi* entre les chiens de propriétaires et les chiens errants. Fitzsimmons (1960) avait déjà montré que le taux d'infestation variait énormément entre les chiens errants et les chiens entretenus et nourris correctement. Au Malawi, il a trouvé que 100 % des chiens des villageois étaient infestés car ces animaux vivaient des produits de leur chasse (lézards, petits insectes, volailles, ...) et de déchets de poubelles, où sont jetés les abats crus d'oiseaux; alors que les chiens de la « communauté européenne », faisant l'objet de soins particuliers, n'étaient infestés que dans 7 % des cas. Brodey (1977) a noté que dans de nombreuses villes et villages du Kenya des facteurs favorisant une forte prévalence d'infestation à *S. lupi* sont présents : les volailles sont communes et les viscères sont souvent jetés aux chiens.

De même, il est évident qu'un chien à l'appétit vorace et non sélectif est plus exposé au risque de spirocerose (Mazaki-Tovi et al. 2002). Les coléoptères coprophages, hôtes intermédiaires de *S. lupi*, sont petits ; les chiens sont probablement infectés plutôt par coprophagie que par intérêt vrai pour le coléoptère.

Une étude (Mylonakis et al. 2001) a comparé la prévalence de *S. lupi* dans trois groupes de chiens avec des styles de vie et de chasse différents; sur les 10% de chiens de propriétaires infectés (sur 260 chiens testés au total), les chiens de chasse « à poursuite » (par exemple le chien courant grec ou le Bruno du Jura) étaient les plus infectés, comparés au chiens de chasse « au flair » (par exemple setter anglais ou pointer allemand à poils courts) et aux chiens de compagnie pure.

## 6. Zone urbaine ou rurale

Dans une étude en Israël (Mazaki-Tovi et al. 2002), la spirocerose était présente en plus grand nombre chez des chiens en zones urbaines (92% des 50 chiens atteints). A l'inverse, au Malawi (Fitzsimmons 1960) ou au Kenya (Brodey et al. 1977), la maladie était plus répandue dans les campagnes. Aucune différence significative entre zones urbaines et rurales n'a été mise en évidence dans une étude plus récente (Aroch et al. 2015), mais les auteurs avancent l'idée que la spirocerose est une maladie urbaine spécifiquement en Israël, contrairement à d'autres pays (Van der Merwe 2008). Le nombre élevé de chiens errants dans de nombreuses zones urbaines en Grèce rend probablement difficile la détection des différences de taux d'infestation entre les zones urbaines et les zones rurales (Mylonakis et al. 2006).

Les changements démographiques pourraient influencer la prévalence de la spirocerose (Bailey 1972). Selon certains auteurs, il semble que la spirocerose se soit étendue géographiquement en Israël et pourrait survenir dans des pays qui subissent des processus similaires d'urbanisation accrue, avec augmentation de la taille des populations canines, augmentation des déplacements d'animaux domestiques et propagation des hôtes intermédiaires et paraténiques (Mazaki-Tovi et al. 2002, Aroch et al. 2015).

## 7. Densité de population des hôtes intermédiaires ou paraténiques

La prévalence de l'infestation dépend bien évidemment de la densité de la population canine et du degré de contact entre les hôtes définitifs, intermédiaires et paraténiques (Bailey 1972). Les données de la littérature suggèrent que la distribution des hôtes intermédiaires et paraténiques est le principal facteur affectant la survenue de la maladie (Lobetti 2000). La présence et l'abondance des bousiers dans une région sont influencées non seulement par la quantité d'excréments disponibles, mais aussi par la faune, la flore, le type de sol et le pH, la température, les précipitations et le rayonnement solaire (Fincher et al. 1970, JyothiSree et Hafeez 2013). L'attrait des fèces de différents animaux pour diverses espèces de bousiers peut être particulièrement important (Bailey 1972, Du toit et al. 2008).

De Waal et al. (2012) ont réalisé une estimation d'exposition. En considérant que les chiens ont souvent 4 nodules contenant chacun environ 6 vers et que moins de la moitié des larves consommées parviennent normalement à s'établir (39.8% après infestation expérimentale selon Kok et al. (2011), et 45% selon Austin et al. (2013)), cela donne une estimation approximative de 48 larves consommées. Bien que les coléoptères infectés puissent abriter plus de 100 larves, le nombre moyen de larves à Pretoria est de 32. Cela suggère que les chiens peuvent avoir à manger plus d'un coléoptère infecté. Une augmentation de la densité en larves infestantes peut également survenir chez des hôtes paraténiques tels que les lézards ou les oiseaux qui mangent plus facilement les hôtes intermédiaires que les chiens et qui peuvent être ainsi infestés de manière massive.

## 8. Saisonnalité

La spirocerose ne présente pas un caractère saisonnier franc selon les auteurs, mais est liée à la présence et à la pullulation des hôtes intermédiaires. L'activité des bousiers est maximale au début des fortes pluies de mousson en Inde (Chhabra et Singh 1973). La même augmentation de l'activité des bousiers se produit au Kenya (Brodey et al. (1977), communication personnelle avec Coe) suite aux longues pluies (d'avril à juin) et, dans une moindre mesure, aux courtes pluies (novembre à décembre). Ces deux périodes offriraient des opportunités maximales d'ingestion des bousiers infectés à la fois par les hôtes paraténiques (poulets, francolins et pintades) et les chiens (Brodey et al. 1977).

Mazaki-Tovi et al. (2002) ont trouvé une saisonnalité évidente dans leur étude sur la période 1991-1999, avec la plupart des diagnostics établis entre décembre et avril (mois froids), imputée à la saisonnalité du coléoptère *Onthophagus sellatus*, principal hôte intermédiaire de *S. lupi* en Israël (Gottlieb et al. 2001). Le nombre et les taux d'infestation d'*Onthophagus sellatus* par *S. lupi* en Israël semblent plus élevés pendant les mois de septembre et d'octobre (Markovics, cité par Mazaki-Tovi et al. 2002 mais données non publiées). Par conséquent, en considérant une pathogénèse de 3 à 6 mois, la plupart des chiens se sont probablement infestés pendant les mois les plus chauds. Une enquête par questionnaire menée en Afrique du Sud a également révélé une tendance à une incidence saisonnière (Lobetti 2000).

Des conditions climatiques différentes peuvent donc affecter la saisonnalité des hôtes intermédiaires et, par conséquent, la saisonnalité de la maladie. De plus, une étude (Jyothisree et Hafeez 2013) mettant également en évidence un taux d'infestation supérieur en hiver, a montré que les données épidémiologiques incluent les conditions environnementales telles que le type de sol, le pH, la température, les précipitations et le rayonnement solaire. Une expérience sur l'effet de la température sur l'éclosion des œufs embryonnés de *S. lupi* a montré que la température de 26°C favorisait l'éclosion la plus rapide comparativement à 37°C et 4°C (Rojas et al. 2017b). Ceci pourrait expliquer la saisonnalité de cette parasitose en Israël (Gottlieb et al. 2011) et l'incidence plus élevée dans les régions tropicales et subtropicales du monde par rapport aux régions tempérées. Le test de températures supplémentaires aurait pu déterminer

une plage plus large de températures optimales pour l'éclosion des œufs de *S. lupi* et préciser l'association de ce ver avec différents climats.

Cependant, une étude ultérieure examinant les cas de spirocerose entre 2004 et 2009 (Aroch et al. 2015b) a constaté, tout comme Psader et al. (2017), qu'il n'y a pas de différence statistique dans la distribution mensuelle des cas, suggérant que cette maladie peut être rencontrée à n'importe quel moment de l'année. Une étude sur l'île de La Réunion (Reche- Emonot et al. 2001) a également montré que la répartition annuelle des cas cliniques ne présente pas de variations substantielles. Les auteurs considèrent que la spirocerose est peu dépendante des facteurs climatiques et expliquent l'absence de cyclicité par les variations dans la durée de la période prépatente puis de l'apparition des symptômes. Mylonakis et al. (2006) expliquent également ce manque de saisonnalité par la longue période prépatente et le temps imprévisible entre l'infestation et l'apparition des premiers signes cliniques.

En conclusion, si dans cette maladie la notion d'espèce ne fait aucun doute, la plupart des auteurs pensent que les facteurs comme la race, le sexe, l'âge n'ont aucune influence sur la fréquence de la maladie. Les données de la littérature suggèrent par contre que la distribution des hôtes intermédiaires et paraténiques est le principal facteur affectant la prévalence de la maladie (Lobetti 2000). L'existence d'une chaîne biologique, permettant le passage des larves infestantes d'un hôte à un autre, confère à la spirocerose son caractère enzootique dans certaines aires géographiques. Afin d'évaluer et de maîtriser les facteurs de risque, il importe de s'intéresser au pays/à la région étudié(e), à la densité de population canine, à la quantité et à la proximité des hôtes intermédiaires et/ou paraténiques, aux efforts de lutte en matière d'hygiène (gestion des chiens errants et des excréments canins) et aux habitudes alimentaires (distribution des abats crus de volailles).

## B. Signes cliniques

Les signes cliniques associés à la spirocerose sont variables, mais sont généralement le résultat de l'effet des parasites sur l'œsophage, le médiastin ou l'aorte. Il en découle des signes digestifs, circulatoires et respiratoires. Les manifestations cliniques dues à la spirocerose varient aussi fortement en fonction du stade de la maladie, des migrations aberrantes et des complications possibles. Les migrations aberrantes peuvent entraîner n'importe quel symptôme clinique, mais les présentations les plus courantes incluent des signes respiratoires, neurologiques et musculo-squelettiques (Dvir et al. 2001).

Reche-Emonot et al. (2001), après une étude sur 120 cas cliniques, considèrent qu'en fonction de la gravité des symptômes et du caractère évolutif de la maladie, il est possible de proposer 4 formes cliniques : forme fruste, forme hémorragique, forme chronique, forme néoplasique.

## 1. Forme asymptomatique

Dans les infestations précoces, le parasite peut ne provoquer aucun signe clinique. Ainsi, dans la grande majorité des cas, les chiens infectés par *S. lupi* ne présentent aucun symptôme évocateur de spirocerose (Starr 1941) et celle-ci est diagnostiquée accidentellement lors d'un examen fécal, d'une radiographie thoracique ou peut être une découverte d'autopsie (Chikweto et al. 2012). Néanmoins, dans une étude en Afrique du sud (Lobetti 2000), sur un total de 351 vétérinaires interrogés, la plupart ont déclaré ne pas avoir vu de cas asymptomatiques (71%), alors que 20% ont déclaré des cas asymptomatiques et 9% ne savaient pas.

## 2. Forme symptomatique (chronique ou hémorragique)

Dans leur étude en Grèce sur 39 chiens atteints de spirocerose clinique, Mylonakis et al. (2006) rapportent que les plaintes les plus fréquentes des propriétaires étaient des régurgitations (69%), des difficultés à la déglutition (59%), une salivation excessive (33%), de l'anorexie ou un manque d'appétit (31 %), une perte de poids progressive (13%), une toux (8%), une faiblesse (8%) et des vomissements (3%).

Les symptômes de la spirocerose canine sont souvent difficiles à rapporter à leur cause véritable ; lorsqu'ils se manifestent ils revêtent généralement un caractère polymorphe. Les chiens peuvent ainsi présenter plusieurs signes cliniques liés aux lésions primaires et/ou aux complications. Dans une étude sur 39 chiens (Dvir et al. 2001), seulement 12 chiens (30,8%) avaient un ou une combinaison de signes cliniques directement liés au parasite. Les 27 autres chiens (soit 69,2%) pouvaient avoir certains des signes précédents mais avaient en plus des signes cliniques liés aux complications de spirocerose (forme dite compliquée). La difficulté réside aussi dans le fait que parfois tous les signes ne sont pas nécessairement associés à la spirocerose (Dvir et al. 2001).

Les signes cliniques possibles et leurs fréquences respectives selon l'étude prise en compte sont regroupés en annexe 1. De telles différences entre les études illustrent les manifestations cliniques hautement variables de la spirocerose canine.

### 2.1. Signes généraux

Ils sont généralement frustrés ou absents dans les cas à évolution rapide. Dans d'autres cas, les signes cliniques non spécifiques associés à *S. lupi* sont :

- ⇒ Abattement, léthargie
- ⇒ Dysorexie, anorexie
- ⇒ Perte de poids chronique pouvant aller jusqu'à la cachexie
- ⇒ Pyrexie
- ⇒ Légère lymphadénopathie périphérique (ce symptôme n'est pas toujours rapporté selon les études)

La perte de poids est un signe d'appel d'infestation à *S. lupi* et Mazaki-Tovi et al. (2002) considèrent qu'elle est surtout la conséquence de(s) masse(s) œsophagienne(s), qui entraîne(nt) des difficultés à déglutir et des régurgitations. La faiblesse et la perte de poids deviennent plus

évidentes lors de chronicité et/ou de transformation néoplasique (Lavy et al. 2002, Beugnet et al. 2016).

## 2.2.Symptômes digestifs

La migration précoce des larves à travers la muqueuse gastrique est associée à des vomissements aigus dans les cas expérimentaux (Bailey 1972, Hu et Hoeppli 1935) mais les signes cliniques classiques de la spirocercose résultent surtout du ou des nodule(s) obstruant l'œsophage. Sur les 120 cas cliniques d'une étude sur l'île de La Réunion (Reche-Emonot et al. 2001), 15 chiens (12,5%) ne présentaient qu'une modification de l'appétit, tandis que 25 (20,8%) montraient une spirocercose fruste avec des signes digestifs modérés comme de la dysphagie et des régurgitations fréquentes.

En effet, les nodules œsophagiens interfèrent souvent avec la déglutition (Bailey 1972) et provoquent :

- ⇒ Régurgitations
- ⇒ Vomissements avec parfois hématémèse
- ⇒ Dysphagie (difficulté à la déglutition) / odynophagie (douleur à la déglutition)
- ⇒ Sialorrhée
- ⇒ Diarrhée et/ou méléna

Tous les symptômes présentés dépendent entièrement de la taille et de l'emplacement du ou des nodule(s) œsophagien(s). Ils peuvent provoquer l'occlusion partielle ou totale de l'œsophage, une dilatation locale de la paroi et la rétention d'aliments solides dans l'œsophage, ce qui induit les signes évoqués à des degrés plus ou moins marqués.

Les causes de sialorrhée semblent plus complexes. Les affections œsophagiennes ou gastriques, telles que la spirocercose (mais aussi l'œsophagite par reflux ou les gastrites) peuvent provoquer une sialonécrose et de la dysphagie (Schroeder et Berry, 1998). Lors de spirocercose, la sialorrhée peut tout d'abord s'expliquer par le fait que les nodules entraînent une irritation de la muqueuse œsophagienne, une inflammation et une douleur qui stimuleraient les mécanorécepteurs splanchniques (Van der Merwe et al. 2012). Il a aussi été démontré que le réflexe vago-oesophagien peut être stimulé par la distension œsophagienne (Sarosiek et al. 1994). Dans une étude rétrospective et prospective sur la sialoadénomégalie et la sialorrhée chez les chiens atteints de spirocercose (Van der Merwe et al. 2012), des quantités accrues de salive mousseuse dans l'œsophage et l'estomac ont été trouvées dans les 13 cas de sialorrhée recrutés prospectivement, suggérant qu'elle était une conséquence de l'augmentation de la production de salive et non d'une incapacité de l'animal à déglutir.

En accord avec une étude en Israël (Mazaki-Tovi et al. 2002), les vomissements et les régurgitations sont les signes les plus fréquents (Bailey 1972, Lobetti 2000, Divr et al. 2001, Aroch et al. 2015b). Les auteurs rappellent que les régurgitations sont souvent confondues avec des vomissements par les propriétaires et qu'elles ne doivent pas être négligées en tant que signe d'appel. Néanmoins, 34% des chiens dans une étude présentaient des troubles respiratoires, neuromusculaires ou autres sans signes gastro-intestinaux (Mazaki-Tovi et al. 2002). Par conséquent, la spirocercose ne doit pas être exclue en l'absence de signes gastro-intestinaux.

### 2.3.Symptômes respiratoires

Les signes respiratoires sont très fréquents, survenant parfois dans plus de 20 à 50% des cas. Ils peuvent être dus à la compression des voies respiratoires par les masses œsophagiennes ; à une pneumonie par aspiration suite aux régurgitations ou secondaire à une rupture œsophagienne ; à une médiastinite, un pneumomédiastin, une pleurésie, un pyothorax, un hémithorax, ou encore en lien avec des métastases pulmonaires (Dvir et al. 2001).

Ces signes incluent :

- ⇒ Toux persistante et accentuée par l'exercice, qui ne répond pas à un traitement classique
- ⇒ Dyspnée
- ⇒ Bruits respiratoires anormaux

La fréquence relative des différents signes respiratoires dépend de la localisation des lésions œsophagiennes. La dyspnée est plus fréquente dans les cas typiques (localisation caudale) alors que la toux l'est plus lors de localisation atypique (masse(s) non située(s) en portion caudale dans l'œsophage ayant plus de chance d'entraîner un déplacement ou une compression trachéale et/ou bronchique) (Dvir et al. 2001).

### 2.4.Symptômes vasculaires

- ⇒ Mort subite
- ⇒ Muqueuses pâles
- ⇒ Bruits cardiaques étouffés

Le développement et la migration larvaire peut entraîner soit une rupture d'anévrisme de l'aorte, entraînant un hémithorax et une mort brutale, soit d'un autre vaisseau sanguin majeur (Hamir et al. 1984, Santos et al. 2004, Aroch et al. 2011, Elias et al. 2001). Les symptômes généraux passent le plus souvent inaperçus, la mort arrivant très rapidement. Bien que les lésions aortiques soient extrêmement fréquentes dans la spirocercose, la rupture aortique avec hémithorax consécutif est rare et presque toujours fatale (Schoeman 2013). Il arrive que l'animal meure également à la suite de thromboembolie (Gal et al. 2005).

Cette forme de spirocercose « hémorragique » est la plus grave car la plus rapidement mortelle. Bailey (1972) a noté, lors d'infestation expérimentale, une tendance aux vomissements aigus dans les cinq à quinze minutes qui suivent l'infestation, associée à des signes de douleur, de faiblesse, de dépression, de larmoiements, et des défécations fréquentes. Ces symptômes d'une vive intensité passaient généralement au bout de quelques heures, mais 13/98 chiens sont décédés de 12 à 102 jours après l'infestation en raison d'une rupture aortique.

La présence de muqueuses pâles peut être observée lors d'hémorragie interne suite à une rupture vasculaire mais également lors d'anémie par pertes digestives (ulcères œsophagiens) ou paranéoplasique.

## 2.5.Symptômes nerveux

Les symptômes nerveux de spirocercose résultent dans la plupart des cas d'une migration anormale dans la moelle épinière (Dvir et al. 2007, Chai et al. 2008) ; un cas de paraplégie associé à une thromboembolie aortique est rapporté (Gal et al. 2005).

Les manifestations neurologiques dépendent de la localisation et de l'étendue des dommages induits par la migration des nématodes à travers la moelle épinière (Klainbart et al. 2018).

- ⇒ Paraparésie sévère, habituellement non symétrique, précédée d'une douleur dorsale sévère aiguë
- ⇒ Tétraparésie
- ⇒ Tétraplégie
- ⇒ Perte des réflexes posturaux
- ⇒ Convulsions

Ces symptômes peuvent parfois mimer une hernie discale thoracolombaire (Du Plessis et al. 2007, Klainbart et al. 2018). Comme l'ont comparé Aroch et al. (2015b), une paraparésie est survenue dans 11% des cas d'une étude en Afrique du Sud (Dvir et al. 2001), 14% des cas d'une étude en Israël (Mazaki-Tovi et al. 2002) mais dans aucun des 39 cas d'une étude en Grèce (Mylonakis et al. 2006).

Ces signes ne sont pas considérés comme typiques de spirocercose mais les cliniciens doivent être conscients de l'existence et du pléomorphisme très importants de ces présentations atypiques dues aux migrations aberrantes. Certains auteurs (Klainbart et al. 2018) considèrent la spirocercose intraspinale comme une cause croissante de myélite aiguë et de myélomalacie chez les chiens en Israël, entraînant une parésie sévère ou une paralysie, généralement non symétrique, principalement des membres postérieurs.

## 2.6.Symptômes musculo-squelettiques

On note :

- ⇒ Amyotrophie/cachexie liée à l'anorexie
- ⇒ Gonflement de la partie distale des membres
- ⇒ Boiterie
- ⇒ Douleur dorsale

Les boiteries sont relativement peu fréquentes lors de spirocercose (8% des chiens (Aroch et al. 2015b), 22% (Dvir et al. 2001), 0% (Mylonakis et al. 2006)). Elles peuvent être dues à une ostéopathie hypertrophique (Van der Merwe et al. 2008), mais aussi à une arthrite septique ou à médiation immune (Schoeman 2013) ou aux lésions de spondylite.

Un cas d'atrophie des muscles masticateurs a été rapporté (Mylonakis et al. 2006).

Une douleur dorsale survient occasionnellement et peut être attribuée à la présence d'une spondylite sur les vertèbres médio thoraciques (Schoeman 2013) ou à la localisation aberrante du parasite au niveau de la moelle épinière (Du Plessis et al. 2007).

### 3. Forme néoplasique

Les signes cliniques sont similaires à la forme classique (Pazzi et al. 2018), ressemblant à ceux de chiens souffrant d'une obstruction partielle de l'œsophage, mais parfois de façon plus sévère à cause d'éventuels saignements, de la taille relativement importante des masses néoplasiques ou de syndromes paranéoplasiques (Ranen et al. 2004b). Ainsi, une ostéopathie hypertrophique avec boiterie associée, une anémie et des infections chroniques peuvent également être observés. La présence de métastases pulmonaires peut contribuer à l'apparition de signes respiratoires.

### 4. Durée d'évolution des signes cliniques

On constate une certaine variabilité selon les études mais les résultats indiquent qu'il ne s'agit en général pas de signes qui alarment les propriétaires ; les moyennes de durée d'évolution des signes sont souvent supérieures à une semaine.

*Tableau VI : Comparaison de la durée d'évolution des signes cliniques selon différents auteurs*

	Dvir et al. 2001 (n=34)	Ranen et al. 2004b	Mylonakis et al. 2004 (n = 14)	Mylonakis et al. 2006	Pazzi et al. 2018
Durée d'évolution des signes cliniques avant examen	Entre 1 et 4 semaines pour 70,6% des chiens	De 10 jours à 18 semaines Moyenne = 7 semaines.	De 1 à 52 semaines Moyenne = 2 semaines.	De 3 jours à plus d'1 an et demi Moyenne = 20 jours	De 1 jour à 24 semaines Moyenne = 23 jours

En conclusion, le grand pléomorphisme des signes cliniques observables témoigne de la complexité de la spirocerose clinique. Outre les signes digestifs attendus, on constate une forte incidence de certains autres signes tels qu'une dyspnée ou des boiteries. Certains auteurs considèrent donc qu'en zone d'endémie, la spirocerose doit être envisagée chez les tous les chiens présentant une dyspnée, une toux chronique ou des lésions d'ostéopathie hypertrophique (Dvir et al. 2001).

## C. Diagnostic

### 1. Suspicion clinique

Le diagnostic de la spirocercose est toujours difficile, car les signes cliniques sont variables et se produisent dans les stades avancés de la maladie. La plupart des animaux ne sont donc diagnostiqués qu'une fois les nodules contenant des adultes présents dans l'œsophage voir même la transformation néoplasique déjà établie. Des régurgitations et des vomissements ne sont présents que dans 60% des cas. (Dvir et al. 2001)

### 2. Diagnostic différentiel

Lorsque les signes cliniques caractéristiques de spirocercose sont présents (régurgitation, vomissements, perte de poids et dysphagie) et sont appuyés par des résultats coproscopiques, radiographiques et/ou endoscopiques spécifiques, le diagnostic de spirocercose est assez simple même si des signes cliniques atypiques de migration ou de complications aberrantes sont présents simultanément. Cependant, les signes cliniques de la spirocercose peuvent être confondus avec ceux d'autres maladies.

De plus, en cas de migration aberrante ou de complications, et en l'absence de toute anomalie typique, le diagnostic ante mortem de la spirocercose est extrêmement difficile. Par conséquent, dans les régions endémiques, la spirocercose doit être incluse comme diagnostic différentiel chez les chiens présentant des masses anormales des tissus mous, de l'hypersalivation avec sialoadénomégalie (Van der Merwe et al. 2012), un hémithorax, un épanchement médiastinal etc. Le pyothorax est relativement rare mais potentiellement mortel chez le chien. L'infestation à *S. lupi* peut être associée à un pyothorax (Klainbart et al. 2007, Alatzas et al. 2014) et devrait donc être incluse dans son diagnostic différentiel dans les régions endémiques de *S. lupi* (Dvir et al. 2010c). La spirocercose doit faire partie du diagnostic différentiel des thromboembolies aortiques dans les zones endémiques (Gal et al. 2015, Dvir et al. 2010c). La spirocercose doit être considérée dans le diagnostic différentiel des cas présentant des signes cliniques évocateurs d'une lésion de la moelle épinière dans les zones endémiques de parasite (Du Plessis et al. 2007, Dvir et al. 2010c). Les signes nerveux sont parfois dits rabiformes. L'association sur un même animal des deux affections est possible et la découverte de nodules spirocerciens ne doit pas faire présumer l'absence de rage (Regnault et al. 1961).

Par ailleurs, d'autres affections se surajoutent fréquemment à la spirocercose, telles qu'une ehrlichiose, ou une dirofilariose. Ces maladies peuvent reléguer, au moins pendant un certain temps, la spirocercose au second plan, et certains des symptômes sont communs : fièvre, abattement, amaigrissement, essoufflement, anémie (Reche-Emonot et al. 2001). Elles peuvent ainsi contribuer à l'apparition de certains des signes cliniques non spécifiques et mais également induire des modifications des paramètres hématologiques et biochimiques comparables à ceux d'une spirocercose (Mylonakis et al. 2006).

### 3. Analyses fécales

#### 3.1. Coproscopie

L'examen des fèces (coproscopie) est un test diagnostique couramment utilisé dans le diagnostic de la spirocerose clinique ou sub-clinique. La femelle produit des œufs émis dans le tube digestif de l'hôte définitif grâce aux opercules visibles au bout des nodules œsophagiens. Comme décrit précédemment, les œufs de *S. lupi* sont allongés avec des bords arrondis et sont relativement petits comparés aux autres œufs de nématodes (de 22-38µm en longueur et 8-18µm en largeur selon la littérature). Les œufs ont une coque épaisse et contiennent un embryon enroulé entièrement développé qui correspond à une larve de stade 1.

Plusieurs techniques sont rapportées dans la littérature mais, quelle que soit celle utilisée, des examens fécaux répétés sont justifiés lorsque le premier examen est négatif et que la spirocerose est encore suspectée puisque l'excrétion des œufs est souvent intermittente. L'excrétion des œufs s'arrête généralement peu de temps après l'instauration d'un traitement médical spécifique.

##### 3.1.1. Examen direct (dilution au sérum physiologique)

Une petite quantité de selles (1g) est placée dans un certain volume de diluant (5mL de sérum physiologique) puis une goutte (0.1mL) de ce mélange est observée au microscope entre lame et lamelle (Christie et al. 2011). Il a été démontré, en utilisant cette méthode directe, que la production d'œufs pouvait être très élevée, avec 21 250 œufs par gramme de fèces enregistrés chez 1 chien. Les résultats sont très inconstants car l'excrétion est intermittente. Le nombre moyen d'œufs par gramme de fèces était de 1100 dans une étude avec une sensibilité de 57,6% (Christie et al. 2011). Reche-Emonot et al. (2001) rapportent que sur 89 coproscopies par examen direct, 16 étaient négatives, alors que les animaux étaient porteurs de *S. lupi*, visualisés par endoscopie, soit une sensibilité de 82%. La sensibilité est très variable dans la littérature : entre 3,3% (Perera et al. 2013) et 56% (Brodey et al. 1977) voire 80% (Mazaki-Tovi et al. 2002).

##### 3.1.2. Méthode de dilution chimique

Il s'agit de la technique de Stoll modifiée, dite méthode par AGJ (acid gastric juice) citée par Tiam (1976) ou encore Markovics et Medinski (1996), pour laquelle il est proposé le mélange suivant comme diluant :

- Pepsine 2%
- Acide chlorydrique (HCl) concentré 1%
- Eau distillée 97%

Cette technique est censée rendre la solution plus claire et faciliter la visualisation des œufs. Elle a été utilisée dans quelques études ; Bailey (1972) considère que l'AGJ est un meilleur diluant pour trouver les œufs de *S. lupi* au microscope. Brodey et al. (1977) dans leur étude au Kenya ont trouvé 56% chiens positifs avec cette méthode (n= 81), sur un total de 145 chiens ayant des nodules œsophagiens. Le nombre moyen d'œufs par gramme de matières fécales était

de 496 avec une fourchette allant de 25 à 3100 œufs. Markovics et Medinski (1996) montrent que cette technique peut être utilisée mais plutôt dans des cas d'excrétion massive d'œufs dans les fèces car sa sensibilité n'est pas très bonne (62%) dans les cas d'infestation de faible intensité car elle implique une dilution considérable de l'échantillon.

### 3.1.3. Méthodes d'enrichissement

Le but est de concentrer dans un faible volume de liquide les éventuels parasites présents dans un échantillon de selles. Au niveau des principes se distinguent les techniques purement physiques (flottaison ou sédimentation en fonction de la densité du liquide de dilution) des techniques physicochimiques. Ces dernières permettent de séparer les éléments indésirables, hydrosolubles, non solubles et liposolubles, des formes parasitaires qui se retrouvent en majorité dans le culot de centrifugation.

#### a) Sédimentation fécale

##### ⇒ **Technique « Merthiolate-iodo-formol (MIF) »**

Cette solution est composée de (Traversa et al. 2008) :

- 5ml de formaldéhyde à 40%
- 40ml de merthiolate de sodium à 0,1%
- 1ml de glycérine
- 1ml d'eau

Deux à trois grammes de fèces sont dissous dans du formol à 10% et filtrés à travers une passoire à thé ou une gaze. Ce filtrat est ensuite ajouté à la solution MIF, complété avec de l'éther et une solution de Lugol (iode cristallin et iodure de potassium), puis centrifugé et le sédiment est observé au microscope entre lame et lamelle.

Les résultats de l'étude de Traversa et al. (2008) comparant plusieurs techniques coproscopiques suggèrent que la technique MIF est une méthode supérieure à la flottaison de Sheather pour détecter les œufs de *S. lupi*, mais mettent également en évidence une grande variabilité dans les résultats des méthodes coproscopiques utilisées, ainsi qu'une faible sensibilité globale pour détecter les œufs de *S. lupi*.

##### ⇒ **Technique de sédimentation de Telemann :**

La technique est rappelée et utilisée par Mylonakis et al. (2001) ; elle nécessite de l'acide chlorhydrique 16% puis de l'éther diéthylique avant centrifugation et examen du sédiment entre lame et lamelle au microscope. Dans cette étude, 26 des 260 échantillons de selle prélevés (10%) se sont révélés positifs pour les œufs de *S. lupi*.

Dans une autre étude (Mylonakis et al. 2006), la technique de sédimentation fécale de Telemann était associée à un rendement diagnostique élevé, similaire à celui décrit pour la technique de flottaison au sucre (Markovics and Medinski 1996). Les résultats étaient positifs pour 36 des 39 chiens (92%) atteints de spirocercose. Les œufs de *S. lupi* ont été trouvés dès le premier échantillon fécal recueilli chez 33 chiens (92%) et dans le deuxième échantillon fécal recueilli chez les 3 autres (8%).

## b) Flottaison fécale

En raison de leur petite taille, les œufs de *S. lupi* peuvent être difficiles à détecter. Leur nombre peut être sous- ou sur-estimé à cause des sédiments obtenus selon la méthode utilisée. Enfin, les œufs sont relativement lourds ce qui justifie l'utilisation de techniques de laboratoires spéciales et des solutions de densité élevée pour réussir à les concentrer (Bailey 1972).

### ⇒ **Flottaison au sucre :**

Une amélioration de la sensibilité a été démontrée avec une technique modifiée de flottaison au sucre, en particulier pour les prélèvements peu riches (Markovics et Medinski, 1996). Dans cette étude, plus de 60% des échantillons positifs par flottaison avaient un nombre d'œufs par gramme (opg) inférieur à 100. Avec les techniques de dilution, certains de ces échantillons étaient faussement négatifs. L'identification des cas avec une faible excrétion d'œufs (moins de 100 opg calculé) est importante dans le diagnostic de *S. lupi* à un stade précoce de la maladie et dans l'évaluation du traitement pour assurer une élimination efficace du parasite.

La sensibilité de la flottaison fécale au sucre dans l'étude de Mazaki-Tovi et al. (2002) était de 80% (n=40), avec 72% des positifs détectés lors du premier examen et le reste lors d'un deuxième examen effectué quelques jours plus tard. Dans l'étude de Reche-Emonot et al. (2001), la flottaison en solution sucrée a donné une sensibilité comparable à la flottaison en Mg SO<sub>4</sub>, soit une sensibilité de 20%. Traversa et al. (2008) indiquent que la méthode modifiée de flottaison au sucre de Markovics et Medinski (1996) semble être un test insensible pour la spirocerose canine, car ayant détecté des œufs dans seulement 4 échantillons sur 31 positifs en PCR.

Dans une étude portant sur des infestations expérimentales (Aroch et al. 2011), des prélèvements fécaux ont été analysés par cette méthode modifiée de Markovics et Medinski (1996) à partir du jour 128 post-infestation. Les œufs de *S. lupi* ont été détectés pour la première fois aux jours 128 à 241 post-infestation chez 7 chiens, tandis que chez 1 chien, les tests sont restés négatifs tout au long de l'étude. Le nombre maximum d'opg se situait entre 12 et 550.

Lavy et al. 2003 ont également utilisé cette technique dans leur étude sur l'effet préventif de la doramectine ; le nombre d'opg maximal pendant cette étude était de 12 chez les chiens traités et de 550 chez les chiens témoins.

### ⇒ **Flottaison au saccharose de Sheather**

Cette solution de flottaison est mentionnée dans peu d'articles. Traversa et al. (2008) ont utilisé cette solution avec une densité spécifique calculée de 1.300 et ont montré une sensibilité faible et une variabilité élevée, comme pour les autres méthodes conventionnelles de détection des œufs de *S. lupi*. Perera et al. (2013) ont aussi comparé plusieurs techniques ; les œufs de *S. lupi* ont été mieux concentrés et détectés par la flottaison au saccharose de Sheather (15.6% de prévalence) contre seulement 3.3% pour la méthode de flottaison modifiée au sel et 12.2% pour l'examen direct à l'iode.

### ⇒ **Flottaison au sulfate de magnésium (MgSO<sub>4</sub>)**

Cette solution a été utilisée par Le Sueur et al. (2010) pour réaliser 378 examens coproscopiques. L'ensemble des tests étaient négatifs bien que 20 chiens parmi les 112 prélevés

avec une infestation confirmée par endoscopie, dont treize avec un ou plusieurs nodules operculés, desquels les femelles auraient pu émettre des œufs. Pour Reche-Emonot et al. (2001), 20 % des coproscopies réalisées par technique de flottaison en sulfate de magnésium étaient négatives alors que l'examen direct était positif. Dans l'étude de Traversa (2008), la sensibilité de cette technique était également faible. Ces résultats peuvent être liés à un éventuel manque de sensibilité de la flottaison au MgSO<sub>4</sub>, mais comme pour toutes les autres techniques, l'excrétion irrégulière des œufs par le parasite et la quantité d'œufs excrétée selon le stade de l'infestation peuvent avoir un impact.

#### ⇒ **Flottaison au nitrate de sodium**

L'examen avec cette solution n'est pas fiable d'après deux études. Seulement 2 chiens sur 7 ont eu des tests fécaux positifs en utilisant une solution de sel saturée normalisée (nitrate de sodium, Fecasol et Fecalizer, Evsco Pharmaceuticals, Buena, NJ) (Berry 2000). Une étude sur des chiens atteints de spirocerose confirmée par nécropsie et/ou endoscopie en Afrique du Sud n'a également identifié des œufs de *S. lupi* que chez 1 chien sur 30 avec cette solution (Dvir et al. 2001).

#### ⇒ **Flottaison au sulfate de zinc à 33%**

Dans la même étude ayant utilisée le nitrate de sodium (Dvir et al. 2001), la flottaison au sulfate de zinc (densité spécifique de 1.142) a été utilisée chez 2 chiens. Les deux résultats sont ressortis négatifs.

Traversa et al. (2008) indiquent que la flottaison au sulfate de zinc (ZnSO<sub>4</sub> avec une densité spécifique de 1.350) semble être un test diagnostique insensible pour la spirocerose canine, car ayant détecté des œufs dans seulement 7 échantillons sur 31 positifs en PCR *S. lupi* dans leur étude.

#### ⇒ **Flottaison au NaNO<sub>3</sub>**

L'examen fécal utilisant une solution de NaNO<sub>3</sub> (densité 1.22) comparée à diverses autres solutions de flottaison s'est révélé le plus sensible dans le diagnostic de spirocerose (Christie et al. 2011), autant dans les essais de flottaison centrifuge directe que modifiée. Bien que les études antérieures suggèrent que les œufs de spiroceres sont plus lourds que ceux des autres nématodes et nécessitent des solutions de flottaison avec des densités plus élevées pour améliorer leur récupération, cette étude a démontré qu'une densité élevée n'est pas nécessaire pour visualiser les œufs de *S. lupi*.

En conclusion sur les techniques coproscopiques classiques, il est possible de dire que ces méthodes sont relativement simples à réaliser, ne nécessitent pas d'équipement spéciaux et peuvent être effectuées en moins de quelques dizaines de minutes, ce qui les rend idéales pour les laboratoires et les cliniques vétérinaires. Néanmoins, les résultats de ces différentes études démontrent que ces approches classiques sont insensibles et peu fiables pour diagnostiquer définitivement la spirocerose.

Cette faible sensibilité peut s'expliquer par plusieurs raisons. Tout d'abord les œufs de *S. lupi* sont de petites tailles, avec une forme unique par rapport aux autres œufs de parasites des canidés et peuvent être confondus avec des globules gras, des graines de plantes ou des débris

fécaux pour un observateur peu habitué (Markovics et Medinski 1996, Mazaki-Tovi et al. 2002). L'émission d'œufs par les adultes est intermittente et n'arrive pas chez tous les chiens infectés. De plus, selon le stade d'infestation, l'émission d'œufs est possible ou non ; en effet, la période prépatente du parasite est relativement longue (pour rappel, elle est d'environ 5 mois) et les stades immatures infectants ne permettront pas une détection fécale. De même, si les nodules dans l'œsophage ne sont pas operculés, les femelles adultes sont capables d'émettre des œufs mais ceux-ci ne seront pas émis dans le tube digestif. Il est aussi envisageable d'avoir des infestations avec des parasites femelles ou mâles uniquement, donc impossibilité de reproduction et d'émission d'œufs. Enfin, l'émission fécale est réduite voire inexistante en cas de migration aberrante de vers, ou lorsqu'un sarcome œsophagien s'est développé (Christie et al. 2011).

Les résultats des études plus anciennes étant contradictoires, il est difficile de conclure quant à la technique à privilégier parmi ces techniques classiques. Une étude récente a tenté de répondre à ce questionnement en comparant quatre méthodes différentes d'examen des fèces: examen fécal direct, flottaison fécale directe, flottaison fécale centrifuge modifiée et sédimentation/flottaison centrifuge pour la détection d'œufs de *S. lupi* chez des patients ayant une spirocerose confirmée (Christie et al. 2011). L'étude a également comparé 4 solutions de flottaison couramment utilisées dans les méthodes de flottaison centrifuge directe et modifiée pour détecter les œufs de *S. lupi* ; une solution de sucre (densité 1.27); une solution de sulfate de zinc (ZnSO<sub>4</sub>) (densité 1,30); une solution de nitrate de sodium (NaNO<sub>3</sub>) (densité 1.22) et solution de sulfate de magnésium (MgSO<sub>4</sub>) (densité 1.29). La sensibilité des différents tests variait de 42,4% à 66,7%. L'examen fécal utilisant une solution de NaNO<sub>3</sub> (densité 1.22) est ressorti comme le plus sensible, la méthode de flottaison fécale centrifuge modifiée utilisant cette solution atteignant le nombre d'opg le plus élevé (45 opg).

On rappelle qu'en cas de forte suspicion, une coproscopie négative ne devrait jamais exclure un diagnostic de spirocerose, et qu'il ne faut pas hésiter à répéter l'analyse à plusieurs jours d'intervalle chez un chien suspect.

### 3.2.Méthode FLOTAC

Une autre approche coproscopique, la technique FLOTAC a été utilisée pour améliorer la sensibilité et augmenter le nombre d'œufs détectés par microscopie. Cette méthode repose sur l'utilisation de l'appareil FLOTAC, qui permet la détection et la quantification des œufs d'helminthes et / ou des larves dans jusqu'à 1 g de fèces.

Cette méthode semble être supérieure aux techniques / solutions précédemment décrites avec un taux de détection plus élevé, y compris dans les échantillons ayant obtenu un score négatif à la fois pour la flottaison ZnSO<sub>4</sub> et la méthode de Markovics et Medinski (Traversa et al. 2008). Elle nécessite toutefois un appareil spécifique et une centrifugeuse et n'a détecté que 10 cas sur 31 (32%) positifs par PCR dans cette étude. Un tel test peut donc améliorer la sensibilité de l'analyse coproscopique mais dépend toujours de toutes les conditions citées précédemment concernant l'excrétion fécale d'œufs de *S.lupi*. L'utilisation de cette technique FLOTAC reste très utile à des fins cliniques et épidémiologiques, en particulier lorsque les méthodes moléculaires ne sont pas disponibles.

### 3.3.PCR

#### 3.3.1. PCR semi-nichée

Une région informative au sein de l'ADN mitochondrial codant pour la sous-unité 1 de la cytochrome c oxydase (cox1) de *S. lupi* s'est révélée potentiellement utile dans le développement d'outils pour le diagnostic ante mortem de la spirocerose canine (Traversa et al. 2007b). Le séquençage de tous les produits de PCR a confirmé leur identification en tant que *S. lupi*. Les séquences d'ADN obtenues étaient identiques et présentaient une homologie d'identité de 100% avec l'haplotype Afro-Asiatique *S. lupi* décrit par Traversa et al. (2007). La spécificité a également été confirmée par l'absence d'amplification de l'ADN extrait à partir des différents autres parasites.

La plus petite quantité d'ADN parasite donnant des amplicons détectables sur gel d'agarose par la PCR semi-nichée était de 0,2 fg qui correspondent à environ 1/4000 d'un seul stade nématode immature (Traversa et al. 2008). En revanche, la limite de détection de la PCR semi-nichée cox1 avec les modifications employées par Rojas et al. (2017a) était de 526 opg.

Les valeurs de sensibilité et de spécificité du test moléculaire dans des conditions normalisées étaient de 100% (Traversa et al. 2008). La sensibilité diagnostique du test moléculaire dans les échantillons de terrain collectés n'a pas pu être calculée, car le statut parasitologique réel des chiens prélevés était inconnu ; ainsi des résultats faussement négatifs du test n'ont pas pu être exclus.

Cette approche moléculaire a montré une meilleure sensibilité pour le diagnostic fécal de la spirocerose canine comparée à différentes techniques coproscopiques classiques et à la technique FLOTAC (Traversa et al. 2008). La PCR était capable d'augmenter la sensibilité avec 45% et 38,2% de résultats positifs par PCR dans 2 groupes d'échantillons fécaux restés négatifs avec une combinaison de méthodes de flottaison fécale (Traversa et al. 2008).

Une précision optimale dans le diagnostic de la spirocerose est obtenue en combinant la flottaison fécale avec un test basé sur la PCR qui utilise les fèces ou le mucus de l'hôte et cible cette sous-unité cox1.

Cependant, les protocoles de PCR semi-nichée prennent généralement du temps, nécessitant deux réactions, et sont sujets à la contamination.

#### 3.3.2. PCR quantitative (qPCR)

Une étude très récente a exploré une méthode de qPCR « High Resolution Melting », variante des techniques PCR en temps réel, pour le diagnostic spécifique et la quantification de *S. lupi* chez les chiens atteints de spirocerose naturelle (Rojas et al. 2017a). Trois tests différents, ciblant respectivement l'ARN ribosomal 18S, le loci d'ITS1 (internal transcribed spacer 1, région hautement codante et non polymorphe de l'ADN ribosomique) et le gène du cytochrome b (cytb) de *S. lupi*, ont été développés. Leur performance a été comparée aux méthodes de diagnostic actuellement disponibles, à savoir la coproscopie par flottaison fécale (en utilisant une solution de sucre avec une densité de 1,27 décrite par Markovics et Medinski 1996) et la

PCR semi-nichée *cox1* (Traversa et al. 2008). Les limites de détection étaient meilleures pour les qPCR ciblant ITS1 et 18S (0,2 opg) que pour *cytb* (6 opg) et que pour la PCR semi-nichée *cox1* (526 opg). Les qPCR ciblant ITS1 et l'ADN ribosomal 18S ont également détecté un plus grand nombre d'échantillons fécaux comme positifs que les autres méthodes diagnostiques. ITS1 et 18S étaient positifs respectivement dans 61,1% (11/18) et 44,4% (8/18) des échantillons fécaux des chiens atteints d'une forme chronique. La qPCR utilisant le *cytb* a identifié seulement deux échantillons positifs. Le test de flottaison fécale a identifié des œufs de *S. lupi* chez 27,8% des chiens (5/18), tandis que seul un échantillon était positif par PCR semi-nichée *cox1*.

D'éventuelles amplifications croisées d'ADN d'autres parasites canins ont été évaluées pour tous les dosages de qPCR HRM. Les ADN des parasites gastro-intestinaux suivants ont été utilisés comme témoin : *Ancylostoma caninum*, *Calodium hepaticum*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Taenia solium*, *Dyphillobothrium latum*, *Dipylidium caninum*, *Spirometra mansoni*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Giardia duodenalis*, *Neospora caninum* et *Cystoisospora canis*. Les amorces conçues pour ITS1 n'ont montré aucune amplification croisée pour n'importe quel ADN des autres parasites. Les amorces pour le gène 18S ont amplifié l'ADN de *T. canis* et de *T. leonina* après 30 cycles. L'ADN de *Dipylidium caninum* a été amplifié par les amorces pour le *cytb* mais là encore seulement après le cycle 30.

Une autre étude a également démontré une meilleure sensibilité de la qPCR HRM ITS1 par rapport à la flottaison fécale conventionnelle pour le diagnostic de la spirocercose œsophagienne bénigne (Segev et al. 2018).

La détection fécale de l'ADN de *S. lupi* de chiens atteints de spirocercose a donc été couronnée de succès pour les qPCR HRM ciblant ITS1 et 18S. La qPCR HRM conçu pour ITS1 a démontré le meilleur potentiel pour le diagnostic de l'ADN de *S. lupi*. Cette technique a démontré une efficacité de laboratoire supérieure, nécessitant seulement une seule réaction et étant plus efficace dans la détection de la spirocercose que la PCR semi-nichée *cox1*.

D'après ces études, la sensibilité semble toutefois loin d'être parfaite ; le test pouvant être négatif chez plus d'un tiers des chiens atteints d'une forme classique (avec présence de masse œsophagienne) (Rojas et al. 2017a). Ce manque de sensibilité peut à nouveau être expliqué par les limites évoquées pour les techniques coproscopiques.

Les difficultés rencontrées avec les techniques de microscopie ont amené les chercheurs à tester des techniques de recherche ADN afin d'augmenter leur sensibilité diagnostique. La performance supérieure des tests ITS1 et 18S par rapport à la flottaison fécale résulte probablement de la sensibilité supérieure des méthodes de détection de l'ADN par rapport aux méthodes microscopiques. Les techniques moléculaires ne nécessitent en effet pas la présence d'œufs intacts et peuvent détecter de très petites quantités d'ADN de *S. lupi* fécal, équivalant à moins d'un opg. Cette nouvelle technique moléculaire qPCR HRM pourrait être intéressante pour détecter une infestation de faible intensité. Néanmoins, les méthodes moléculaires utilisent l'ADN extrait d'un volume fécal 15 fois plus petit que celui requis pour la flottaison fécale

(Rojas et al. 2017a), augmentant le risque que l'échantillon ne comprenne pas d'œuf. Elles dépendent également des mêmes limites que celles évoquées précédemment pour les analyses coproscopiques (excrétion intermittente, nodule operculé...)

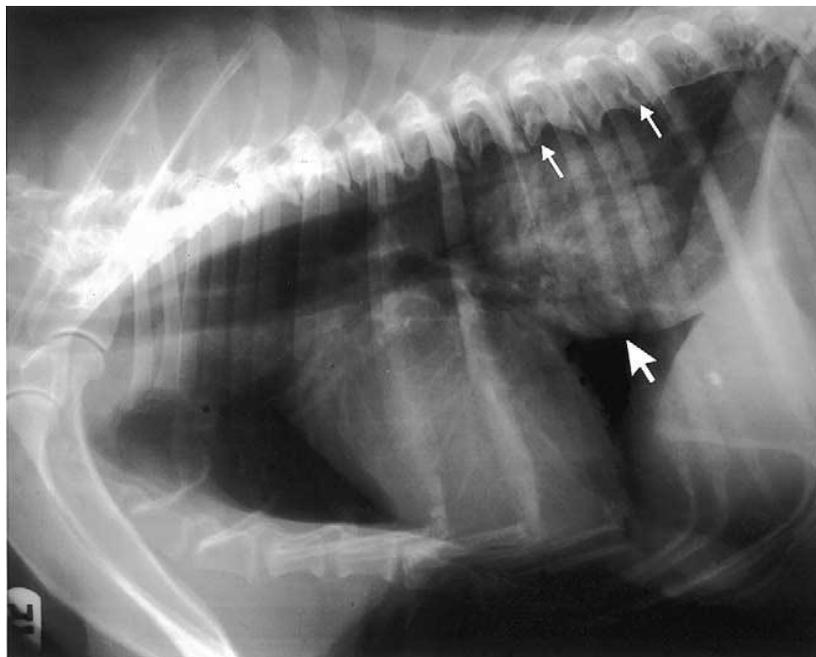
#### 4. Examens d'imagerie

##### 4.1. Radiographie

La radiographie joue un rôle essentiel dans le diagnostic de la spirocerose et est souvent l'examen complémentaire réalisé en première intention. La plupart des cas présentent des anomalies à l'examen radiographique thoracique ; néanmoins aucune anomalie n'a été retrouvée dans 7% (Mazaki-Tovi et al 2002), 15,4% (Dvir et al. 2001) et 17% des cas (Fisher et al. 2009).

##### 4.1.1. Lésions œsophagiennes

Le signe radiographique typique est une masse œsophagienne dans la partie caudale de l'œsophage pour la majorité des chiens cliniquement atteints, visible par une augmentation d'opacité dans la région médiastinale caudodorsale (figures 7 et 8) (Dvir et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002, Van der Merwe et al. 2008). Dans l'étude de Mazaki-Tovi et al. (2002), elle est observée sur 24 chiens sur 45 (53%) et est le signe radiographique le plus courant. Une quantité modérée d'air crânialement à cette masse peut être visible (Mylonakis et al. 2006).



*Figure 7 : Vue radiographique thoracique latérale montrant une masse œsophagienne caudale*

*(flèche épaisse)(Mazaki-Tovi et al. 2002)*



*Figure 8 : Radiographie thoracique (vue dorsoventrale) d'un petit nodule oesophagien typique*

*(Van der Merwe et al. 2008)*

On peut classer les masses œsophagiennes en masse typique ou masse atypique selon leur localisation (Dvir et al. 2001). Les masses dites « typiques » sont localisées dans la région médiastinale caudale avec le point central de la masse localisé en moyenne à la moitié caudale de T8. Les masses « atypiques » sont localisées plus crânialement avec le point central de la masse en moyenne au niveau de T6. Environ 20% des masses ne présentent pas une localisation typique (Mazaki-Tovi et al. 2002). Les masses atypiques sont en moyenne 70% plus petites que les autres (Dvir et al. 2001).

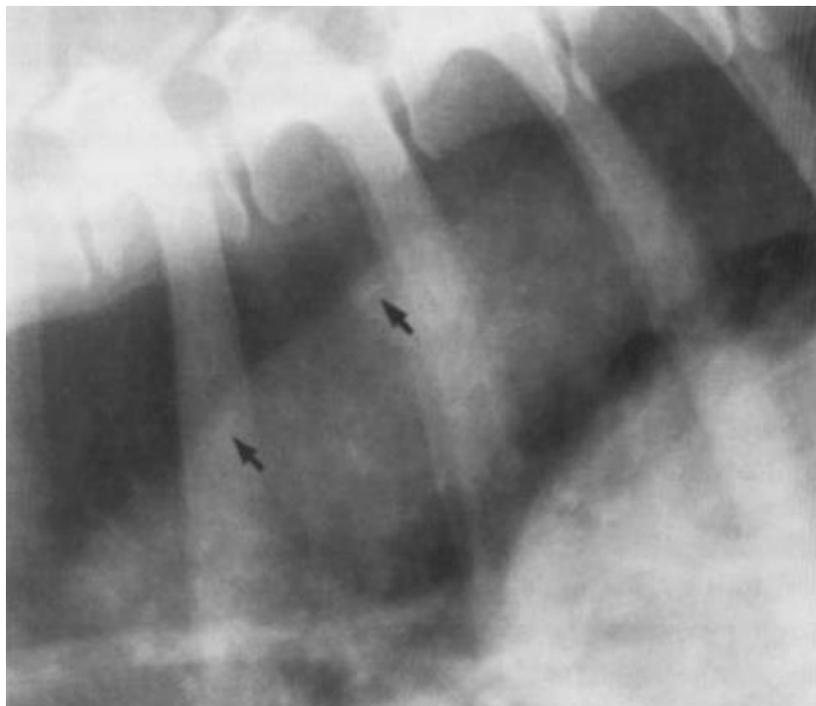
Ces masses atypiques ainsi que les très petites masses peuvent être difficiles à détecter en raison de la superposition avec d'autres structures médiastinales ; elles sont parfois même invisibles à l'examen radiographique si l'œsophage n'est pas assez distendu pour créer un effet de masse (Kiberger et al. 2009). Aucune masse radiologique n'a ainsi été observée dans 7 à 14% des cas (Dvir et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002). Une partie de ces masses non visibles à la radiographie sont pourtant détectables par d'autres techniques (endoscopie par exemple). Fisher et al. (2009) ont évalué la sensibilité et la spécificité de la radiographie pour la détection d'infestations subcliniques à 83% (10/12, 2 faux négatifs) et 100% (38/38) respectivement. Certains détails comme le caractère prolifératif ou la nécrose des nodules ne sont également pas discernables par radiographie (Kiberger et al. 2009).

Les vues en décubitus latéral droit et dorso-ventral sont préconisées pour mieux évaluer les anomalies médiastinales caudo-dorsales et ainsi optimiser le diagnostic (Kiberger et al. 2009). En effet, une vue en décubitus latéral droit est préférable car chez les chiens de grandes races l'œsophage peut être visible sur une vue en décubitus latéral gauche et pourrait être confondu avec une masse œsophagienne (Mylonakis et al. 2008). La vue de profil peut également révéler un déplacement ventral de la trachée (Mylonakis et al. 2006).

L'examen radiographique peut mettre en évidence des opacités minéralisées au sein des masses. Il peut s'agir de débris osseux ingérés et piégés dans la surface irrégulière de la masse, ou d'une transformation néoplasique en un ostéosarcome. La minéralisation de masse est donc un marqueur radiographique de suspicion d'une transformation néoplasique. Parmi les 10 chiens avec néoplasie dans l'étude de Dvir et al. (2001), deux présentaient une minéralisation de la masse sur les radiographies.

#### 4.1.2. Lésions aortiques

Le bord gauche de l'aorte descendante est normalement une ligne rectiligne convergeant vers la ligne médiane dans la région du bord crânial du diaphragme. Chez les chiens atteints, cette ligne peut devenir ondulée en raison de la formation d'anévrisme(s). Ces changements sont également parfois observés sur l'aorte ascendante sur les vues latérales (Van der Merwe et al. 2008). Selon Fisher et al. (2009) le signe le plus commun est l'effacement des contours de la portion caudodorsale du cœur, de l'aorte et de la veine cave caudale, retrouvée chez 100% des chiens infectés. L'aorte descendante sur les vues latérales n'est souvent pas bien délimitée chez les chiens sains. Chez les chiens infectés par *S. lupi*, ses contours sont encore moins bien définis en raison de la présence d'une masse œsophagienne et/ou d'une inflammation de l'aorte et des tissus environnants (Dvir et al. 2001). Une minéralisation aortique secondaire à de petits anévrismes est parfois observée sur la vue latérale (Dvir et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002) (figure 9), sous la forme d'une ou deux stries minéralisées de 5-10mm de long sur le bord dorsal ou ventral de l'aorte thoracique.



*Figure 9 : Vue radiographique latérale rapprochée de l'aorte descendante.*

*Les flèches indiquent des stries linéaires de minéralisation aortique de l'intima. Une partie de la masse œsophagienne est visible dans le cadran inférieur droit. (Dvir et al. 2001)*

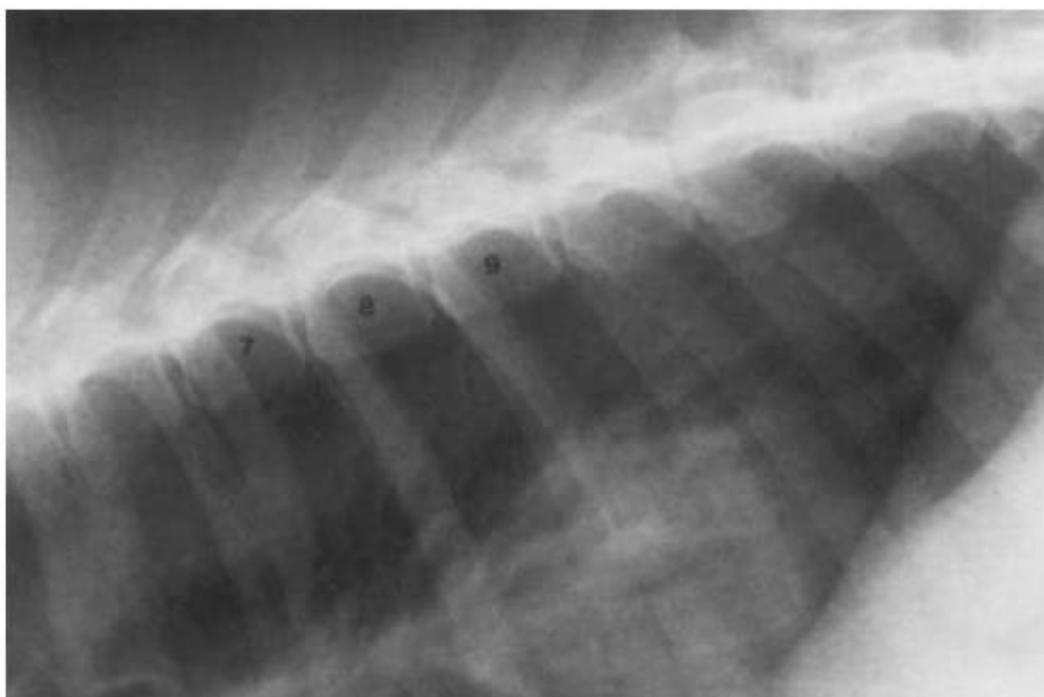
Une étude a montré que la sensibilité des radiographies était de 6% et la spécificité de 96% pour la détection des minéralisations aortiques (Kiberger et al. 2013a). Toujours dans la même étude, la sensibilité pour la détection des anévrismes de l'aorte était de 86%. Cependant, on relève un grand nombre de faux positifs (12/25). Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que l'aorte peut être déplacée par une masse œsophagienne ou par la présence d'un nodule de *S. lupi* aberrant adjacent à l'aorte, images pouvant imiter des anévrismes sur les radiographies.

#### 4.1.3. Lésions osseuses

##### a) Spondylite

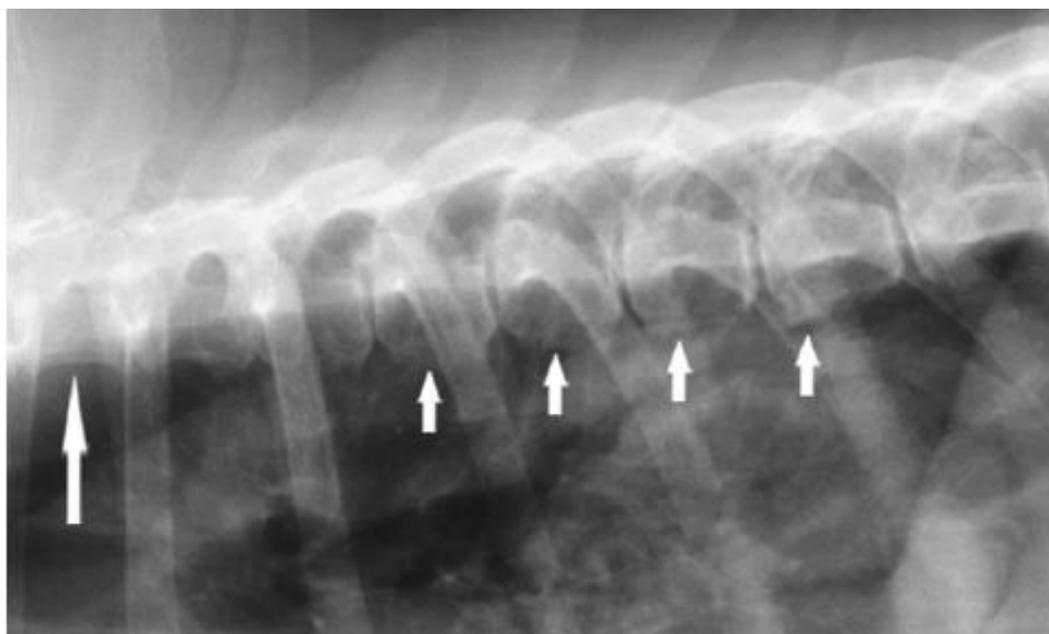
Sur les clichés de profil, les bords ventraux des vertèbres thoraciques caudales doivent être examinés pour rechercher des traces de spondylite. Le bord vertébral ventral est habituellement concave, mais une réaction inflammatoire secondaire peut se produire sur le corps vertébral, entraînant une réaction lamellaire, épaisse en forme de brosse ou de périoste solide remplissant la surface ventrale du corps vertébral, lui donnant un aspect rectangulaire ou même bombé (figures 10 et 11) (Van der Merwe et al. 2008). La spondylarthrite thoracique non associée à la spirocercose étant extrêmement rare, elle peut être considérée comme pathognomonique de cette maladie dans les zones endémiques.

Un pontage ventral des espaces discaux peut être présent, et ces images ne doivent pas être confondues avec celle de spondylose fréquemment observée de manière non pathologique sur les radiographies thoraciques (figure 10) (Dvir et al. 2001).



*Figure 10 : Vue radiographique latérale de la région thoracique caudodorsale montrant différents stades de spondylite*

*(Dvir et al. 2001) T6 = bord vertébral ventral concave normal, T7 = réaction périostée solide précoce, T8 et T9 = perte de concavité du bord vertébral ventral, T10-11 = réaction périostée solide avancée impliquant principalement le corps vertébral, T12 = normale et T12-13 = spondylose accidentelle précoce*



*Figure 11: Vue radiographique latérale rapprochée des vertèbres thoraciques caudales montrant différents stades de spondylite*

*(Van der Merwe et al. 2008)*

Une spondylite peut toucher entre 33% et 52% des chiens atteints (Bailey 1972, Dvir et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002) et affecter 1 à 6 vertèbres dorsalement à l'œsophage caudal (T5-T12).

Dans l'étude de Mazaki-Tovi et al. (2002), sur les 33% des cas présentant des images de spondylite, seuls 18% avaient à la fois des images radiographiques de spondylite et une masse œsophagienne caudale.

#### b) Ostéopathie hypertrophique

L'ostéopathie hypertrophie se traduit à l'examen radiographique des membres par une formation osseuse périostée diffuse caractéristique, de type palissadique, très intense, perpendiculaire à la surface de la diaphyse des os longs des membres et sans destruction de l'os cortical. Ces signes radiographiques sont bien visibles mais ne sont pas souvent mis en évidence (Dvir et al. 2001) car le diagnostic de spirocercose se base surtout sur des radiographies thoraciques (hormis dans des cas présentant une anomalie clinique évidente, type boiterie sans autre signe clinique associé).

#### 4.1.4. Autres lésions

L'examen radiographique thoracique peut être également très intéressant pour détecter un déplacement ou une compression bronchique ainsi que des anomalies observées lors de complication, telles que des images de médiastinite, de pleurésie, un épanchement pleural, des foyers de pneumonie ou un pneumothorax (Mylonakis et al. 2006) mais également pour détecter des métastases pulmonaires (Dvir et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002).

#### 4.1.5. Diagnostic différentiel

L'effet de masse médiastinal caudodorsal peut également être attribuable à un corps étranger œsophagien, à une autre masse œsophagienne (tumeur, abcès, hématome, granulome), à un méga-œsophage rempli d'aliments ou de liquide, à une hernie hiatale, à une intussusception gastro-œsophagienne, à une rupture diaphragmatique, à une atteinte néoplasique du corps vertébral, ou encore à une médiastinite secondaire à une perforation œsophagienne ou à des néoplasies métastatiques. Les causes vasculaires des lésions médiastinales caudodorsales comprennent les anévrismes aortiques (même si rares chez le chien et habituellement secondaires à la migration des larves de *S. lupi*), ou une distension importante de la veine azygos (Dennis et al. 2010).

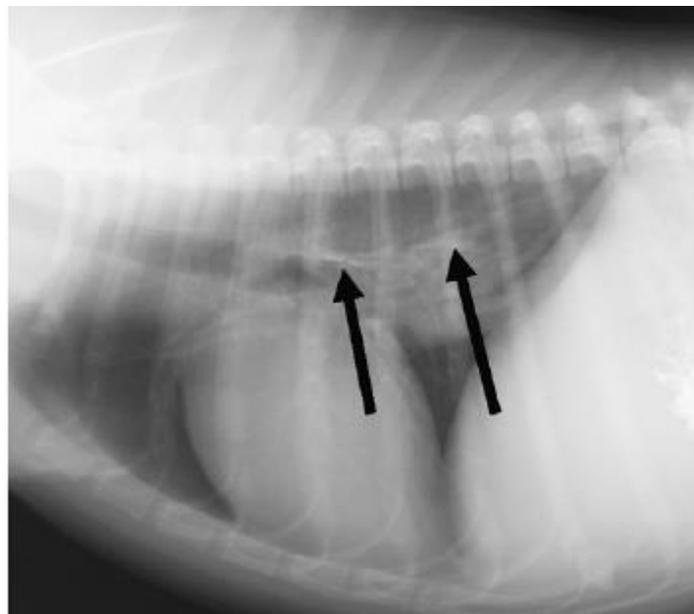
La radiologie est donc un outil essentiel pour le diagnostic de la spirocercose. Le diagnostic se fait par une combinaison de signes, à savoir la présence d'une masse médiastinale caudale accompagnée de spondylite et/ou d'une ondulation des bords latéraux de l'aorte descendante, dont l'association est considérée comme pathognomonique. Même si la sensibilité et la

spécificité ne sont pas de 100%, la radiologie peut servir à détecter les complications possibles même dans les tous premiers stades aortiques. L'importance de la radiographie réside donc aussi dans la détection de ces complications, permettant d'affiner le pronostic et adapter la prise en charge du patient. Cependant, un examen radiographique négatif n'exclut pas nécessairement une masse œsophagienne caudale et, si les signes cliniques persistent, d'autres examens complémentaires doivent être réalisés. L'examen radiographique peut bien entendu permettre de mettre en évidence d'autres affections évoquées dans le diagnostic différentiel, en particulier lors de régurgitation ou de toux.

## 4.2. Oesophagographie

### 4.2.1. Produit de contraste positif

La radiographie classique n'est pas un outil diagnostique idéal selon plusieurs auteurs (Mazaki-Tovi et al. 2002, Sheta et al. 2014). Du sulfate de baryum est généralement utilisé pour réaliser une oesophagographie (Van der Merwe 2008, Sheta et al. 2014). On observe soit une rétention du produit soit un œsophage tortueux (figure 12). L'oesophagographie avec produit de contraste peut également faciliter la visualisation des masses œsophagiennes ; le produit de contraste soulignant leur contour d'une couche radio-opaque. La radiographie de contraste présente une sensibilité plus élevée que les radiographies classiques lors de la détection de la spirocercose (12 cas/12 vs 10 cas/12, soit 100%) mais avec une spécificité plus faible (97% car un faux positif sur 38) (Fisher et al. 2009).



*Figure 12 : Vue radiographique thoracique latérale après administration orale de 6ml de sulfate de baryum liquide*

*(Fisher et al. 2009)*

#### 4.2.2. Pneumo-oesophagographie

L'insufflation d'air dans l'œsophage est une technique facile à réaliser qui peut améliorer la détection des masses œsophagiennes (Dvir et al. 2001). Sous anesthésie générale, un tube endotrachéal est placé dans l'œsophage, celui-ci est gonflé et le tube obturé avec un bouchon. Les radiographies thoraciques sont faites immédiatement après (Van der Merwe et al. 2008). Les chiens doivent être placés en décubitus sternal pour l'anesthésie et positionnés en décubitus latéral immédiatement avant l'examen pour limiter l'impact de l'atélectasie sur les résultats (Kiberger et al. 2012). Les auteurs n'ont trouvé aucune différence significative dans les résultats entre les vues latérales droite et gauche ou dorso-ventrale et ventro-dorsale ; une vue latérale et une orthogonale devraient être suffisantes pour diagnostiquer et caractériser les changements pathologiques dans l'œsophage. Cependant, des vues supplémentaires peuvent être obtenues pour mieux définir les lésions identifiées.

L'air emplissant l'œsophage fonctionne comme un produit de contraste négatif améliorant la visibilité des masses, et pouvant permettre l'évaluation de leur nombre, leur étendue et de la présence d'éventuelles pédonculations (figure 13). Les lésions œsophagiennes caudales évidentes sans contraste sont ainsi mieux définies. Les petits nodules ou nodules localisés dans la région hilare peuvent être difficiles à voir sur les radiographies sans contraste, et dans ces situations, la pneumo-oesophagographie est utile pour les détecter. (Kiberger et al. 2012).



*Figure 13: Vue radiographique thoracique latérale droite obtenue par pneumo-oesophagographie.*

*(Van der Merwe et al. 2008)*

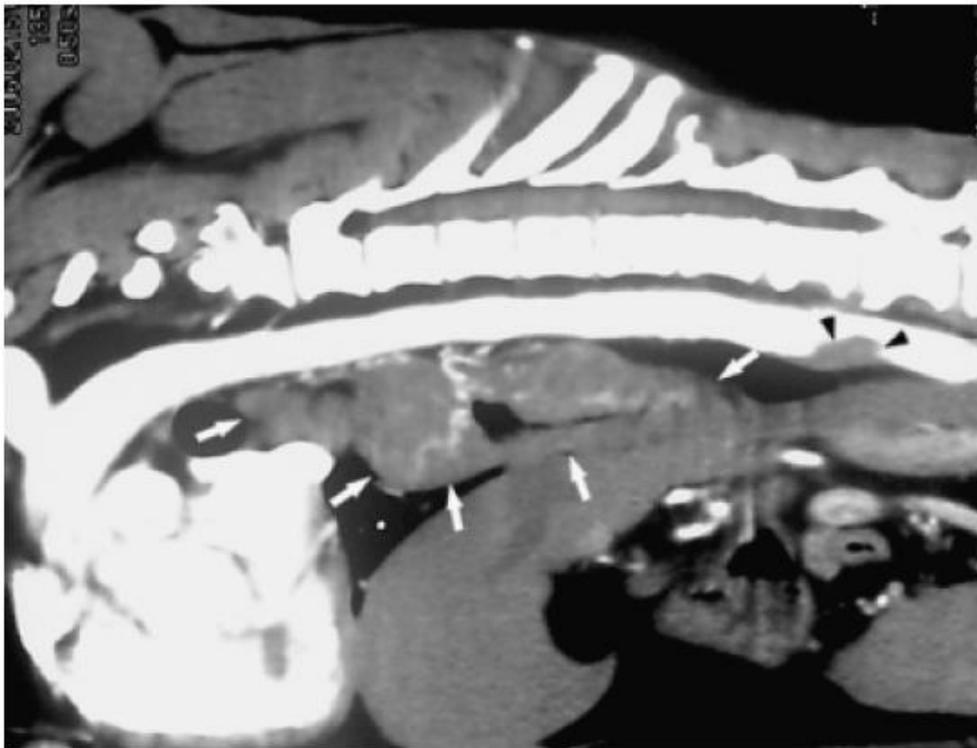
La technique présente une faible sensibilité pour la détection des nodules multiples et identifie seulement la portion œsophagienne intraluminaire du ou des nodule(s) ; par conséquent, la mesure de la taille des nodules peut ne pas être très précise (Kiberger et al. 2012).

Un avantage est qu'elle entraîne également une distension gastrique aérique, permettant l'évaluation des changements pathologiques gastriques potentiels, y compris les nodules aberrants de *S. lupi*. Une telle évaluation est importante car jusqu'à 5% des nodules impliquent le cardia (Brodey et al. 1997).

La pneumo-oesophagographie semble être une procédure de diagnostic initiale supplémentaire facile, nécessitant peu de moyens et fiable pour détecter les changements pathologiques de l'oesophage.

#### 4.3. Angiographie

L'angiographie aortique est utile pour identifier les anévrismes et le déplacement de l'aorte, mais elle est rarement utilisée dans la prise en charge de la spirocerose (Singh et al. 1974, Dvir et al. 2001). L'aorte doit être soigneusement examinée dans sa partie thoracique pour déceler toute dilatation, sténose, obstruction ou calcification. Kiberger et Zambelli (2007) ont décrit son intérêt en la couplant à la tomodynamométrie pour le diagnostic d'un anévrisme de l'aorte thoracique avec présence d'un thrombus mural (figure 14).



*Figure 14 : Reconstruction sagittale obtenue par tomodynamométrie- angiographie d'une masse œsophagienne*

*(Kiberger et Zambelli 2007). Masse œsophagienne irrégulière multilobée (flèches blanches). Discrète dilatation anévrismale de l'aorte avec présence d'un thrombus (têtes de flèches noires).*

#### 4.4. Tomodensitométrie

À ce jour, les études publiées décrivant les caractéristiques tomodensitométriques de la spirocercose sont en nombre limité et incluent généralement un très petit nombre de cas (Dvir et al. 2001, Kiberger et Zambelli 2007, Van der Merwe et al. 2008, Avner et Herrtage 2013, Kiberger et al 2013a, Kiberger et al. 2015).

Le décubitus sternal est préférable car il permet un positionnement plus physiologique du cœur et des autres structures médiastinales. Des coupes de 3mm ont été utilisées dans certaines études (Kiberger et al. 2013a, Kiberger et al. 2015) mais des coupes de 5 mm semblent être suffisantes chez les grandes races (Dvir et al. 2001).

Il est bien établi que la tomodensitométrie présente plusieurs avantages comparée à la radiographie du thorax, notamment grâce à une résolution de contraste supérieure et à sa capacité à dé-superposer les images anatomiques. Elle fournit des coupes transversales et les images peuvent également être reformatées dans d'autres plans. Après l'acquisition d'images, celles-ci peuvent être visualisées dans des fenêtres de tissus mous, d'os ou d'air permettant d'évaluer différents aspects des lésions. Ces avantages permettent de clarifier les lésions intra-thoraciques lorsque les résultats radiographiques sont négatifs ou non spécifiques (Van der Merwe et al. 2008). Chez les chiens sans signe radiographique ou endoscopique décelable et avec un examen fécal négatif, la tomodensitométrie peut être le seul moyen d'obtenir un diagnostic ante mortem.

##### 4.4.1. Lésions œsophagiennes

Les masses tendent à être rondes à ovales (Dvir et al. 2001), lobulées, irrégulières ou bien délimitées, avec une différence de densité entre le centre (hypodense et souvent excentré) et la paroi du nodule (isodense) (figure 15). Une prise de contraste est observée dans la majorité des cas au niveau des parois. Ces images suggèrent une nécrose ou une accumulation de fluide au centre (Avner et Herrtage 2013).



*Figure 15 : Image transversale d'un nodule typique observé en tomodensitométrie, zoomée sur la paroi œsophagienne caudale*

*(Avner et Herrtage 2013)*

Les nodules œsophagiens peuvent présenter des signes de minéralisation ; le dilemme dans l'interprétation de cette minéralisation, comme pour la radiographie, est qu'elle peut être due à des débris alimentaires minéralisés piégés. Les images transversales obtenues par scanner sont tout de même plus fiables que celles obtenues par radiographie, mais même avec cette technique, il n'est pas toujours possible de conclure (Kiberger et al. 2015).

Un produit de contraste intraveineux devrait être administré systématiquement (Kiberger et al. 2013a). Cependant, même avec ce produit de contraste, il est parfois difficile de déterminer si la masse est pédiculée ou sessile. Distendre l'œsophage avec de l'air avant l'examen tomодensitométrique peut aider dans ces cas-là (Dvir et al. 2001, Van der Merwe et al. 2008, Kiberger et al. 2013a) mais il y a une limite quant à la quantité d'air qui reste dans l'œsophage pendant la procédure, car les quantités excédentaires sont souvent expulsées à nouveau. L'air entoure volontiers les petits nodules mais, avec de grandes masses, seules les frontières crâniennes ou caudales peuvent être évaluées, au risque de passer à côté de bords irréguliers (Kiberger et al. 2015).

#### 4.4.2. Lésions aortiques

Le scanner s'est révélé extrêmement sensible pour l'étude des lésions vasculaires telles que les anévrismes artériels, les ruptures d'anévrismes et les thromboembolies (Avner et Herrtage. 2013).

Les minéralisations aortiques (figure 16) et les anévrismes aortiques (figure 17) sont fréquents chez les chiens atteints de spirocerose. La détection de ces lésions par tomодensitométrie amène à un diagnostic présomptif de spirocerose pour les chiens vivant dans les zones d'endémie, même s'ils ne présentent pas d'autres signes cliniques. Les régions de la paroi aortique qui semblent élargies et qui manquent de contraste sont interprétées comme un pseudo-anévrysme (Kiberger et al. 2013a).



*Figure 16: Aspect tomodensitométrique d'une calcification aortique due à S. lupi  
(Avner et Herrtage 2013)*



*Figure 17: Aspect tomodensitométrique d'une rupture de paroi aortique (ligne délimitée par  
les flèches)  
(Avner et Herrtage 2013)*

La plus grande sensibilité du scanner pour détecter les minéralisations est également un grand avantage ; par exemple, une minéralisation aortique est observée dans jusqu'à 50% des cas par tomодensitométrie, alors que sur les radiographies, les minéralisations sont rarement visibles (Dvir et al. 2010c). Une corrélation faible a été retrouvée entre la radiographie et la tomодensitométrie concernant la localisation des minéralisations aortiques et la formation d'anévrisme (Kiberger et al. 2013a). Chez 66% des chiens, les lésions de minéralisation étaient adjacentes à la lésion œsophagienne. Les lésions sont habituellement localisées dans le thorax caudal. Cependant, la découverte de lésion dans l'aorte ascendante (en région de T4) démontre à quel point les larves peuvent migrer crânialement dans l'aorte et qu'il est essentiel d'inclure une coupe large lors d'examen tomодensitométrique en cas de suspicion de spirocerose afin de s'assurer de l'intégrité de la totalité de l'aorte thoracique, de l'artère cœliaque et de l'aorte abdominale (Kiberger et al. 2013a).

L'examen de l'aorte par tomодensitométrie en phase artérielle, après injection de produit contraste, est recommandé pour dépister des thrombus aortiques ainsi qu'évaluer leur taille. L'injection de produit de contraste permet de souligner la présence et les caractéristiques des lésions de thrombus aortiques, définies comme des régions sans contraste dans la lumière de l'aorte, et l'examen en phase artérielle permet de minimiser le risque de faux positif pour la détection des anévrismes (Kiberger et al. 2013a). L'angiographie tomодensitométrique thoracique doit être considérée comme l'examen de choix en cas de suspicion de rupture d'anévrisme ou de thrombus. Elle a permis le diagnostic du premier thrombus aortique thoracique imagé par scanner chez le chien (Kiberger et Zambelli 2007) et le diagnostic du premier cas de dilatation anévrysmale de l'artère cœliaque documentée chez le chien (Avner et Herrtage 2013).

#### 4.4.3. Spondylite

La fenêtre osseuse du scanner est extrêmement sensible pour détecter une réaction périostée sur la face ventrale des corps vertébraux, caractéristique de la spondylite (Avner et Herrtage 2013) (figure 16 du paragraphe précédent). Cet examen plus précis permet de voir également des lésions de discospondylite (visible sous la forme de plaques d'extrémité irrégulièrement érodée) au niveau de l'espace discal intervertébral.

Le scanner peut aussi servir à détecter des lésions d'ostéopathie hypertrophique, même si celles-ci sont déjà facilement reconnaissables par radiographie (Avner et Herrtage 2013).

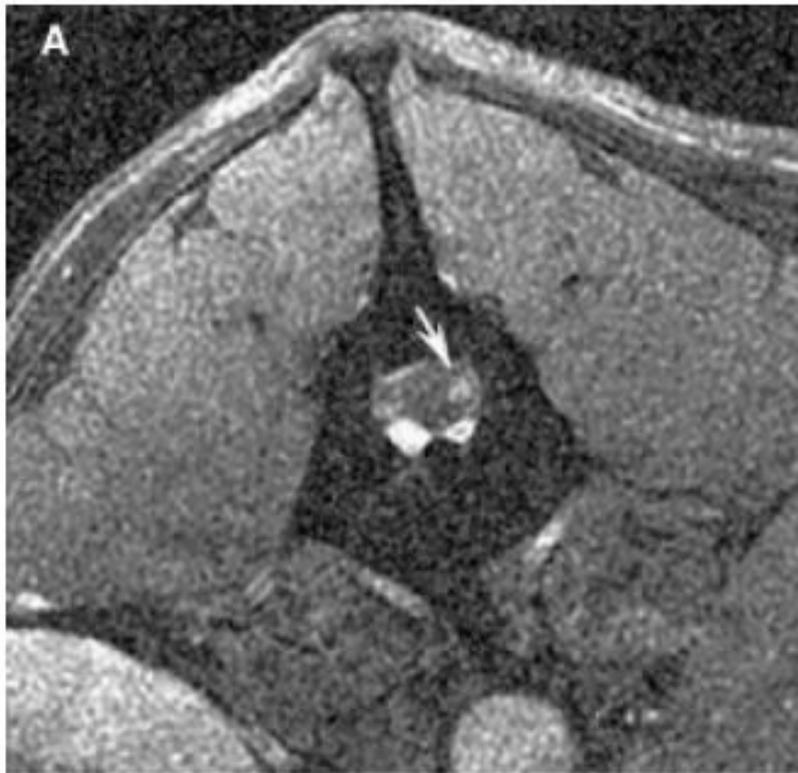
En conclusion, la tomодensitométrie émerge en tant qu'outil très efficace pour évaluer les lésions de l'œsophage, avec la détection de petits nodules intraluminaux, muraux et extraluminaux, ainsi que de nodules situés de façon atypique ou encore des lésions de mégaœsophage. Elle permet de rechercher la présence d'éventuelles métastases ou d'autres lésions pleurales, médiastinales et pulmonaires. L'administration de produit de contraste peut aider à délimiter les lésions et est particulièrement utile pour détecter des thrombus associés aux anévrismes de l'aorte thoracique. Les images transversales évitent la superposition de structures, améliorant ainsi la détection de masse par opposition à la radiographie. Cependant la tomодensitométrie reste une procédure nécessitant une anesthésie générale et assez onéreuse.

#### 4.5. Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas l'examen à privilégier dans un premier temps mais elle s'est révélée utile pour la détection de lésions spirocercose intra-spinale thoracique alors que d'autres examens tels que la radiographie, le myélogramme ou le scanner avaient échoué (Chai et al. 2008).

On retrouve un signal intramédullaire hyper intense en T2 sur plusieurs segments de la moelle épinière représentant les voies de migration du parasite et l'hémorragie et l'œdème associés. Une prise de contraste intramédullaire focale était présente chez deux chiens et peut représenter une zone inflammatoire plus localisée où le parasite a été présent (Chai et al. 2008).

Si une chirurgie est envisagée, il est possible que le nématode poursuive entre temps sa migration le long de la moelle épinière. Cette migration potentielle doit être prise en compte lors de la planification de la chirurgie et répéter l'IRM immédiatement avant l'intervention chirurgicale peut être justifiée pour déterminer l'emplacement actuel du parasite dans la moelle épinière (figure 18) (Chai et al. 2008).



*Figure 18 : Image IRM d'une lésion intramédullaire focale au niveau de L2.*

*Image pondérée en T1, post-contraste (TR 240 ms, TE 4.85ms) (Chai et al. 2008)*

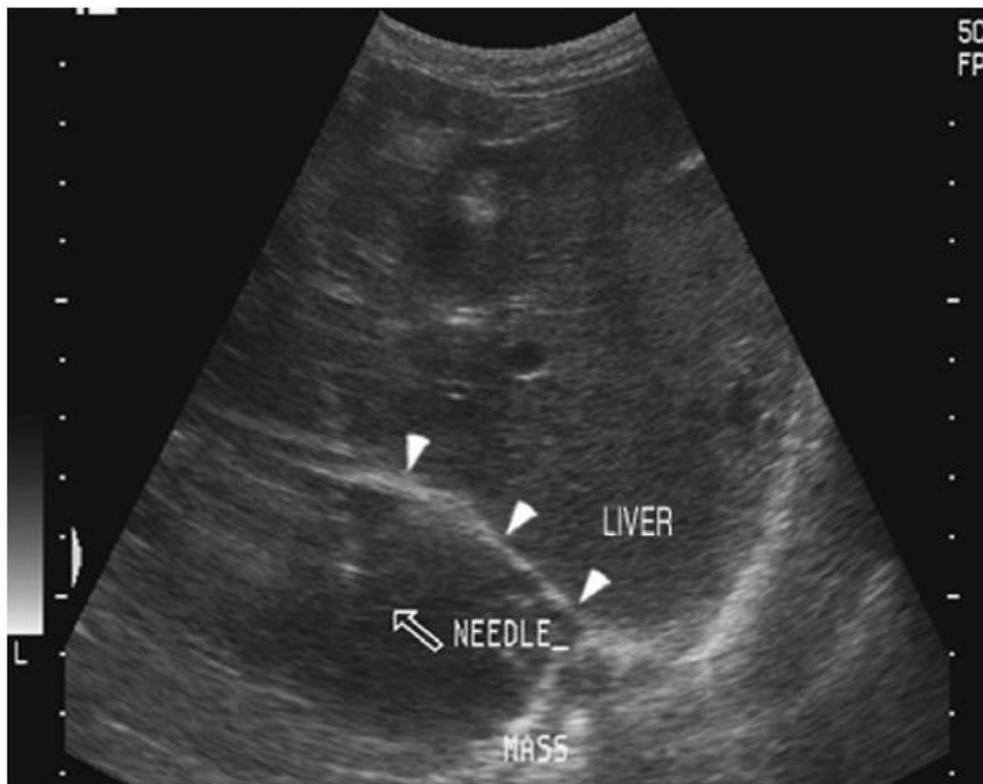
Confirmer ante mortem un diagnostic de spirocercose intramédullaire est difficile. Grâce à l'IRM, un diagnostic et une localisation précise du parasite peuvent permettre un traitement précoce lorsque les signes cliniques sont encore possiblement réversibles et elle doit être envisagée chez les chiens présentant des signes d'atteintes de la moelle épinière ou de l'encéphale.

#### 4.6. Imagerie par ultra-sons

L'échographie n'a pas un intérêt direct dans le diagnostic de spirocercose. L'échographie per-endoscopique (transœsophagienne) a par contre permis de révéler dans un cas que les lésions étaient limitées à la couche musculaire ou à la sous-muqueuse de l'œsophage et qu'elles n'infiltraient pas la muqueuse (Okanishi et al. 2013).

La formation d'un anévrisme aortique dans l'aorte abdominale crâniale se produit rarement, mais une échographie abdominale chez les chiens atteints de spirocercose devrait être effectuée. Elle peut détecter la formation de thrombus de l'aorte abdominale et l'utilisation du doppler peut confirmer l'absence de flux dans la région concernée (Kiberger et Zambelli 2007). L'aorte thoracique est inaccessible à l'examen échographique à moins qu'une échographie transœsophagienne ne soit effectuée (Kiberger et al. 2013a).

L'échographie thoracique via une fenêtre transhépatique (pour éviter les poumons pleins d'air) a été testée et permet de voir les masses œsophagiennes adjacentes au diaphragme et de faire des biopsies transhépatiques échoguidées (figure 19) (Van der Merwe et al. 2008, Avner et Herrtage 2013).



*Figure 19 : Image échographique transverse trans-hépatique d'une masse hypoéchogène associée à S. lupi.*

*(Van der Merwe et al. 2008) La ligne hyperéchogène correspondant au diaphragme (flèches) (liver = foie ; mass = masse ; needle = aiguille)*

## 5. Endoscopie

### 5.1. Œsophagoscopie

Sans prendre en compte la tomодensitométrie, l'endoscopie est considérée comme l'outil le plus sensible pour détecter et évaluer les nodules intra-œsophagiens induits par *S. lupi* (Dvir et al. 2001, Reche-Emonot et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002, Sheta et al. 2014).

L'endoscopie est le seul outil qui permette une visualisation directe du nodule, dont l'aspect typique contribue sensiblement au diagnostic. L'endoscopie est également utile pour surveiller la réponse au traitement (Lobetti 2012, Austin et al. 2013, Okanishi et al. 2013). Il est important d'insuffler l'œsophage de façon adéquate pour éviter de confondre des nodules plus petits avec des plis œsophagiens. L'endroit privilégié pour visualiser les nodules est la partie distale de l'œsophage, à moins de 5 centimètres du cardia (Mylonakis et al. 2006). Ces nodules peuvent être uniques ou multiples et varient en taille, allant d'un discret renflement de la muqueuse œsophagienne à une masse volumineuse pouvant obstruer jusqu'à la quasi-totalité de la lumière (Mazaki-Tovi et al. 2002, Mylonakis et al. 2006, Sheta et al. 2014). Les résultats endoscopiques varient en fonction de la progression de la maladie. Une spirocerose précoce se manifeste typiquement par un ou plusieurs nodules lisses et arrondis, à base large (figure 20), qui peuvent présenter une protubérance semblable à celle d'un mamelon rose (nipple-like [sic]) (figure 21) ; c'est l'opercule à travers lequel les adultes font saillie (Berry 2000, Mazaki-Tovi et al. 2002, Mylonakis et al. 2006, Van der Merwe et al. 2008).

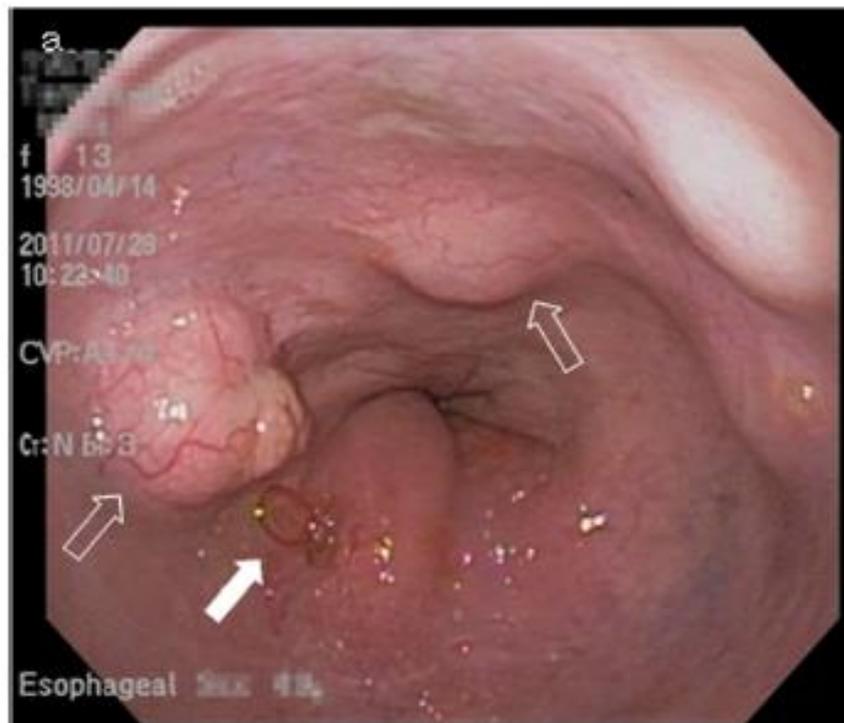
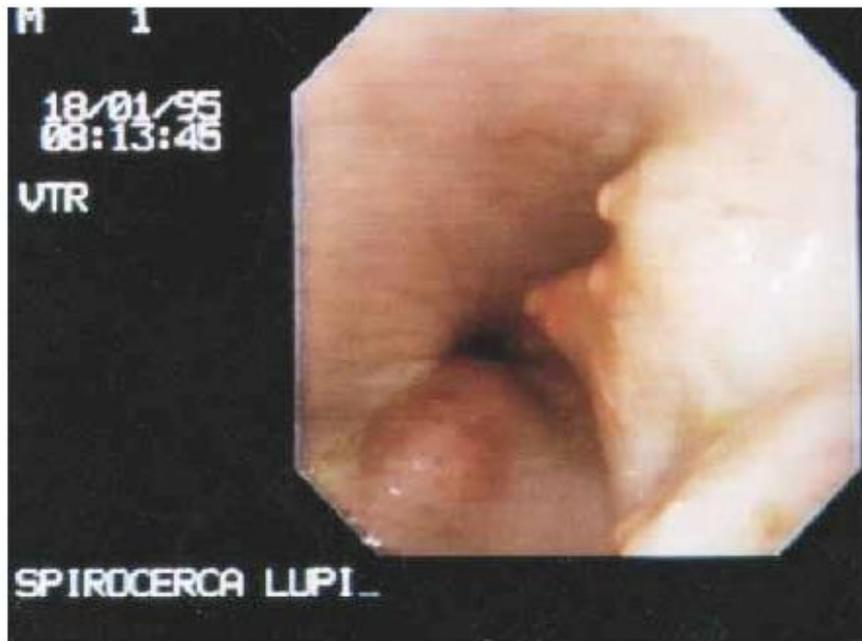
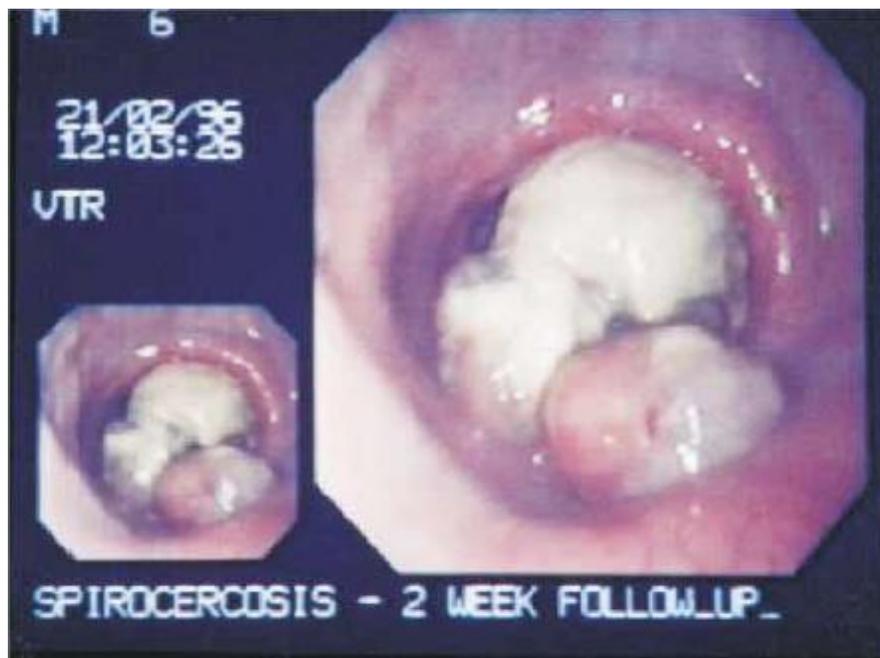


Figure 20 : Aspect endoscopique classique des nodules associés à *S. lupi*  
(Okanishi et al. 2013)



*Figure 21: Aspect endoscopique de nodules avec des protubérances de type "nipple-like"*  
 (Berry 2000)

Des stries de la muqueuse œsophagienne sans granulome saillant sont possibles. La répétition d'une endoscopie non concluante après plusieurs semaines peut être bénéfique dans certains cas (Mazaki-Tovi et al. 2002). Plus tardivement, les nodules peuvent grossir et devenir irréguliers, lobulés, fréquemment pédiculés, prenant l'allure de chou-fleur (cauliflower-like masses [sic]) (figure 22). Ces masses sont souvent nécrotiques et peuvent être ulcérées, inflammatoires et friables, saignant facilement si traumatisées par l'endoscope.



*Figure 22 : Aspect endoscopique de nodules tardifs de type « cauliflower-like »*  
 (Berry 2000)

Dans la littérature, la sensibilité de l'œsophagoscopie pour la détection des lésions œsophagiennes varie entre 87,1% (Aroch et al. 2015) et 100% (Reche-Emonot et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002). Mazaki-Tovi et al. (2002) ont montré une sensibilité de l'endoscopie de 100% par rapport à une sensibilité de 80% de la flottaison fécale et une sensibilité de 53% des radiographies dans le diagnostic d'une spirocercose. L'endoscopie est plus sensible que la radiographie notamment dans les cas où seulement des petits nodules sont présents dans l'œsophage ; par exemple lorsqu'on a des signes de spondylite sans masse œsophagienne radiographiquement visible (Dvir et al. 2001).

L'endoscopie peut mettre en évidence d'autres lésions de l'œsophage comme par exemple une œsophagite (Berry 2000). Comme il peut y avoir des granulomes gastriques (cf tableau V sur les migrations aberrantes), la gastroscopie devrait suivre l'œsophagoscopie, en particulier en l'absence de lésions œsophagiennes.

L'endoscopie a cependant aussi ses inconvénients car elle ne fournit aucune information sur la présence d'autres complications thoraciques. De plus, l'équipement est spécialisé et coûteux. Alors que la radiographie ne nécessite souvent qu'une contention ou une sédation, l'endoscopie nécessite toujours une anesthésie générale de l'animal. L'anesthésie peut être coûteuse, longue et parfois risquée voire mortelle pour l'animal infecté, comme le montre un cas de rupture aortique aiguë chez un chien atteint de spirocercose à la suite d'une administration de médétomidine. (Joubert et al., 2005). Par ailleurs, pour de grandes masses emplissant toute la lumière de l'œsophage, l'endoscopie ne fournit pas toujours les informations nécessaires pour la prise de décision chirurgicale telles que l'étendue et le type d'attachement à la paroi, ou si le sphincter œsophagien caudal est impliqué (Dvir et al. 2001). Certaines masses sont extra-luminales (intra-pariétales voir même médiastinales) et la seule anomalie visualisable dans ces cas est une réduction de la lumière œsophagienne.

## 5.2. Biopsies per-endoscopiques

Chez les chiens atteints de granulomes avancés, l'aspect endoscopique peut imiter une tumeur et, connaissant la capacité des nodules de *S. lupi* à subir une transformation néoplasique, une biopsie suivie d'un examen histopathologique est généralement effectuée (Berry 2000).

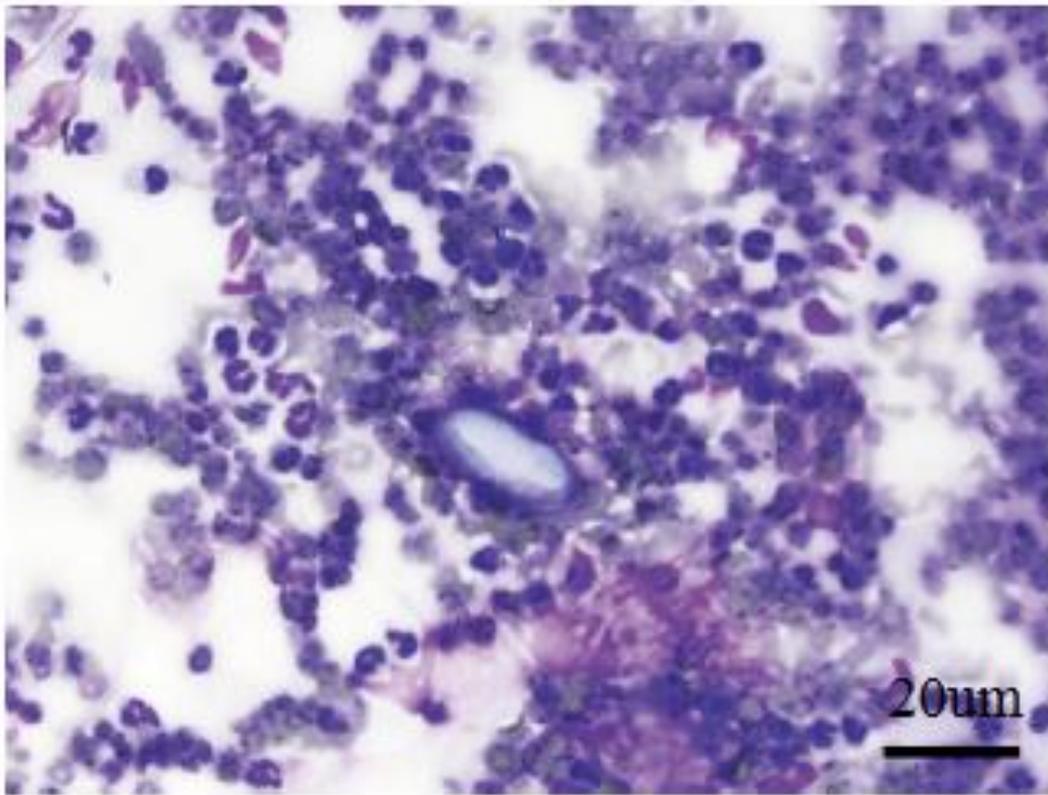
Cependant, les résultats de biopsie sont parfois décevants (Van der Merwe et al. 2008). La biopsie est généralement limitée à la muqueuse et souvent non représentative de la lésion sous-jacente. Dans les nodules précoces, l'épithélium pavimenteux stratifié intact de la muqueuse œsophagienne est résistant à la biopsie. Dans les plus grandes lésions de type « chou-fleur », où il y a possibilité de transformation néoplasique, la biopsie ne comprend souvent pas de tissu diagnostique.

Dvir et al. (2001) ont montré que sur 13 biopsies endoscopiques, huit ne montraient que du tissu nécrotique à l'histopathologie, alors que sur des autopsies ultérieures, deux masses se sont révélées être des ostéosarcomes, soit un taux d'erreur de 38%. Des biopsies successives à partir du même site sont recommandées pour obtenir des tissus plus profonds afin de maximiser la précision du diagnostic (Berry 2000, Mazaki-Tovi et al. 2002, Ranen et al. 2004b).

### 5.3. Aspiration à l'aiguille fine

L'identification cytologique d'œufs de *S. lupi* par aspiration à l'aiguille fine per-endoscopique directement dans le nodule œsophagien pourrait fournir une méthode alternative de diagnostic de confirmation de spirocerose lorsque la flottaison fécale est non diagnostique (De Lorenzi et Furlanello 2010). Les œufs dans les échantillons fécaux sont constamment embryonnés, alors que sur les lames issues des cytoponctions colorées au May-Grunwald-Giemsa, la morphologie est variable, reflétant probablement les différents stades de maturité ; des artefacts de séchage ou de coloration sont aussi possibles. Outre les œufs de *S. lupi* dispersés sur les lames, celles-ci mettaient en évidence de nombreux neutrophiles et macrophages, et de petites quantités de mucus, en faveur d'une inflammation pyogranulomateuse associées à l'infestation par *S. lupi* (figure 23). Ces résultats sont contradictoires par rapport à l'histopathologie où l'infiltrat prédominant est plutôt de nature lymphoplasmocytaire et que l'inflammation n'est donc normalement pas de type granulomateuse pour la spirocerose (Dvir et al. 2010b).

L'intérêt des aspirations à l'aiguille fine pour la distinction entre des nodules œsophagiens bénins et malins reste encore à évaluer.



*Figure 23 : Identification d'un œuf de S. lupi obtenu par aspiration à l'aiguille fine per-endoscopique d'un nodule œsophagien, coloration de May-Grünwald Giemsa*

*(De Lorenzi et Furlanello 2010)*

## 6. Sérologie

La sérologie pourrait être intéressante pour la détection des infestations, notamment précoces. Coskun (1995) a rapporté des résultats préliminaires d'un test d'immunofluorescence (utilisant la région médiane du ver mâle comme source d'antigène) qui a montré une sensibilité de 100% et une spécificité de 80% pour l'infestation par *S. lupi* à un titre de 1:640. Cependant, rien de plus n'a été publié sur ce sujet depuis et ce test n'a pas été développé commercialement.

Basé sur des études phylogénétiques moléculaires du gène mitochondrial *cox1* de divers nématodes spiruridés, *D. immitis* et *S. lupi* sont apparentés génétiquement et ont 91% d'homologie (Traversa et al., 2007). Une étude a démontré qu'il existait une réactivité sérologique croisée entre ces deux espèces de nématode chez le chien, en utilisant des immunodosages commerciaux (Aroch et al. 2015a). Les répartitions géographiques de *S. lupi* et de *D. immitis* se chevauchent dans certaines régions, notamment en Europe du Sud, en Turquie, en Inde, dans le sud des États-Unis, en Amérique centrale et en Amérique du Sud et dans certains pays africains. La réactivité sérologique croisée entre les antigènes de *S. lupi* et de *D. immitis* ajoute donc un défi dans le diagnostic correct de la spirocerose. Des recherches plus poussées sont nécessaires pour développer des immunodosages sensibles et spécifiques des anticorps anti *S. lupi* afin de promouvoir le dépistage périodique systématique des infestations de ces chiens.

## 7. Biologie clinique

Les anomalies hématologiques et biochimiques observées dans la spirocerose canine ne sont généralement pas spécifiques.

### 7.1. Anomalies hématologiques

L'anomalie hématologique la plus courante est une anémie, présente dans environ 50% des cas. Elle est discrète à modérée, normocytaire, normochrome, non régénérative (Mazaki-Tovi et al. 2002, Mylonakis et al. 2006). Dans quelques cas, elle est microcytaire et attribuée à une perte de sang chronique d'un nodule ulcéré (Mazaki-Tovi et al. 2002, Ranen et al. 2004a). L'hypochromie (MCHC <33 g / dL) est associée à une diminution du temps de survie (Pazzi et al. 2018).

Une leucocytose neutrophilique et une monocytose sont fréquemment présentes alors que l'éosinophilie est relativement rare (Mazaki-Tovi et al. 2002, Mylonakis et al. 2006). Une éosinophilie transitoire précoce survient chez des chiens infectés expérimentalement, mais elle est absente dans les cas avancés (Aroch et al. 2011). La nature transitoire de cette éosinophilie, ainsi que le fait qu'elle était seulement discrète à modérée, et que les chiens ne présentaient pas d'anomalies cliniques lorsque l'éosinophilie était présente, rend cette découverte inutile à des fins diagnostiques en milieu clinique. L'absence d'éosinophilie dans les stades les plus avancés de cette maladie expérimentale et l'absence d'association avec le nombre d'œufs de *S. lupi*

excrétés dans les fèces ou le moment de la formation des nodules œsophagiens étaient également des observations antérieures dans des études rétrospectives de spirocercose naturelle. Cela suggère que le nématode échappe longtemps au système immunitaire du chien.

Les animaux souffrant d'une maladie avancée sont plus susceptibles de présenter une leucocytose (Mazaki-Tovi et al. 2002, Ranen et al. 2004a). Dans une étude, il n'y avait pas de corrélation entre les taux de leucocytes et la présence de complications inflammatoires associées à la spirocercose (par exemple, pneumonie ou spondylite). Les auteurs ont donc conclu que la réponse inflammatoire observée résultait du nodule œsophagien lui-même (Mazaki tovi et al., 2002). D'autres résultats ne supportent pas cette hypothèse (Aroch et al. 2011). Par exemple, dans un cas de thromboembolie, la neutrophilie peut s'expliquer par la libération de médiateurs inflammatoires provenant de la nécrose ischémique des membres postérieurs (Gal et al. 2005). Il est également probable que d'autres maladies infectieuses concomitantes (par exemple leishmaniose, dirofilariose, l'ehrlichiose monocyttaire) affectent le leucogramme.

## 7.2. Hypercoagulabilité

Un groupe de recherche a récemment publié une étude sur les altérations hémostatiques et inflammatoires lors de spirocercose. Ils ont découvert que 97% des chiens infectés présentait un état hypercoagulable d'après les résultats de la thromboélastographie (TEG) (Pazzi 2012, Pazzi et al. 2014). Le degré d'hypercoagulabilité présentait une forte corrélation positive avec les marqueurs d'inflammation aigüe (fibrinogène et protéine C-réactive). L'hypercoagulabilité retrouvée dans la spirocercose canine semble également plus sévère lors de transformation néoplasique du nodule œsophagien.

## 7.3. Anomalies biochimiques

### 7.3.1. Créatinine kinase

Il n'y a pas de vraiment de changements biochimiques typiques chez les chiens présentant une maladie précoce autre qu'une créatinine kinase légèrement élevée chez 54% des chiens. Cette élévation peut résulter des dommages musculaires directs causés par les larves migratrices et les vers adultes, ou d'une lésion indirecte induite par des médiateurs inflammatoires (Mazaki-Tovi et al. 2002, Ranen et al. 2004b). Brodey et al. (1977) n'ont rapporté aucune différence hématologique ou biochimique entre des chiens indigènes au Kenya avec ou sans spirocercose.

### 7.3.2. Protéines et phosphatases alcalines

Dans une autre étude rétrospective, une hyperprotéïnémie (33% des cas) et des phosphatases alkanines (PAL) élevées (23% des cas) étaient présentes chez 56 chiens infectés par *S. lupi* (Mylonakis et al. 2006). Des résultats plus récents suggèrent que les anomalies biochimiques

sont la plupart du temps absentes ou minimales dans les premiers stades de spirocerose (Aroch et al. 2011). Aucun changement dans le temps n'a non plus été observé pour la concentration totale en protéines et globulines dans cette étude, contrairement aux résultats mentionnés ci-dessus (Mylonakis et al. 2006). Les différences entre ces résultats normaux et les anomalies biochimiques observées dans des études rétrospectives antérieures sur la spirocerose naturelle sont probablement dues au fait que dans ces dernières, les chiens étaient malades et présentaient le plus souvent une maladie avancée. Le même groupe de chercheurs a pourtant soulevé un peu plus tard que la seule différence significative pouvait être une concentration moyenne en protéines totales et en globulines plus élevée (Aroch et al. 2015), reflétant probablement l'inflammation se produisant couramment dans les spirocerose bénignes et malignes, comme le démontrent les changements des protéines de la phase aiguë (Nivy et al. 2014).

Les anomalies biochimiques les plus fréquentes chez tous les chiens avec sarcomes correspondent à une hypoprotéïnémie, une hypoalbuminémie et une hyperglobulinémie (Pazzi et al. 2018). Une fois la transformation néoplasique survenue, une augmentation des PAL, de la créatine kinase, de l'amylase et de la lactate déshydrogénase est observée (Ranen et al. 2004b, Ranen et al. 2008).

### 7.3.3. Protéines de la phase aiguë de l'inflammation

Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (PPA) sont des marqueurs diagnostiques et pronostiques utiles, bien que non spécifiques, pour suivre la progression et la réponse au traitement dans diverses maladies canines. Les principales PPA positives chez les chiens comprennent la protéine C-réactive (CRP), l'amyloïde A sérique (SAA) et l'haptoglobine (Hp), tandis que l'albumine est une PPA négative.

Des anomalies des concentrations sanguines des PPA ont été couramment observées chez des chiens atteints de spirocerose œsophagienne ; la CRP et l'Hp sériques augmentent notamment (Mukorera et al., 2011b, Mylonakis et al., 2012, Pazzi et al., 2014). Dans une étude, au moins une anomalie a été notée chez 85% des chiens, ce qui suggère que la spirocerose avancée est caractérisée par une inflammation importante (Nivy et al. 2014). Cependant, contrairement à Mylonakis et al. (2012), des anomalies significatives pour l'albumine sérique et la SAA ont également été notées dans la présente étude (Nivy et al. 2014). Le nombre plus élevé de chiens dans leur étude (78 chiens vs 19 chiens) peut en partie expliquer cette différence.

Aucune association n'a toutefois pu être trouvée entre les concentrations sanguines de Hp, de CRP ou d'albumine et la sévérité des lésions œsophagiennes (Mylonakis et al. 2012). Ces résultats, pris avec ceux de Mukorera et al. (2011b), peuvent suggérer que dans la spirocerose les mesures des PPA ont une valeur limitée pour évaluer la gravité de la maladie œsophagienne (pour le nombre ou pour l'évolution des nodules). Quoiqu'il en soit, le nombre de nodules œsophagiens avant traitement pourrait ne pas avoir de signification pronostique, comme dans une étude récente sur 20 chiens (Lobetti 2012), où la réponse au traitement par doramectine n'était pas associée au nombre de nodules bénins visualisé endoscopiquement avant mise en place du traitement.

#### 7.4. Analyses du liquide céphalo-rachidien

Dans les infections neuroparasitaires humaines, l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) est un outil diagnostique important. Sachant que *S. lupi* est capable de migration aberrante intramédullaire, il peut être intéressant de faire une analyse de ce LCR dans certains cas de spirocercose.

Les études dans lesquelles une analyse de LCR a été effectuée rapportent une pleiocytose mixte neutrophilique, éosinophilique et monocyttaire, ainsi qu'une augmentation de la concentration en protéines et la présence d'hématies, signes d'inflammation et d'hémorragies locales (Tudury et al. 1995, Dvir et al. 2001, Du Plessis et al. 2007, Chai et al. 2008, Chai et al. 2018, Klainbart et al. 2018). L'augmentation de la concentration en protéines n'est pas confirmée par tous les auteurs (Chai et al. 2008). Il est possible de retrouver des macrophages activés contenant de la myéline possiblement phagocytée ; ce qui suggèrerait la présence de lésions neuronales parenchymateuses sévères, avec myélomalacie, nécrose et inflammation (Klainbart et al. 2018). Enfin, il est même parfois possible de retrouver des œufs du parasite dans le LCR, ce qui permet de confirmer le diagnostic de spirocercose intramédullaire (Klainbart et al. 2018). La migration aberrante est le plus souvent diagnostiquée sur la base des anomalies neurologiques et à l'aide d'outil d'imagerie. Toutefois, un tel diagnostic ante-mortem de spirocercose aberrante basé sur analyse de LCR suggère qu'il serait intéressant d'évaluer le LCR chez tout cas suspect de spirocercose spinale.

#### 8. Diagnostic nécropsique

On retrouve les lésions évoquées précédemment. La spirocercose est souvent une découverte d'autopsie (Chikweto et al. 2012). Il est possible de mettre en évidence et d'identifier les parasites au sein des lésions macroscopiquement ou par diagnostic histopathologique (Dvir et al. 2011, Gianelli et al. 2014, Chai et al. 2018).

## D. Traitement

Un diagnostic précoce est essentiel car il a été démontré qu'un traitement anthelminthique précoce des chiens infectés peut conduire à la résolution des nodules œsophagiens, empêchant ainsi leur transformation en tumeur (Berry 2000, Lavy et al. 2003). Le traitement sera plus efficace, et donc le pronostic meilleur, si la maladie est diagnostiquée assez tôt et s'il n'y a pas de complications.

### 1. Traitement spécifique

Les mesures thérapeutiques peuvent aussi avoir pour but d'empêcher la migration et l'établissement des L3 et leurs éventuelles migrations erratiques et/ou d'empêcher l'établissement d'adultes dans l'œsophage.

#### 1.1. Lactones macrocycliques

##### 1.1.1. Avermectines

Les avermectines (doramectine et ivermectine) sont restées pendant un moment les principaux anthelminthiques utilisés pour le traitement de la spirocercose bien que leur usage soit hors A.M.M. Leur efficacité pour traiter cette parasitose a été démontrée au début des années 2000.

##### a) Doramectine

###### ⇒ Voie sous-cutanée

La doramectine a montré des résultats thérapeutiques positifs à la fois dans des cas d'infestations naturelles et expérimentales. Berry (2000) a démontré qu'à la dose de 200µg/kg en sous-cutané, avec 3 traitements consécutifs à intervalles de 14 jours, la doramectine est efficace pour éliminer les lésions œsophagiennes causées par les stades adultes de *S.lupi* chez des chiens infectés naturellement. Tous les chiens de cette étude ont été indemnes de la maladie pendant des périodes allant de 3 à 4 ans. Ce dosage a été utilisé avec succès dans quelques autres études (Dvir et al. 2001, Joubert et al. 2005).

Lavy et al. (2002) en utilisant un schéma posologique expérimental de 400µg/kg de doramectine en sous-cutané, 6 fois à 14 jours d'intervalle puis mensuellement jusqu'à résolution du ou des nodule(s) parasite(s), ont montré que la doramectine est efficace pour stopper la production et/ou l'excrétion des œufs (objectif dans les fèces dès 3 à 10 jours après le premier traitement) et induire la régression des nodules œsophagiens. La diminution en pourcentage du nombre d'œufs était de 99,3% au 10<sup>ème</sup> jour après le début du traitement. L'étude a été poursuivie jusqu'au 544<sup>ème</sup> jour après le traitement initial. Les nodules œsophagiens ont complètement disparu chez six des sept chiens entre le 35<sup>ème</sup> et le 544<sup>ème</sup> jour après instauration du traitement.

Avner et Herrtage (2013) ont utilisé la même dose, à 2 semaines d'intervalle, mais pendant 6 mois. La doramectine à la dose de 200-400 µg/kg a aussi été utilisée dans une autre étude, toutes les 2-4 semaines, mais sans précision sur la durée totale du traitement (Mazaki-Tovi et al. 2002).

Lavy et al. (2002) ont choisi la doramectine en raison de son caractère lipophile et de sa demi-vie qu'ils considèrent relativement longue pour une avermectine, avec une activité persistante minimale rapportée de 14 jours. Pourtant, une étude plus récente a montré que, bien qu'hautement lipophile, la doramectine a une demi-vie relativement courte de  $3,09 \pm 0,99$  jours, avec une persistance intra-tissulaire moyenne d'environ 5 jours (Gokbulut et al. 2006)

Un dosage supérieur à  $200\mu\text{g}/\text{kg}$  peut être efficace dès le traitement initial et sans risque, car Berry (2000) cite que la doramectine à  $1\text{mg}/\text{kg}$  a déjà été administrée à des chiennes gravides sans toxicité apparente. Une posologie de  $500\mu\text{g}/\text{kg}$  en sous-cutané toutes les 2 semaines pendant 12 semaines a été suggérée dans une étude (Kiberger et Zandelli 2007).

Aux doses utilisées, aucun effet secondaire n'a été observé mais les propriétaires doivent être tenus informés des risques liés à l'utilisation hors A.M.M. Il est prudent de tester pour la mutation du gène MDR1 ou d'éviter l'utilisation de la doramectine chez les Collies et les races apparentées.

#### ⇒ Voie orale

Des études pharmacocinétiques chez le chien ont montré une bonne absorption de la doramectine après administration orale mais une demi-vie aussi courte que par voie sous-cutanée ( $3,75 \pm 0,89$  jours et persistance tissulaire de 5 jours) (Gokbulut et al. 2006). Ces résultats sont intéressants car la voie orale est une voie plus pratique pour les propriétaires et qui favorise leur compliance. Cela suggère tout de même qu'une administration tous les 3-4 jours serait requise pour fournir l'exposition prolongée nécessaire pour tuer les spirocerques, plutôt que les 14 jours précédemment rapportés.

Une étude a montré que l'utilisation de doramectine par voie orale tous les jours, à la dose de  $500\mu\text{g}/\text{kg}$ , au minimum pendant 42 jours, est sûre et efficace pour traiter les lésions œsophagiennes de spirocerose (Lobetti 2012). Les 20 chiens traités ont montré une résolution rapide des signes cliniques après début du traitement ; 65% avaient une résolution complète des nodules après 42 jours ; 25% après 84 jours ; et 10% après 126 jours de traitement.

S'il n'y a pas d'amélioration après 6 semaines de traitement par voie sous-cutanée, la voie orale peut être utilisée à  $500\mu\text{g}/\text{kg}$  par jour pendant 6 nouvelles semaines (Berry 2000, Dvir et al. 2001).

Lobetti (2012) souligne une éventuelle sensibilité raciale face au traitement à la doramectine chez le berger allemand (race très souvent retrouvée dans les cas de spirocerose). Il pense que le berger allemand pourrait métaboliser la doramectine d'une manière différente, l'absorber de manière moins efficace, ou qu'un traitement plus long pourrait être nécessaire dans cette race.

## b) Ivermectine

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ivermectine chez le chien ont aussi été évaluées (Gokbulut et al. 2006) et sont similaires à celles de la doramectine. Chez le chien, les symptômes de toxicité apparaissent rarement après dose unique de 2mg/kg ou moins. La mort survient à des doses supérieures à 40mg/kg. Une sensibilité individuelle à l'ivermectine peut survenir et les mêmes précautions que pour la doramectine doivent être prises avec l'utilisation hors A.M.M., notamment chez les colleys et apparentés.

Reche-Emonot et al. (2001) ont obtenu un taux de guérison de 81,6% avec une association d'ivermectine à haute dose (1000µg/kg) et de nitroxylin (10mg/kg) par injection sous-cutanée, toutes les semaines pendant 4 fois. Mazaki-Tovi et al. (2002) ont essayé de multiples injections sous-cutanées, à la dose de 200-400µg/kg toutes les 2 semaines. Lefkatidis (2002) suggère une dose de 300µg/kg, 1 fois par semaine pendant 3 mois, puis 1 fois par mois, avec une absence d'excrétion fécale au bout du 2ème mois.

L'association ivermectine et prednisolone peut aussi être considérée (Mylonakis et al. 2004, Sheta et al. 2014). L'ivermectine à 600µg/kg SC, 2 fois à 14 jours d'intervalle, combinée à de la prednisolone orale (0,5 mg/kg) 2 fois par jour pendant 2 semaines puis une fois par jour pendant une semaine, permet d'obtenir des résultats négatifs sur les tests fécaux jusqu'à deux mois après le dernier traitement et une résolution des nodules œsophagiens. L'addition de prednisolone dans le traitement peut contribuer à une régression plus rapide des nodules grâce à ses propriétés anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ce traitement s'est révélé facile d'utilisation, efficace et sans effets secondaires apparents (Mylonakis et al. 2004).

### 1.1.2. Milbémycines

A cause d'une utilisation massive des avermectines, il est possible que ce traitement décroisse en efficacité à cause de l'éventuelle émergence de résistances. L'usage des milbémycines peut être une autre option thérapeutique.

#### a) Milbémycine oxime

Chez les races sensibles aux avermectines, la milbémycine oxime peut être utilisée. Dans une étude de Kelly et al. (2008), un traitement avec cette molécule (Interceptor®) sur six chiens atteints de spirocerose œsophagienne, à la dose prophylactique recommandée pour la prévention de la dirofilariose (11,5mg pour des chiens pesant entre 26 et 50 livres soit 12-25kg environ), à J0, J7 et J28 puis mensuellement, a permis l'arrêt de l'excrétion fécale après 3 à 44 jours de traitement et a aidé à la régression des nodules en 95 à 186 jours. Les signes radiographiques ont disparu en 85 à 127 jours pour 5 des 6 chiens.

Son efficacité a été rapportée dans un cas plus récent de nodule œsophagien associé à *S. lupi* traité avec succès (Okanishi et al. 2013).

La milbémycine oxime, administrée à des intervalles répétés de 2 ou 4 semaines, a aussi montré son efficacité contre les pré-adultes de *S. lupi* en empêchant leur développement et donc l'encapsulation dans l'œsophage (Kok et al. 2011). Les auteurs soulignent que, puisque la molécule a un délai de persistance approximatif de 5-6 jours dans l'organisme, ces résultats indiquent qu'elle est efficace contre les stades L3 du parasite.

Une étude a confirmé l'efficacité thérapeutique de la milbémycine oxime (en association avec de l'afoxolaner dans la spécialité commerciale NexGard Spectra®, Merial) administrée en 6 traitements mensuels consécutifs. La molécule s'est révélée à 100% efficace pour réduire l'excrétion fécale d'œufs de *S. lupi*. Cependant, elle ne permet pas de réduire les éventuelles lésions aortiques si elle est administrée après que les larves aient complété leur migration (Kok et al. 2011, Beugnet et al. 2016).

Bien qu'elle semble avoir la même efficacité que les autres lactones macrocycliques, la milbémycine oxime a des avantages pratiques considérables : elle possède une A.M.M pour les chiens, elle est prête à l'emploi sous forme de comprimés oraux appétants donc facile d'utilisation, peu chère et réduit le nombre de visites chez le vétérinaire nécessaires contrairement aux injections de doramectine et d'ivermectine (Kelly et al. 2008).

#### b) Moxidectine

Austin et al. (2013) ont démontré l'efficacité d'une formulation spot-on à base d'imidacloprid 10% et moxidectine 2.5% (Advocate®, Advantage® Multi, Bayer) ; ils ont obtenu une résolution quasi-complète des nodules œsophagiens après 19 semaines de traitement hebdomadaire (chaque pipette est dosée pour que l'animal reçoive environ 2.5mg/kg de moxidectine). Ils considèrent le taux d'efficacité du traitement égal à 98.5%. Les chiens étaient traités environ 6 mois après confirmation endoscopique de spirocercose. L'efficacité thérapeutique du traitement a également été mise en évidence par le nombre d'œufs qui a diminué graduellement dans les fèces. Ils n'ont trouvé aucun effet secondaire. Il convient de préciser qu'aucun des chiens utilisés dans cette étude n'appartenait à la race colley ou à des races apparentées connues pour leur prédisposition à la mutation du gène MDR I et donc à la toxicité neurologique des lactones macrocycliques.

En juillet 2012, l'imidaclopride 10%/ moxidectine 2,5% (Advocate®, Bayer) a été officiellement approuvé en Afrique du Sud pour la prévention et le traitement des infestations à *S. lupi* sur la base des résultats de cette étude. En France, la présentation possède une A.M.M. pour la prévention de la spirocercose.

Les résultats d'une autre étude ont confirmé que l'application topique hebdomadaire d'Advocate® (moxidectine 2,5-6,25mg/kg) pendant 12 semaines était efficace pour le traitement de spirocercose œsophagienne (Segev et al. 2018).

L'administration topique régulière d'Advocate® est plus facile pour les propriétaires d'animaux de compagnie que les injections hebdomadaires de doramectine ou d'ivermectine, ou leur administration quotidienne prolongée par voie orale, ce qui améliorera potentiellement leur compliance. En outre, la moxidectine a été approuvée pour les chiens, tandis que l'utilisation de l'ivermectine et de la doramectine pour la spirocercose chez les chiens est hors AMM.

Cependant, il a été montré que la moxidectine est moins efficace que la doramectine dans l'élimination des signes cliniques associés aux nodules œsophagiens aux doses et aux durées utilisées (Segev et al. 2018). Des doses plus élevées ou une durée de traitement plus longue pourraient être envisagées pour obtenir une réponse plus rapide et/ou plus complète. Les auteurs conseillent de privilégier la doramectine à la moxidectine si une réponse clinique rapide est souhaitée. Le traitement topique hebdomadaire à la moxidectine doit donc être considéré comme un traitement alternatif de la doramectine chez les chiens atteints de spirocercose œsophagienne bénigne, en particulier si les signes cliniques au moment du diagnostic ne sont pas graves, et en cas de sensibilité aux avermectines.

Quelle que soit la molécule choisie, la régression des granulomes doit être suivie par des examens endoscopiques répétés et la thérapie doit se poursuivre jusqu'à ce que les granulomes ne puissent plus être visualisés. Une chirurgie n'est généralement pas indiquée lors de nodule(s) bénin(s), le traitement médical permettant une régression des lésions (Van Der Merwe et al. 2008). Une prise en charge chirurgicale est par contre généralement justifiée lorsqu'un sarcome à *S. lupi* est suspecté ou diagnostiqué (cf partie IV, paragraphe D). Comme attendu, les lésions aortiques sont irréversibles une fois installées et aucun traitement tardif ne permet leur résolution (Kok et al. 2011, Beugnet et al. 2016, Austin et al. 2013). Même lorsque les chiens se rétablissent d'une spirocercose œsophagienne, ils restent à risque en raison des dommages irréversibles de l'aorte. Une mort subite peut donc toujours se produire en cas de rupture. Cela souligne l'importance d'une prévention de l'infestation, afin d'éviter ces dommages importants de l'aorte au cours du développement du parasite.

## 1.2. Autres molécules déjà testées

De nombreuses médications ont fait l'objet d'essais cliniques plus ou moins concluants avant la découverte des lactones macrocycliques.

### 1.2.1. Disophénol

Cette molécule n'est plus disponible. Le disophénol (ou DNP, Disophenol®) était efficace sur les vers adultes dans des nodules à une dose de 7,7mg/kg par voie sous-cutanée. Le traitement était à répéter après 7 jours pour optimiser le traitement ou si une faible réponse clinique avait été notée. Les œufs pouvaient encore être détectés par examen coproscopique jusqu'à deux semaines après l'instauration du traitement par l'adulticide. Le médicament était bien toléré mais n'était cependant pas efficace contre les juvéniles et avait une marge de sécurité étroite (Seneviratna et al. 1966).

### 1.2.2. Lévamisole

Le produit est présenté sous forme de soluté injectable par voie sous cutanée à concentration variable :

- solution à 0,7 % = Némisol®
- solution à 7,5 % = Némicide®

Cette molécule est présentée ici pour information mais non intéressante car les résultats ne sont pas concluants. Ce traitement a d'abord été testé à Bobo Dioulasso, au Burkina-Fasso (Tiam 1976), à la dose thérapeutique recommandée de 1mL/10kg d'une solution à 7,5% ou 1mL/kg pour une solution de 0,7% soit 7,5mg/kg. A des doses supérieures, des phénomènes de toxicité ont été constatés. Un autre essai de traitement avec le lévamisole a été publié, sans succès (Gianelli et al. 2014). Le chien était traité par voie orale à la dose de 0,4mg/kg, 3 jours tous les 15 jours ; les échantillons fécaux sont restés positifs jusqu'à 4 semaines après le traitement.

### 1.2.3. Autres anthelminthiques hors AMM anciennement utilisés

Pour information, peuvent être cités :

- le Didakène® (ancien antiparasitaire à base de tétrachloréthylène)
- le Notezine® (diéthylcarbamazine)
- le Dovenix® (nitroxinil)

Tous ces produits n'ont donné aucun vrai résultat intéressant pour la prise en charge de la spirocerose (Tiam 1976).

La diéthylcarbamazine, un dérivé de la pipérazine, a été le premier anthelminthique utilisé dans les années 1950 pour le traitement de la spirocerose et s'est avéré efficace pour atténuer les

signes cliniques typiques de vomissements et de régurgitations chez les animaux présentant des nodules œsophagiens et améliorer l'état de santé général de l'animal (Van der Merwe et al. 2008). A la dose de 20 à 500mg/kg, par voie orale, ce médicament était définitivement bénéfique sur le plan clinique, mais il supprimait l'excrétion d'œufs sans vraiment affecter les vers adultes (Seneviratna et al. 1966). Les essais ont donc été abandonnés.

Le nitroxinil (Dovenix®) sous-cutané avait apparemment montré des résultats intéressants mais les essais cliniques n'ont pas été poursuivis (Tiam 1976). Un mélange de nitroxynil à la dose de 10mg/kg et d'ivermectine 1mg/kg, renouvelé 4 fois à 1 semaine d'intervalle, s'est révélé efficace chez 81,6% des chiens dans une étude sur l'île de La Réunion (Reche-Emonot et al. 2001).

### 1.3. Ablation chimique échoguidée

L'ablation chimique par injection d'éthanol à 96% guidée par endoscopie a été tentée dans une étude (Mylonakis et al. 2004) car l'injection percutanée d'éthanol a déjà permis le traitement de nodules thyroïdiens hyperplasiques chez les chats et des adénomes parathyroïdiens chez les chiens associés respectivement à l'hyperthyroïdie et à l'hyperparathyroïdie. Cependant, dans le cas de la spirocercose, cette technique invasive n'a pas montré une très grande efficacité comparée à un traitement médical (échec et/ou régénération du nodule), sans compter les complications possibles (inconstance dans la pénétration des nodules ce qui peut représenter un risque d'œsophagite chimique et de perforation de la paroi œsophagienne, risques liés à l'anesthésie générale), le matériel et le temps nécessaires à sa réalisation et son coût plus élevé. La seule justification de son utilisation selon les auteurs (Mylonakis et al. 2004) serait en cas de transformation néoplasique des nodules en sarcomes, en faisant le parallèle avec le succès du traitement chimique des affections hyperplasiques ou néoplasiques des glandes thyroïdiennes et parathyroïdes chez les carnivores domestiques. Un autre intérêt à son utilisation pourrait être en cas de sensibilité de certaines races canines aux avermectines.

## 2. Traitement de soutien

Le traitement de l'agent pathogène primaire par des endectocides a indubitablement une certaine valeur chez les chiens atteints de spirocercose mais il ne faut pas oublier les signes cliniques engendrés. Le traitement de soutien vise à atténuer les symptômes digestifs et vasculo-respiratoires associés à la spirocercose :

- La prise d'aliments peut être tentée en position debout en cas de régurgitation due au mégaoesophage. Servir des aliments liquides ou mixés avec de l'eau pourrait être utile. L'installation temporaire d'un tube de gastrostomie peut être nécessaire dans certains cas (Shipov et al. 2015, Pazzi et al. 2018).
- Des pansements gastriques peuvent également être intéressants s'il y a des signes de gastrite.

- Le traitement des chiens atteints de spirocercose présentant une sialorrhée sévère et une odyndophagie peut inclure du phénobarbital pour aider à leur prise en charge (Van der Merwe et al. 2012). La dose initiale de phénobarbital utilisée était d'environ 2mg/kg deux fois par jour par voie orale, avec une durée de traitement de 2 à 6 semaines. Une diminution marquée des signes cliniques a généralement été observée dans les 48 heures suivant le début du traitement (Van der Merwe et al. 2012, Yogeshpriya et al. 2016). Les glandes salivaires ont diminué de taille et sont devenues non douloureuses à la palpation en environ 2 à 4 semaines.
- Un traitement préventif antithrombotique peut être envisagé chez les chiens présentant un anévrisme aortique associé à la spirocercose (Gal et al. 2005) ; de l'aspirine (6mg/kg par voie orale une fois par jour pendant 2 semaines) et l'héparine de faible poids moléculaire (50UI/kg par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant 72 h) ont été utilisés pour prévenir la thrombogénèse (Kiberger et Zadelli 2007). Aucune étude n'a toutefois démontré leur efficacité dans cette indication.
- En cas de pyothorax, des antibiotiques large spectre, des drains et des lavages thoraciques doivent être envisagés. Ce traitement médical du pyothorax associé à un traitement anthelminthique spécifique s'est avéré efficace dans 4 cas (Klainbart et al., 2007).
- Lors de spirocercose médullaire, l'association de doramectine avec une antibiothérapie, de la prednisone (1mg/kg toutes les 12h pendant 5 jours, progressivement diminuée sur une semaine supplémentaire) et de la physiothérapie intensive a été utilisée avec succès dans un cas (Klainbart et al., 2018). Néanmoins, ces lésions étant de nature compressive, l'ablation chirurgicale du nématode *S. lupi* semble être le traitement de choix (Du Plessis 2007, Chai et al. 2008).

## E. Pronostic

La spirocercose est une affection grave potentiellement mortelle : le taux de mortalité peut être très élevé en cas de diagnostic tardif, de développement de complications et à cause de l'absence de traitement d'excellente efficacité. Il peut dépasser les 80% pour 42% des vétérinaires interrogés en Afrique du Sud (Lobetti 2000) ; sachant que dans cette étude 32% des vétérinaires participants n'étaient pas certains de l'issue de leur cas. Reche-Emonot et al. (2001) rapporte un taux de mortalité de 12.5%. Le pronostic est donc réservé à sombre, avec un taux de mortalité élevé si le diagnostic est tardif ou si le traitement choisi est inefficace (Lobetti 2000, Mazaki-Tovi et al. 2002). Aucun cas de guérison spontanée de spirocercose clinique n'a été rapporté dans la littérature et l'issue est habituellement la mort par pneumonie par aspiration, inanition, ou rupture aortique. Comme décrit précédemment, le nodule œsophagien typique peut se transformer en sarcome œsophagien et peut être accompagné d'ostéopathie hypertrophique secondaire et de métastases.

En raison du risque grave que représente ce nématode pour la santé des chiens de compagnie, une lutte efficace est nécessaire.

## F. Prévention

### 1. Mesures environnementales

La caractérisation du cycle de vie du nématode et de la biologie de ses hôtes intermédiaires et paraténiques a aidé à identifier des pistes de prévention. Les chiens doivent éviter les contacts avec les hôtes intermédiaires ou paraténiques (Starr 1941). Dans les zones où l'organisme est endémique, l'élimination des chiens errants, l'élimination adéquate des excréments canins et l'interdiction de nourrir les chiens avec des abats d'hôtes paraténiques peuvent éventuellement réduire le taux d'infestation parmi la population canine à risque. Cependant, puisque le spectre des hôtes intermédiaires et paraténiques est très diversifié, et en raison de leur omniprésence dans les régions endémiques, le contrôle de la maladie est difficile.

Par conséquent, le contrôle de *S. lupi* chez le chien par prophylaxie médicale semble être la seule option viable.

### 2. Prophylaxie médicale

#### 2.1. Avermectines

Bien que la doramectine se soit avérée efficace pour le traitement des chiens infectés naturellement par *S. lupi* (Berry, 2000), son utilisation en prophylaxie ne semble pas très intéressante.

Un traitement préventif de doramectine injectée par voie sous-cutanée tous les 2 mois est utilisé dans certaines régions endémiques. Ce régime a pour but de tuer les larves migrantes en développement à un stade précoce de leur cycle de vie, avant apparition de la maladie symptomatique. Cependant, dans une étude, l'administration à 400µg/kg, 30 jours avant l'exposition à des larves infectantes, pourrait avoir éliminé certaines larves et/ou arrêté le développement larvaire avant leur maturation dans l'œsophage mais n'a pas vraiment empêché l'infestation (Lavy et al. 2003). Dans une autre étude, l'administration de doramectine un mois avant infestation expérimentale des chiens n'a pas permis de prévenir le développement de la maladie. Les chiens traités présentaient toutefois une maladie moins sévère que les témoins infectés non traités, avec un retard dans la formation du granulome et une diminution de la ponte (Beneth et al. 2007). Avec des demi-vies plasmatiques de 3,3 et 3,8 jours respectivement pour l'ivermectine et la doramectine chez les chiens (Gokbulut et al. 2006), 30 jours après le traitement, leurs concentrations plasmatiques sont probablement considérablement inférieures à leur concentration préventive efficace, et il est logique que ces protocoles avec une administration unique ne préviennent pas complètement l'infestation par *S. lupi*.

Dans les régions endémiques de spirocerose en Israël, des thérapies préventives sont mises en place depuis les années 1990, utilisant la doramectine ou l'ivermectine sous-cutanée, à 200µg/kg, tous les 3 mois. Aroch et al. 2015 suggèrent que ce protocole prophylactique est insuffisant et qu'il devrait être plus intensif, probablement avec une administration tous les mois et à des doses plus élevées. La pharmacocinétique de l'ivermectine et de la doramectine par voie orale et sous-cutanée étant similaires (Gokbulut et al. 2006), ces auteurs suggèrent une

administration orale à raison de 200 à 400µg/kg tous les 30 jours, afin d'augmenter l'efficacité, l'observance et diminuer les couts. À l'exception des races sensibles, un tel traitement devrait être sûr.

## 2.2.Milbemycine oxime

Kelly et al. suggéraient déjà en 2008 un effet prophylactique de la milbémycine oxime. Une excellente efficacité contre les pré-adultes de *S. lupi* a ensuite été démontrée pour la milbémycine oxime, administrée à intervalles répétés de 2 ou 4 semaines (Kok et al., 2010). Ce protocole a empêché l'établissement et l'encapsulation de *S. lupi* dans l'œsophage des chiens infectés expérimentalement. Dans cette étude, l'efficacité de la milbémycine oxime en prophylaxie était de plus de 80% pour la réduction du nombre de nodules œsophagiens et de près de 90% pour l'abaissement de la charge de nématodes œsophagiens.

Une autre étude à évaluer l'efficacité de la milbémycine oxime en association avec l'afoxolaner (NexGard Spectra®, Merial), administré mensuellement, contre l'établissement de vers adultes dans l'œsophage après des infestations expérimentales avec des larves de *S. lupi* de troisième stade (Beugnet al., 2016). Cette étude a confirmé l'efficacité thérapeutique de la milbémycine-oxime dans la prévention de l'apparition de stades adultes dans l'œsophage, mais pas dans la prévention des dommages à l'aorte une fois la première phase de migration larvaire terminée. Des efforts doivent donc encore être faits pour établir un schéma posologique efficace qui cible les larves de *S. lupi* immatures migrant vers l'aorte.

## 2.3.Moxidectine

Une étude de terrain réalisée à l'île de la Réunion a montré qu'une formulation topique composée d'imidaclopride 10%/ moxidectine 2,5% (Advocate®) peut être utilisée avec succès et en toute sécurité pour prévenir la spirocerose canine chez les chiots (Le Sueur et al., 2010). L'administration mensuelle de cette combinaison par spot-on chez des chiots âgés initialement de 2 à 4 mois sur une période de 9 mois s'est avérée efficace (94,7% d'efficacité) et bien tolérée pour la prévention de la spirocerose canine. Dans cette étude, plus d'un tiers des chiots du groupe témoin ont été infestés avant l'âge de 14 mois, ce qui justifie l'instauration de mesures préventives dès le plus jeune âge.

Austin et al. 2013 ont ensuite confirmé ces résultats lors d'infestation expérimentale, avec une efficacité de près de 80% après une prise unique et de 100% lors d'applications répétées toutes les 2-3 semaines.

Le traitement Advocate® a donc été homologué pour la prévention de la spirocerose chez les chiens et présente l'avantage d'une formulation spot-on facilitant l'administration. Pour que le traitement soit efficace, l'animal traité ne doit pas être mouillé pendant les 24 à 48 heures avant et après l'application afin de s'assurer que l'ingrédient actif (moxidectine) puisse pénétrer à travers la peau.

Les vétérinaires doivent être conscients du risque plus élevé d'infestation par *S. lupi* chez les chiens de grande race sportive et de travail, en particulier les retrievers, lorsque les protocoles de traitement prophylactique sont sélectionnés. Certains résultats suggèrent que la fréquence d'un tel traitement pourrait être modifiée et adaptée à la saison et aux conditions spécifiques de certaines zones géographiques et microenvironnements dans lesquels le risque pourrait être plus élevé (Gottlieb et al. 2011).



## IV. Sarcomes œsophagiens associés à l'infestation par *S. lupi*

L'association entre spirocercose et sarcome a été signalée pour la première fois par Seibold et al. (1955), puis par d'autres chercheurs (Bailey 1963, Bailey 1972, Ranen et al. 2004b). Dans les régions où la spirocercose n'est pas courante, les néoplasies de l'œsophage sont extrêmement rares, elles ne représentent que 0.5% des cancers chez le chien et le sarcome œsophagien est quasi inexistant. Ainsi, la spirocercose peut être considérée comme la cause majeure des sarcomes de l'œsophage chez le chien et constitue donc un modèle naturel potentiel pour la cancérogenèse (Ribelin et Bailey 1958). En le comparant à certains critères de classification des ostéosarcomes canins appendiculaires, le sarcome induit par la spirocercose peut être considéré comme un ostéosarcome plus agressif que d'autres (Kirpensteijn et al. 2002, Dvir et al. 2010). Le fait que des nématodes puissent induire un cancer est également documenté en médecine humaine et il a été proposé que la spirocercose puisse servir de modèle pour le cancer induit par les nématodes (Melendez et Suarez-Pellin 2001).

### A. Fréquence

La transformation maligne des lésions œsophagiennes en sarcome survient chez 8 à 26% des chiens atteints de spirocercose (Ribelin et Bailey 1958, Brodey et al. 1977, Dvir et al. 2001, Ranen et al. 2004a, Van der Merwe et al. 2008, Dvir et al. 2011). Par conséquent, dans les zones endémiques de spirocercose, on suppose que les sarcomes de l'œsophage caudal sont associés à l'infestation par *S. lupi*, bien que cette association soit présumée, car les vers adultes sont le plus souvent absents (Van der Merwe et al. 2008). L'incidence des sarcomes œsophagiens dans les zones endémiques de *S. lupi*, principalement l'ostéosarcome (OS) et le fibrosarcome (FS), augmente considérablement depuis leur découverte en 1955 (Ranen et al. 2004b). Dans une étude récente (Pazzi et al. 2018), 66% des chiens ont été diagnostiqués avec un ostéosarcome. Les autres types de néoplasie comprenaient le fibrosarcome (10%), le sarcome indifférencié (10%), le sarcome anaplasique (7%), le rhabdomyosarcome (3,5%) et l'angioléiomyosarcome (3,5%). L'index mitotique a été rapporté comme faible (1-4 mitoses) pour 53% des cas, modéré (5-10 mitoses) pour 23,5% et élevé (> 10) pour 23,6%. Ni le type néoplasique ni l'index mitotique n'étaient significatifs pour la survie.

Les sarcomes sont presque exclusivement localisés à l'œsophage, avec un seul sarcome signalé sur un site aberrant (Stephens et al. 1983). Le sarcome associé à *S. lupi* est une lésion qui progresse lentement, les larves migrant pendant environ quatre mois avant la maturation et la formation du nodule bénin de l'œsophage. Il n'y a pas d'information sur le temps qu'il faut pour que le nodule progresse vers le cancer, mais c'est un processus long et, en moyenne, les chiens atteints de ce type de cancer ont tendance à avoir deux ans de plus que les cas bénins (Kiberger et al. 2015). Ces néoplasmes sont de véritables tumeurs malignes, car des métastases, sont fréquemment observées dans les poumons (Bailey 1972) mais aussi le cerveau et la moelle épinière (Pazzi et al. 2012). Ces sarcomes sont souvent mortels (Da Fonseca et al. 2012).

## B. Mécanismes pathogéniques suspectés

L'association entre l'infestation par *S. lupi* et le sarcome œsophagien est basée sur la découverte de vers de *S. lupi* et de nodules œsophagiens proches du néoplasme malin ou sur les signes pathognomoniques de spondylite ou d'anévrisme de l'aorte en conjonction avec la présence du néoplasme malin. Des études antérieures portant sur la malignité associée à la spirocercose ont émis l'hypothèse que des facteurs génétiques et environnementaux pourraient jouer un rôle dans la cancérogenèse (Bailey 1972). D'autres chercheurs ont émis l'hypothèse que le ver pourrait libérer des facteurs de croissance (Melendez et Suarez-Pellin, 2001). La pathogenèse des tumeurs induites par *S. lupi* n'a pas été totalement élucidée.

### 1. Hypothèse d'une inflammation exacerbée

Un modèle de xénogreffe murine de sarcome associé à la spirocercose a été développé (Stettner et al. 2005). Dans cette étude, trois lignées tumorales ont été établies: un fibrosarcome typique, un ostéosarcome modérément agressif et un ostéosarcome relativement non agressif. Cette diversité dans les lignées tumorales est avantageuse car leurs comportements divers imitent la situation naturelle. Cela permet la comparaison entre les différents types de tumeurs, les degrés de malignité et les taux de croissance chez les chiens.

La spirocercose est associée à une réaction inflammatoire locale (œsophagienne) modérée à sévère et systémique. La découverte que les nodules de *S. lupi* comprennent une infiltration lympho-plasmocytaire marquée (Dvir et al. 2010b) est importante car l'association entre inflammation chronique induite par l'infestation et cancer est maintenant bien décrite et considérée comme le mécanisme responsable de jusqu'à 18% des cancers (Vennervald et Polman 2009). En termes de tumeurs malignes associées au parasitisme, trois infestations à helminthes ont été classées comme cancérogènes chez l'homme, à savoir celles induites par *Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis* et *Opisthorchis viverrini* ; la présence d'une inflammation chronique induite par les parasites ou leur passage est considérée comme un élément clé de leur cancérogenèse.

Le nodule non néoplasique initial présente une inflammation marquée impliquant des cellules myéloïdes (principalement des neutrophiles) et des cellules lymphoplasmocytaires (avec une prévalence élevée de cellules CD3+ et dans une moindre mesure de cellules Pax5+ (lymphocytes B)) (Dvir et al. 2011). Il est probable que cette réponse soit une réponse innée normale à l'agent pathogène mais que la réaction inflammatoire intense puisse entraîner la prolifération incontrôlée des fibroblastes et la transformation maligne (Ranen et al. 2004b) comme suspectée dans d'anciennes études (Ribelin et Bailey 1958).

Il existe également des preuves d'une activation de la réponse inflammatoire systémique dans les stades néoplasiques et non néoplasiques qui se traduit par une leucocytose (Dvir et al. 2008) et une augmentation des concentrations sanguines en protéine C-réactive (CRP) (Mukorera et al. 2011a,b) et en IL-8 (Dvir et al. 2012). Une éosinophilie précoce et transitoire a été rapportée chez des chiens infectés expérimentalement, mais pour des raisons inconnues, l'éosinophilie est absente dans les cas avancés (Aroch et al. 2011).

Cette réaction inflammatoire exacerbée peut faire penser aux sarcomes félines associés aux injections vaccinales mais ces-derniers sont bien moins agressifs que les sarcomes associés à la spirocercose (Couto et al. 2002).

## 2. Hypothèse de facteurs sécrétés par le parasite

Il existe des hypothèses selon lesquelles le parasite peut interférer avec des processus cellulaires importants pour la cancérogenèse, en modifiant la communication intercellulaire ou même par la sécrétion de molécules à potentiel carcinogène (Santos et al 2004).

Une première hypothèse serait que le parasite excrète un ou des produit(s) qui détourne(nt) la réponse immunitaire T helper 1 (Th1) en une réponse Th2, typique de nombreuses infestations par des nématodes. Ils la détourneraient, en outre, en une réponse immunorégulatrice (immunosuppressive) FoxP3+ régulée par les lymphocytes T, qui facilite ensuite la transformation néoplasique (Dvir et al. 2012). Le lien potentiel entre le passage d'une réponse Th1 à Th2 et la formation de cancer a été démontré chez des souris infectées par *Schistosoma mansoni* qui ont été injectées avec des cellules de fibrosarcome. Les souris infestées avaient une régulation positive de leurs réponses Th2 et par conséquent un rejet significativement plus faible des cellules cancéreuses par rapport aux souris non infestées qui présentaient une réponse Th1 et un rejet plus fort.

L'augmentation du nombre et de la proportion de lymphocytes T regs Foxp3+ dans les tumeurs est bien décrite chez l'homme et les modèles murins, y compris dans les modèles de fibrosarcome. De façon surprenante, les cellules Foxp3+ sont rarement observées dans les nodules œsophagiens associés à *S.lupi* et, lorsqu'elles sont présentes, elles sont généralement en très petit nombre (Dvir et al. 2011). Cependant, elles sont présentes en grand nombre dans les régions CD3+ des ganglions lymphatiques bronchiques qui drainent ces lésions (Dvir et al. 2011). Ces résultats ne peuvent exclure complètement la possibilité d'une immunosuppression associée à une réponse Treg au cours de la transformation néoplasique de la spirocercose ; un mécanisme potentiel est une réponse systémique entraînée par des cytokines circulantes.

Le profil de cytokines présents dans la spirocercose canine a été étudié pour déterminer s'il correspond à une réponse Th1, Th2, immunosuppressive ou pro-inflammatoire (Dvir et al. 2012). Le résultat le plus significatif dans cette étude était la concentration augmentée en IL-8, en particulier dans le groupe néoplasique. Il reste toutefois à déterminer si la réponse immunitaire innée, associée à une expression augmentée d'IL-8, jouent un rôle dans la transformation néoplasique. L'IL-8 est un chimioattractif pour les neutrophiles, qui à leur tour peuvent également produire de l'IL-8 ; l'augmentation de l'IL-8 dans la spirocercose est donc en accord avec la neutrophilie sanguine et l'infiltrat neutrophilique dans les lésions de spirocercose (Dvir et al. 2010b, 2011) et avec l'élévation de la protéine C-réactive (CRP) sérique (Mukorera et al. 2011b). Ce phénomène est similaire à celui rencontré dans d'autres néoplasies induites par l'inflammation chez l'homme telles que lors de maladie de Barret et ou de gastrites à *Helicobacter*. Il est possible que *S. lupi* abrite également des bactéries responsables de la réponse inflammatoire, ce qui peut expliquer pourquoi les caractéristiques

inflammatoires sont différentes de ce qui est attendu dans l'infestation helminthique (à savoir un profil type Th2 et Treg) (Dvir et al. 2012).

L'IL-18 a montré un effet régulateur négatif dans plusieurs infestations par des helminthes et il est possible qu'elle joue le même rôle dans la spirocercose, permettant au ver d'échapper à la réponse de l'hôte et d'induire une transformation néoplasique. Les concentrations d'IL-18 étaient néanmoins significativement plus élevées dans le groupe non néoplasique que dans le groupe néoplasique ; l'étude n'a pas établi de relations de cause à effet, mais indique que le rôle de régulateur négatif de l'IL-18 dans la spirocercose canine justifie une enquête plus poussée.

Les helminthiases chroniques sont souvent associées à des cytokines de type Th2, telles que l'IL-4 et l'IL-10. Cependant, ce ne semble pas être le cas dans la spirocercose ; les concentrations en IL-4 et IL-10 étant très faibles dans les groupes *S. lupi* ainsi que les groupes contrôles dans cette étude.

La spirocercose induit trois lésions qui impliquent une prolifération mésoenchymateuse incontrôlée, à savoir l'ostéopathie hypertrophique, la spondylite et les sarcomes. Aucune autre infection chez le chien ne produit cet ensemble de lésions et la prolifération mésoenchymateuse est donc plus susceptible d'avoir des caractéristiques communes qui sont uniquement liées à cette maladie et à son agent pathogène. Une hypothèse est que le nématode *S. lupi* sécrète directement ou induit la sécrétion de facteurs humoraux qui stimulent les cellules mésoenchymateuses (Ranen et al. 2008, Kiberger et al. 2013b).

On suspecte que *S. lupi* dans le nodule œsophagien pourrait libérer un ou des facteur(s) de croissance osseuse qui pourrai(en)t être responsable des lésions de spondylite et d'ostéopathie hypertrophique (Melendez et Suarez-Pellin 2001). Les facteurs de croissance fibroblastique (FGF) et de l'endothélium vasculaire (VEGF) sont exprimés dans les sarcomes associés à *S. lupi* (Dvir et Clift, 2010), et les taux sériques et plasmatiques en VEGF sont nettement augmentés dans les cas de nodules malins de *S. lupi* (Mukorera et al. 2013). Ces facteurs de croissance ont des effets marqués sur la matrice osseuse et leur implication dans l'étiopathogénie des modifications vertébrales doit certainement être envisagée ; d'autant qu'elles semblent jouer un rôle central dans l'étiopathogénie d'une autre lésion osseuse proliférative présente lors de spirocercose, l'ostéopathie hypertrophique (hypothèse de Kiberger et al. 2013b). Une autre origine possible des médiateurs ostéoprolifératifs serait à chercher du côté des lésions aortiques associées à la spirocercose. Si les divers facteurs de croissance ont leur origine dans ces lésions aortiques, cela expliquerait les lésions de spondylite au niveau des vertèbres adjacentes car l'approvisionnement en sang artériel pour ces vertèbres provient directement de l'aorte via les artères intercostales (Kiberger et al. 2013b).

Melendez et Suarez-Pellin (2001) ont émis l'hypothèse que *S. lupi* pourrait être un ver capable de produire de l'oxyde nitrique (NO) ou d'autres intermédiaires réactifs de l'oxygène, ce qui expliquerait le développement d'anévrismes aortiques. Dans une telle situation, les composants réactifs de l'oxygène et de l'azote pourraient également endommager l'ADN, par exemple par des cassures, des mutations ponctuelles et des mutations du cadre de lecture génétique. L'instabilité du génome de l'hôte est essentielle au déclenchement de la transformation maligne (Traversa et al. 2007a).

Le mécanisme de la transformation néoplasique étant incomplètement compris, une étude a tenté de découvrir si les produits sécrétoires / excrétoires protéiques (ESP) de *S. lupi* jouent un rôle dans la transformation néoplasique en utilisant des fibroblastes murins (Sako et al. 2017). Neuf composés protéiques ont été isolés à partir du milieu de culture du parasite. La mise en contact de cellules fibroblastiques murines avec ces produits de sécrétion n'a toutefois pas mis en évidence d'effet mitogène. D'autres études sont nécessaires pour comprendre le rôle des produits excrétoires / sécrétoires du parasite en cas d'exposition chronique.

## C. Différenciation forme classique et forme néoplasique

Le diagnostic initial de la spirocerose canine est fait en combinant l'examen radiographique thoracique, l'analyse fécale et l'endoscopie œsophagienne. Une transformation maligne ne peut être traitée que chirurgicalement, avec ou sans chimiothérapie adjuvante, et généralement avec de moins bons résultats que pour les formes classiques (Ranen et al 2004a, 2004b). Ces différences soulignent la nécessité de distinguer les nodules non néoplasiques des néoplasies du vivant de l'animal pour adapter la prise en charge des cas malins ainsi que pour mieux comprendre la physiopathologie de la transformation néoplasique.

### 1. Suspicion clinique

La prévalence de l'infestation n'influence pas le taux de développement du sarcome; les sarcomes n'ont pas été plus observés dans certaines zones géographiques où *S. lupi* est fortement endémique.

Les sarcomes œsophagiens associés à *S. lupi* se produisent vraisemblablement dans des cas chroniques de spirocerose, lorsque l'inflammation n'est plus active (Dvir et al. 2008). Dans cette étude, l'âge moyen du groupe malin était plus élevé (6,4 ans) comparé au groupe bénin. Cette différence pourrait s'expliquer par la durée nécessaire pour que les granulomes deviennent néoplasiques. Dans une ancienne étude, 72% des chiens atteints de sarcomes étaient âgés de plus de 6 ans avec une prédisposition pour les chiens de chasse (Bailey 1972). Reche-Emonot et al. (2001) ont mis en évidence que 15 % des chiens infestés de plus de 5 ans présentent une tumeur de l'œsophage, avec une moyenne d'âge de 7,1 ans. Pazzi et al. (2018) relèvent que les chiens âgés semblent plus à risque de transformation maligne. L'index de suspicion d'une forme néoplasique doit donc être plus élevé chez les chiens de plus de 4-5 ans.

Les signes cliniques de la forme néoplasique sont les mêmes que ceux liés à la présence de nodules œsophagiens bénins. Dans une étude, 74% des chiens qui présentaient des signes cliniques typiques avaient des sarcomes (Dvir et al. 2001). Toutefois, la croissance des tumeurs œsophagiennes associées à la spirocerose entraîne souvent des signes cliniques plus sévères ; méléna et/ou hématomèse, entraînant des muqueuses pâles et de l'anémie, ainsi que des signes respiratoires dus à une pneumonie par aspiration ou aux métastases pulmonaires (Dvir et al. 2001, Ranen et al. 2008, Dvir et al. 2008). Le méléna est un signe assez fréquent chez les chiens avec des sarcomes œsophagiens (Ranen et al. 2004b) contrairement à d'autres rapports de

spirocercose sans sarcome (Dvir et al. 2001, Mazaki-Tovi et al. 2002). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les néoplasmes œsophagiens ont plus tendance à s'ulcérer et à saigner que les granulomes œsophagiens. Ce résultat est confirmé par le fait qu'un pourcentage élevé (47%) de chiens dans l'étude portant sur des sarcomes associés à *S. lupi* ont développé une anémie (Ranen et al. 2004b).

Dans une autre étude portant sur une population avec transformation maligne (Ranen et al. 2008) et en comparaison avec une étude sur la spirocercose bénigne (Mazaki-Tovi et al. 2002), plus de chiens souffraient de léthargie (58 contre 22%), d'anorexie (41 contre 18%), de pyrexie (41 contre 24%) et de perte de poids (35 contre 10%) Les auteurs supposent que l'incidence plus élevée et la plus grande sévérité des signes cliniques pourraient résulter des saignements des masses néoplasiques, de leur taille relativement importante ou de syndromes paranéoplasiques.

La spondylite est plus courante et sévère dans les cas de malignité, mais sa prévalence dans les cas bénins est tout de même de 38%, ce qui suggère qu'elle est progressive et débute tôt dans le processus pathologique (Dvir et al. 2008).

Une comparaison de la présentation clinique des deux groupes a révélé qu'un seul signe clinique semblait être hautement spécifique des cas malins, à savoir la présence d'une ostéopathie hypertrophique (Ranen et al. 2008). Ce signe n'est toutefois présent que dans environ 40% des cas (Ranen et al. 2008) et n'est pas pathognomonique.

Un autre critère de suspicion clinique peut être que les nodules non néoplasiques répondent aux traitements antihelminthiques présentés précédemment, tandis que les nodules néoplasiques non. L'attente des résultats d'une épreuve thérapeutique empêche toutefois un diagnostic précoce de transformation maligne et donc retarde la prise en charge avec le risque que le pronostic se soit aggravé entre temps.

## 2. Recherche de biomarqueurs

Une variété de paramètres cliniques et de facteurs de croissance a été évaluée dans le but de déterminer des marqueurs fiables de transformation néoplasique.

### 2.1. Leucocytose

Quelques études ont trouvé que la leucocytose est significativement plus sévère et de prévalence plus élevée dans les cas malins (Ranen et al. 2004, Ranen et al. 2008, Nivy et al. 2014). Il n'y a rien de pathognomonique mais l'anémie, la leucocytose et la thrombocytose semblent survenir plus souvent lors de processus malin, probablement en raison d'une irritation continue de l'œsophage, d'une inflammation et d'une perte de sang ou d'un syndrome paranéoplasique (Dvir et al. 2008).

## 2.2. Protéines de la phase aiguë

L'hypoalbuminémie est une découverte fréquente lors de sarcome induit par *S. lupi* (Mazaki-Tovi et al. 2002, Dvir et al. 2008, Rosa et al. 2013, Pazzi et al. 2018) probablement due au fait que l'albumine est une protéine négative de la phase aiguë et aux pertes de sang des masses néoplasiques nécrotiques.

La CRP sérique n'a pas permis de différencier la spirocerose bénigne de la spirocerose maligne dans une étude (Mukorera et al., 2011a), alors que dans deux autres études plus récentes, elle différait entre les cas néoplasiques et bénins mais sans être parfaitement discriminante (Nivy et al. 2014, Pazzi et al., 2014).

Selon Mukorera et al. (2011a), des mesures sériées pourraient fournir des informations diagnostiques et pronostiques intéressantes. Leur hypothèse est que les concentrations en CRP resteraient élevées chez les chiens atteints de spirocerose néoplasique malgré le traitement en raison de la nécrose et de l'ulcération tissulaires en cours ainsi que de la néoplasie en elle-même. A l'inverse, une diminution des concentrations en CRP serait probablement associée à une réponse au traitement dans les cas de spirocerose bénigne. Une augmentation persistante des concentrations sériques en CRP serait donc susceptible d'être associée à une transformation néoplasique et donc à un pronostic plus sombre si aucune autre source d'inflammation ne peut être identifiée.

Bien que des différences significatives aient été enregistrées entre les cas bénins et les cas suspects concernant les concentrations sanguines en albumine, CRP, Haptoglobine et SAA, le pouvoir discriminant de ces quatre PPA n'est que modéré (Nivy et al. 2014). Toutefois, une concentration normale concomitante des quatre PPA exclut une masse œsophagienne maligne.

## 2.3. Cytokines

D'après les résultats détaillés précédemment, une concentration sanguine élevée en IL-8 pourrait indiquer une transformation néoplasique, alors qu'une concentration en IL-18 élevée indiquait une forme non néoplasique (Dvir et al. 2012).

Les dosages des interleukines ne sont cependant pas disponibles en routine à l'heure actuelle.

## 2.4. Facteurs de croissance

Il existe différents facteurs de croissance. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (en anglais *Vascular endothelial growth factor*, VEGF) est particulièrement intéressant car c'est une protéine qui favorise la néoangiogénèse et joue donc un rôle dans la croissance des tumeurs car elles nécessitent la création de nouveaux vaisseaux sanguins.

Les concentrations plasmatiques et sériques de VEGF sont significativement plus élevées chez les chiens atteints de spirocerose néoplasique que chez les chiens témoins ou avec une spirocerose non néoplasique (Mukorera et al. 2013). Le VEGF est donc un biomarqueur prometteur de la transformation néoplasique chez les chiens atteints de spirocerose (Dvir et Clift 2010a, Mukorera et al. 2013). Le VEGF est cependant produit dans d'autres néoplasies ; une recherche approfondie d'un autre phénomène néoplasique concomitant est nécessaire pour conclure.

L'expression des VEGF, FGF (sigle anglais des facteurs de croissance des fibroblastes) et PDGF (sigle anglais du facteur de croissance dérivé des plaquettes) par les tumeurs a été associée à une faible différenciation tumorale et à un mauvais pronostic (Dvir et Clift 2010a). Le haut niveau d'expression de ces facteurs de croissance dans cette étude est en faveur d'une nature agressive des sarcomes œsophagiens induits par *S. lupi*, et confirme ce qui avait été observé dans une étude antérieure (Dvir et al. 2010b).

Les dosages des facteurs de croissance ne sont cependant pas disponibles en routine à l'heure actuelle.

## 2.5. Vitamine D

Il existe de nombreuses études reliant l'hypovitaminose D à un risque néoplasique plus élevé chez l'homme et certaines études chez le chien. Il existe un effet antinéoplasique de la vitamine D. Une étude a montré que la concentration en 25(OH)D sérique est faible chez les chiens atteints de spirocercose et qu'elle est significativement plus basse dans la forme néoplasique de la maladie par rapport à la forme non néoplasique (Rosa et al. 2013). Une diminution des concentrations sériques en 25(OH)D avec la progression de la maladie d'un état non néoplasique à un état néoplasique était également évidente dans cette étude. Ces résultats étaient indépendants de la prise alimentaire, de l'âge et de l'albuminémie. Les auteurs supposent que le ou les mécanismes physiopathologiques conduisant aux faibles concentrations sériques de 25(OH)D dans la spirocercose pourraient être liés à un catabolisme accru causé par la surexpression du FGF23 et à l'augmentation de l'activité 24-OHase, ou à des mutations génétiques conduisant à une synthèse réduite de 25(OH)D, ou encore à une inflammation chronique. Il a déjà été montré que les nodules néoplasiques et non néoplasiques de la spirocercose sur-exprimaient le FGF, avec des expressions plus élevées dans les cas néoplasiques (Dvir et al. 2010a). Ceci pourrait potentiellement contribuer au faible taux de vitamine D détecté dans la spirocercose par rapport aux chiens sains.

Le faible taux de vitamine D pourrait donc être un marqueur voire jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la spirocercose chez le chien.

## 2.6. PAL

La phosphatase alcaline est utile aux ostéoblastes pour la minéralisation de l'os et fournit un marqueur de la lignée ostéoblastique. Cependant, le dosage des PAL n'est pas un biomarqueur discriminatoire utile de la transformation maligne des nodules œsophagiens dans la spirocercose canine (Mukorera et al., 2011a), même si une augmentation peut être notée dans les formes néoplasiques (Ranen et al. 2004b). Il n'y a de différence significative ni entre les groupes ni entre ostéosarcome et fibrosarcome. Ce résultat est décevant car, dans l'ostéosarcome canin non associé à *S. lupi*, l'augmentation des PAL totales a été associée à un pronostic plus sombre, et la mesure des PAL a été proposée comme une méthode d'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie (Kirpensteijn et al. 2002). Il a été démontré qu'une variété de tumeurs malignes chez les humains exprime une isoforme PAL placentaire thermostable.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, la mesure de l'activité sérique totale des PAL associée à celle de la phosphatase acide résistante au tartrate et de l'antigène prostatique spécifique a prouvé qu'elle pouvait prédire la présence de métastase osseuse dans 70% des cas sans effectuer de scintigraphie (cité par Mukorera et al. 2011a).

### 2.7. Autres marqueurs biochimiques

Dans une étude, les résultats biochimiques anormaux dans les cas de spirocerose néoplasique comprenaient une concentration élevée en PAL dans 5 cas sur 7, en créatine kinase (4/6), en amylase (3/7) et en lactate déshydrogénase (4/5) mais ces résultats ne permettent pas d'en faire des biomarqueurs spécifiques (Ranen et al. 2004b).

### 2.8. Nombre d'œufs émis

Dans une étude, le nombre de cas avec des œufs détectables en coproscopie était différent entre le groupe non néoplasique et le groupe néoplasique (72,7% vs 40%) mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (Christie et al. 2011). Il a également été déterminé que le nombre moyen d'œufs excrétés par les chiens dans le groupe néoplasique ( $1 \pm 1,7$ ) était significativement plus faible que celui du groupe non néoplasique ( $61,1 \pm 95,8$ ). Cela peut indiquer que ces nodules contiennent moins de vers. Bien que la différence entre les nombres moyens d'œufs dans le groupe non néoplasique et le groupe néoplasique soit statistiquement significative, il n'y a pas de réelle pertinence clinique. Une combinaison de nodules néoplasiques et non néoplasiques a par ailleurs été retrouvée dans 18% des cas. L'examen fécal n'est donc pas un outil approprié pour aider à différencier la spirocerose canine non néoplasique et néoplasique.

### 2.9. Thromboélastographie (TEG)

L'hypercoagulabilité retrouvée dans la spirocerose canine est plus sévère après la survenue d'une transformation néoplasique du nodule œsophagien (Pazzi et al. 2012). La sévérité de l'hypercoagulabilité, basée sur les résultats de thromboélastographie, peut être utilisée pour aider à la détermination de la présence de la transformation néoplasique. Une amplitude maximale du caillot  $>76$ mm permet le diagnostic d'une malignité avec une spécificité de 96% et une sensibilité de 73% (Pazzi et al. 2014).

Sur la base de cette étude, une fois la spirocerose diagnostiquée, la TEG pourrait être utilisée comme test d'appoint pour confirmer une suspicion de transformation néoplasique du nodule œsophagien, ainsi que pour déterminer l'état hémostatique global du chien, en particulier si une chirurgie est envisagée. Les résultats de TEG ne devraient toutefois jamais être considérés isolément parce que de nombreuses autres maladies entraînent également une hypercoagulabilité. De plus, si la spirocerose est confirmée, la présence d'autres conditions inflammatoires doit être exclue pour interpréter la valeur d'amplitude maximale du caillot avec confiance.

La concentration en fibrinogène (en utilisant une valeur seuil  $>4,2\text{g/L}$ ) n'est pas aussi utile pour différencier une spirocercose classique d'une spirocercose avec transformation ; la sensibilité étant similaire à celle de la TEG (80%) mais la spécificité inférieure (75%). Cependant, les concentrations en CRP et en fibrinogène sont significativement plus élevées dans le groupe néoplasique et ces deux paramètres ont montré une forte corrélation positive avec l'amplitude maximale du caillot (Pazzi et al. 2014).

## 2.10. Densité micro-vasculaire

Dans la spirocercose, il serait plus utile d'utiliser la densité micro-vasculaire (MVD) pour surveiller la progression de la tumeur, plutôt que comme un paramètre de la progression du nodule bénin vers sa forme néoplasique (Dvir et al. 2010a). La MVD des nodules néoplasiques induits par la spirocercose est inférieure à celle des nodules non néoplasiques et similaire à celle d'un œsophage normal.

## 3. Utilisation de l'imagerie

### 3.1. Endoscopie

L'œsophagoscopie permet souvent la différenciation entre les nodules bénins et les nodules cancéreux (Berry 2000, Dvir et al. 2001). Les nodules bénins sont généralement lisses, ronds et sessiles, avec une protubérance semblable à celle d'un mamelon et font saillie dans la lumière œsophagienne. Les nodules néoplasiques sont généralement plus grands, souvent pédiculés et présentent une surface nécrotique ulcérée et rugueuse (Van der Merwe et al. 2008). Ranen et al. (2004b) ont indiqué qu'ils étaient en mesure d'établir une suspicion de sarcome induit par *S. lupi* sur les 15 cas qu'ils ont évalués par endoscopie. Dans une autre étude, le diagnostic endoscopique était confirmé dans 100% des cas par analyse histologique des tumeurs réséquées (Shipov et al. 2015). Par conséquent, il semble que dans les cas de tumeurs œsophagiennes chez le chien, l'aspect endoscopique soit fortement évocateur de cancer. Les principales limites de ces études sont qu'une forte suspicion de tumeur œsophagienne maligne à l'endoscopie (Shipov et al. 2015) ou un diagnostic confirmé de cancer par histopathologie (Ranen et al. 2004b) faisaient partie des critères d'inclusion et qu'elles n'avaient pas été menées spécifiquement pour évaluer les performances de l'endoscopie pour la différenciation entre nodules bénins et malins.

Les images endoscopiques peuvent également parfois porter à confusion. Chez les chiens atteints de granulomes avancés, l'aspect endoscopique peut imiter une lésion cancéreuse donc une biopsie per-endoscopique et une histopathologie sont généralement effectuées. Cependant, la biopsie est généralement limitée à la muqueuse et souvent non représentative de la lésion. Les biopsies per-endoscopiques des masses œsophagiennes peuvent donc ne pas permettre la différenciation entre une tumeur et un granulome (Berry, 2000, Mazaki-Tovi et al. 2002, Dvir et al. 2008). Dans une série des cas, les biopsies per-endoscopiques étaient diagnostiques dans seulement 50% des cas (Ranen et al. 2004b). L'analyse histopathologique des échantillons obtenus par endoscopie s'est avérée incorrecte dans 38% des cas par rapport à l'analyse des biopsies chirurgicales ou des échantillons de tissus post-mortem dans une autre étude (Dvir et

al. 2001). Le « gold standard » pour le diagnostic d'un sarcome associé à la spirocercose reste l'analyse histopathologique d'un tissu obtenu chirurgicalement ou post mortem.

Les informations fournies par endoscopie, incluant l'emplacement exact et la taille de la masse œsophagienne, sont essentielles pour prendre des décisions concernant la chirurgie (Ranen et al. 2004b). Néanmoins, il est souvent difficile de déterminer l'étendue de la masse, l'atteinte du sphincter gastro-œsophagien et le type d'attachement à la paroi œsophagienne de ces nodules par endoscopie, car la masse empêche une visualisation complète.

Bien que l'endoscopie soit un outil plutôt fiable, les cas équivoques doivent être surveillés attentivement quant à leur réponse au traitement. En cas d'incertitude après une biopsie et un traitement de courte durée, la résection est indiquée pour le traitement et le diagnostic histopathologique du nodule (Ranen et al. 2008).

### 3.2. Radiographie

La radiographie manque de sensibilité et de spécificité et ses résultats sont souvent variables. De plus, il est difficile de distinguer radiographiquement les nodules et les tumeurs associés à *S. lupi* d'autres masses d'opacité tissulaire (Ranen et al. 2004b).

La longueur des masses œsophagiennes à la radiographie est similaire dans les cas bénins et malins, résultat de la confluence possible de plusieurs petits nodules bénins dans le sens longitudinal de l'œsophage caudal. La hauteur et la largeur des masses œsophagiennes sont significativement plus élevées dans les masses sarcomateuses que dans les masses bénignes et le déplacement bronchique est plus fréquent lors de sarcome, probablement secondaire à la taille plus importante de la masse (Dvir et al. 2008, Ranen et al. 2008).

Dvir et al. 2001 ont réussi à diagnostiquer radiographiquement 2 tumeurs sur 10 sur la base d'images de minéralisation dans les masses. Trois autres chiens avaient des métastases pulmonaires indiquant une probable tumeur œsophagienne maligne. Seulement 50% des tumeurs ont donc été diagnostiquées radiographiquement. Ranen et al. (2008) ont supposé que la minéralisation de la masse pouvait être un marqueur relativement rare mais spécifique de transformation maligne. Cependant, ils ont détecté un cas bénin avec minéralisation à l'examen radiographique et deux autres cas bénins avec des foyers de métaplasie osseuse à l'histologie. Une minéralisation de la masse œsophagienne radiographiquement détectable peut être observée dans les cas néoplasiques et non néoplasiques et ne peut donc pas être utilisée pour diagnostiquer une transformation maligne.

L'importance de l'examen radiographique réside dans la détection d'autres lésions : spondylite, minéralisation aortique, ostéopathie hypertrophique, ou encore d'éventuelles métastases, ce qui facilite le diagnostic et l'évaluation des cas (Ranen et al. 2008).

### 3.3. Tomodensitométrie

L'examen tomodensitométrique thoracique a mis en évidence des différences significatives entre les nodules œsophagiens non néoplasiques et néoplasiques associés à la spirocercose. Il aide à déterminer la taille et la forme exactes de la masse, la présence d'une minéralisation précoce suggérant une transformation néoplasique, ainsi que des changements dans les structures environnantes et la détection plus précoce des métastases pulmonaires (Dvir et al. 2001, Kiberger et al. 2015).

Les images tomodensitométriques (surface lisse pour les nodules non néoplasiques versus surface de nodules plus irrégulière pour les nodules néoplasiques) correspondent aux images endoscopiques associées à une transformation néoplasique : surface irrégulière, apparence de chou-fleur, éventuelles décolorations avec plaques nécrotiques en surface. La visibilité du bord de la masse est améliorée en introduisant de l'air dans l'œsophage (Kiberger et al. 2015). Il semble que les nodules œsophagiens bénins induits par *S. lupi* présentent généralement des zones d'hypoatténuation excentriques ou centrales entourées d'une paroi de tissu mou présentant une prise de contraste modérée à importante et ne sont pas minéralisées (Avner et Herrtage 2013, Kiberger et al. 2015). Les nodules non néoplasiques étaient significativement plus perfusés que les nodules néoplasiques. L'œsophage normal était également significativement plus perfusé que les nodules néoplasiques adjacents. Ces résultats étaient révélateurs d'une hypoperfusion relative des sarcomes œsophagiens associés à *S. lupi* (Kiberger et al. 2015).

Par rapport à la radiographie et à l'endoscopie, la tomodensitométrie fournit des informations supplémentaires utiles pour confirmer que les masses œsophagiennes ou extra-œsophagiennes sont liées à une spirocercose en raison de la détection précoce de minéralisation aortique et de spondylite. La mise en évidence d'une minéralisation aortique associée à une masse favorise également le diagnostic de transformation néoplasique. Cette combinaison de résultats tomodensitométriques est en faveur d'un mauvais pronostic et justifie des investigations complémentaires par endoscopie, biopsie et histopathologie. La transformation néoplasique d'au moins un nodule de spirocercose a été identifiée chez 12 chiens sur 18 (67%) présentant une minéralisation aortique détectée par tomodensitométrie (Kiberger et al. 2013a). Les six autres chiens (33%) présentant une minéralisation aortique avaient des nodules non néoplasiques. La transformation néoplasique d'au moins un nodule de spirocercose était moins fréquente chez les chiens sans minéralisation aortique détectable (5 sur 24 soit 21%). La différence de fréquence des minéralisations aortiques entre les groupes de nodules néoplasiques et non néoplasiques était significative. Par contre, la différence de fréquence des anévrysmes aortiques entre les deux groupes n'était pas significative (Kiberger et al. 2013a).

Alors que la tomodensitométrie ne peut pas être comparée à l'endoscopie de routine pour caractériser les lésions œsophagiennes, les images qu'elle fournit apporte un complément utile pour conclure quant à la présence d'une transformation néoplasique.

## D. Pistes thérapeutiques

### 1. Chirurgie

Une fois la transformation néoplasique survenue, les options de traitement se limitent à l'exérèse chirurgicale de la masse avec ou sans chimiothérapie adjuvante et le pronostic est beaucoup plus défavorable par rapport aux chiens avec des lésions non néoplasiques. Les masses sont souvent pédonculées, ce qui simplifie l'exérèse chirurgicale, mais elles peuvent également avoir une base large. Les tumeurs sessiles avancées qui nécessitent une résection circulaire complète de l'œsophage avec anastomose ont un très mauvais pronostic, alors que les petites tumeurs pédiculées qui peuvent être réséquées par oesophagectomie partielle ont un bien meilleur pronostic (Ranen et al. 2004b). Ces différentes procédures sont associées à un taux élevé de morbidité et de mortalité (Ranen et al. 2004a, 2008).

Les chirurgies œsophagiennes sont considérées comme problématiques en raison de la cicatrisation difficile et de la perturbation de la motilité qu'elles pourraient entraîner. Une procédure d'œsophagectomie partielle avec excision des tumeurs œsophagiennes associées à une spirocercose a toutefois permis une prolongation de la survie des chiens atteints avec une bonne qualité de la vie pendant plusieurs mois à plusieurs années (Ranen et al. 2004a, Ranen et al. 2008). Dans l'étude de Ranen et al. (2004b), 10 chiens sur 15 atteints d'un sarcome œsophagien ont été opérés: 6 par oesophagectomies partielles, 2 par résections œsophagiennes, 1 par gastrostomie et 1 dont la lésion était finalement trop importante pour être réséquée. La moyenne de survie pour les six cas opérés par œsophagectomie partielle complétée par un traitement médical avec de la doxorubicine et de la doramectine était de 267 jours.

La technique d'oesophagectomie partielle, utilisant un seul plan de suture, a été décrite en détail pour 6 cas de sarcomes associés à *S. lupi*. L'approche chirurgicale a été trans-diaphragmatique chez un chien et par thoracotomie (droite pour 3 chiens, gauche pour 2 chiens) avec résection de la 8ème côte chez les autres chiens. L'abord par thoracotomie avec résection d'une côte donnait un meilleur accès à l'œsophage caudal qu'une approche trans-diaphragmatique. La résection de la 8ème côte était adéquate chez tous les chiens, en raison de l'emplacement typique des masses œsophagiennes. La décision concernant l'approche de l'œsophage était basée sur la zone d'attachement de la tumeur à la paroi de l'œsophage déterminée par endoscopie. L'incision œsophagienne se faisait assez loin de la masse afin de favoriser une meilleure vascularisation et ainsi diminuer le risque de déhiscence de la plaie et les retards de cicatrisation. Des marges de 1cm permettaient une fermeture avec un espace luminal suffisant. L'hospitalisation était de 3 à 11 jours (moyenne de 6,3 jours). La survie postopératoire était respectivement de 13, 16, 2, 5 et 7 mois (moyenne de 8,6 mois). L'oesophagectomie partielle est donc une technique efficace, simple et sûre pour l'ablation des sarcomes de l'œsophage thoracique distal. Après la chirurgie, les chiens se rétablissent rapidement et une bonne qualité de vie peut être attendue pendant plusieurs mois à plus d'un an (Ranen et al. 2004a). Les auteurs supposent que le grade de la tumeur et l'aspect histologique des marges réséquées pourraient être des variables pronostiques précieuses; cependant, plus de cas seraient nécessaires pour valider cette hypothèse. Une étude plus récente n'a démontré aucun signe prédictif en matière de pronostic selon le type de néoplasie ou le grade néoplasique (Pazzi et al. 2018). L'étude n'a pas non plus identifié de différences de survie basées sur l'index mitotique.

A l'inverse, les résultats pour les oesophagectomies complètes sont très mauvais (Ranen et al. 2004b); avec un délai de survie de seulement 3 et 4 jours. Les causes des taux de complication élevés dans la chirurgie œsophagienne comprennent une tension excessive au niveau de la ligne de suture, un manque de séreuse, un mouvement constant du site de suture, un passage de nourriture ou de salive sur le site de suture ou encore un manque d'épiloisation. Une résection supérieure à 3cm augmente le risque de déhiscence. Le principal avantage de l'oesophagectomie partielle par rapport à la résection-anastomose est d'éviter cette tension excessive sur la ligne de suture, sans nécessité de chirurgie reconstructive (Ranen et al., 2004a).

Un tube de gastrostomie est souvent mis en place par endoscopie pour la réalimentation suite à la chirurgie œsophagienne et est censé réduire le risque de déhiscence et de sténose, bien qu'aucune étude n'ait montré une corrélation entre la mise en place du tube et un risque réduit de sténose. Le taux de complication suite au placement du tube gastrostomie était de 11% pour les complications mineures et de 6% pour les complications modérées à sévères (Pazzi et al. 2018). La seule complication majeure était un cas de péritonite septique après le retrait du tube. Aucune sténose œsophagienne n'a été rapportée chez ces chiens, probablement en raison d'une distension préexistante de l'œsophage autour de la masse au moment de l'ablation ou de la résection. Une endoscopie de suivi n'ayant pas été réalisée systématiquement, il est toutefois possible que l'apparition post-opératoire de sténose peu sévère ait été manquée.

En conclusion, la technique chirurgicale préconisée pour le sarcome induit par *S. lupi* est une thoracotomie avec une œsophagectomie partielle (Ranen et al. 2004b). Cette technique n'est toutefois par toujours réalisable, notamment lors d'envahissement des structures adjacentes. (Dvir et al. 2001). Cette procédure est par ailleurs considérée comme invasive, coûteuse, douloureuse et associée à une hospitalisation prolongée.

## 2. Endoscopie interventionnelle

Le traitement chirurgical étant lourd et parfois seulement palliatif, les propriétaires choisissent souvent d'euthanasier leur chien une fois qu'une néoplasie œsophagienne est diagnostiquée, plutôt que d'opter pour une intervention chirurgicale.

Une technique d'ablation per-endoscopique a donc été développée récemment comme un nouveau mode de résection moins invasif (Yas et al. 2013, Shipov et al. 2015, Pazzi et al. 2018). La résection partielle ou complète de la masse est réalisée en utilisant un vidéo-endoscope de 9mm et un laser ou un collet d'électrocautérisation introduit par le canal opérateur, les deux techniques pouvant également être combinées. Une solution saline est injectée à la base du pédicule pour minimiser les risques de perforation œsophagienne ou d'éventuels dommages de la muqueuse œsophagienne (Shipov et al. 2015). La procédure est moins invasive et peut être réalisée en ambulatoire ; les temps d'intervention sont courts, la récupération se déroule en général sans incident. La nourriture et l'eau sont réintroduites progressivement, généralement dans les 12h suivant la chirurgie, le plus souvent sans utilisation d'une sonde de gastrostomie (Pazzi et al. 2018). Le temps d'hospitalisation médian de tous les chiens était inférieur à un jour (Shipov et al. 2015) ; significativement plus court que pour des chiens opérés par chirurgie (médiane de 0 jour versus 9 jours, Pazzi et al. 2018). Dans une étude précédente sur deux chiens, l'ablation per-endoscopique n'avait pas entraîné de complications et le temps d'hospitalisation était aussi court (1-2 jours) (Yas et al. 2013).

La procédure per-endoscopique s'avère donc plus rapide, nécessite une période d'hospitalisation plus courte et a un taux de complication relativement faible comparé à la résection chirurgicale. La durée médiane de survie après ablation transendoscopique était de 202 jours,

comparativement à 267 jours après oesophagectomie (Ranen et al. 2004b). Une autre étude n'a cependant pas trouvé de différence significative entre la technique d'ablation par endoscopie et la technique chirurgicale : la médiane de survie par ablation était de 73,5 jours et celle par chirurgie était de 108 jours. Le temps de survie est très variable dans les deux groupes, allant d'à peine 2 mois à plus de 1500 jours (Pazzi et al. 2018).

L'avantage de l'ablation avec le collet par rapport au laser est une réduction du coût de la procédure et une plus grande disponibilité de l'appareil. Il reste toutefois à déterminer quelle procédure est associée au taux de complications le plus faible. La complication la plus fréquente après une polypectomie par collet est une hémorragie. Dans les cas présents, la procédure n'a été réalisée que lorsque la masse était pédiculée. Les sarcomes œsophagiens associés à la spirocercose peuvent être minéralisés (Dvir et al., 2001) et, lorsque la minéralisation est diffuse, l'électrocautérisation est probablement moins efficace voir inefficace. L'évaluation subjective des auteurs est que lorsque les masses œsophagiennes sont relativement grandes (> 4 cm), ou minéralisées de façon diffuse, ou à base large, l'utilisation du laser est plus efficace pour réséquer la masse, tandis que l'utilisation du collet de polypectomie doit être réservée aux masses plus petites et pédiculées. Indépendamment de la méthode utilisée, une fois réséquée, la masse peut être facilement retirée en utilisant une pince. La procédure était considérée comme réussie lorsque plus de 90% de la masse visible avaient été réséqués (Shipov et al. 2015). L'ablation est donc incomplète dans la plupart des cas et ne permet probablement pas d'obtenir des marges saines comme lors de chirurgie.

Le nombre de chiens dans ces études est assez réduit mais ces publications introduisent une procédure palliative alternative donnant des résultats comparables à la technique chirurgicale, avec les avantages d'un temps réduit d'hospitalisation et d'un coût beaucoup plus faible. La réduction du temps d'hospitalisation entraîne des dépenses réduites pour le propriétaire et possiblement des complications réduites. L'ablation par endoscopie perturbe probablement moins l'anatomie et l'irrigation locale que l'oesophagectomie (Pazzi et al. 2018). Cependant, l'ablation par endoscopie n'est pas toujours réalisable car la technique est limitée en ce qui concerne la taille et la nature invasive de la masse (Shipov et al. 2015) et peut entraîner une perforation de l'œsophage (Shipov et al. 2015, Pazzi et al. 2018). La chirurgie est peut-être plus appropriée pour les masses plus importantes et permet d'intervenir en marges saines mais n'offre donc à priori aucun avantage en termes de survie si l'ablation est techniquement possible. Cela implique que l'une ou l'autre technique est acceptable en fonction de l'équipement disponible, des finances du propriétaire et des spécificités du cas telles que la taille, la position ou le caractère envahissant de la masse (Pazzi et al. 2018).

### 3. Chimiothérapie

La chimiothérapie peut être utilisée comme thérapie adjuvante après ablation chirurgicale des sarcomes des tissus mous associés à la spirocercose (Dvir et al. 2001, Ranen et al. 2004a). L'approche per-endoscopique ne permettant généralement pas de réséquer en marges saines, ou les marges étant courtes (Shipov et al. 2015), une chimiothérapie devrait aussi être envisagée chez les chiens subissant cette procédure.

En extrapolant les données de la littérature sur le traitement des sarcomes des tissus mous ou des ostéosarcomes appendiculaires, Ranen et al. (2004a) et Stettner et al. (2007) concluent que la doxorubicine et la cisplatine sont les agents les plus actifs même s'il n'existe cependant pas de données sur l'efficacité de la chimiothérapie dans le traitement des sarcomes de l'œsophage associés à la spirocercose.

Un essai avec de la cisplatine a été tenté mais sans donnée précise sur le protocole ou la réponse au traitement (Dvir et al. 2001). La doxorubicine (30mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 3 semaines en 4-6 traitements) a été prescrite comme thérapie adjuvante antinéoplasique 2 semaines après chirurgie d'oesophagectomie mais le peu de cas concernés n'a permis de tirer aucune conclusion concernant l'efficacité de la thérapie (Ranen et al. 2004a, 2004b, 2008). Dans une étude, cinq cas ont été traités avec la doxorubicine en même temps qu'une oesophagectomie (Ranen et al. 2004b). Un cas n'a reçu que deux traitements à la doxorubicine et a eu le plus long temps de survie de tous les cas signalés (15 mois). Un autre cas a reçu quatre traitements de doxorubicine, mais n'a vécu pourtant que cinq mois. La doxorubicine peut aussi être associée au carboplatine (300mg/m<sup>2</sup>) (Ranen et al. 2008).

Pazzi et al. (2018) ont montré que ni l'adjonction d'une chimiothérapie, ni le type de molécule utilisée n'augmentaient significativement le temps de survie au-delà de 21 jours post-chirurgie ; d'autres études à plus grande échelle seraient toutefois nécessaires pour conclure. Il n'y a donc aucune preuve suggérant que l'utilisation de la chimiothérapie dans l'ostéosarcome œsophagien induit par la spirocercose prévient ou ralentit le développement de métastase et/ou prolonge l'intervalle sans récurrence ou la survie (Ranen et al., 2008). L'évaluation de l'intérêt réel de la chimiothérapie nécessite une étude plus approfondie car dans une étude, deux tiers des chiens qui ont vécu plus de 1000 jours n'avaient pas reçu de chimiothérapie (Pazzi et al. 2018). Le bénéfice de la chimiothérapie pourrait également être limité à certains groupes de chiens atteints (tumeur de grande taille, résection incomplète, absence de métastase...)

L'évaluation de nouveaux traitements de la spirocercose est problématique ; pour faciliter les études sur le sarcome associé à *S. lupi*, des chercheurs ont établi un modèle murin de xénogreffe de tumeur (Stettner et al. 2005). Ils ont ensuite utilisé une des lignées pour étudier l'efficacité de 4 médicaments de chimiothérapie contre le sarcome associé à *S. lupi* ; la doxorubicine liposomale pégylée, la doxorubicine, le carboplatine et le cisplatine (Stettner et al. 2007). Ils ont utilisé leur lignée 3, soit une lignée d'ostéosarcome à croissance relativement lente pour ne pas avoir à terminer l'étude prématurément en raison de la taille excessive de la tumeur. La xénogreffe a été diagnostiquée par histologie comme ostéosarcome (Stettner et al. 2005). Ils ont démontré que la doxorubicine liposomale pégylée et la doxorubicine classique sont des traitements efficaces contre le sarcome induit par ce modèle. Inversement, aucune inhibition de la croissance tumorale n'a été observée après les traitements au carboplatine et au cisplatine. Bien qu'elle soit actuellement plus chère, la doxorubicine liposomale pégylée est probablement une alternative plus sûre et plus efficace que la doxorubicine. Des études chez le chien sont nécessaires pour valider leurs résultats sur des tumeurs spontanées et déterminer le protocole optimal. Leurs données suggèrent que l'utilisation de doxorubicine liposomale pégylée chez les chiens atteints de sarcome associé à *S. lupi* pourrait être bénéfique et améliorer le mauvais pronostic de cette maladie.

Le choix de l'instauration d'une chimiothérapie, des molécules ou du protocole utilisés n'est par ailleurs pas toujours établi en fonction de leur efficacité ; l'acceptation par les propriétaires est un facteur limitant (Ranen et al. 2004a). Les effets secondaires peuvent aussi les faire renoncer à poursuivre le traitement, d'où des difficultés à en évaluer l'efficacité (Ranen et al. 2008).

#### 4. Traitement adjuvant

##### 4.1. Anti-VEGF

Comme vu dans le paragraphe concerné, le VEGF est un biomarqueur prometteur de la transformation néoplasique chez les chiens atteints de spirocercose (Dvir et Clift 2010a, Mukorera et al. 2013). Une autre application importante de ce travail pourrait être une thérapie ciblée contre ce facteur de croissance. Le traitement anti-angiogénique est en effet devenu une arme supplémentaire pour le traitement de diverses malignités en médecine humaine. On pourrait ainsi penser à utiliser le bevacizumab (Avastin®, Genentech), un anticorps monoclonal anti-VEGF, pour le traitement des cancers associés à la spirocercose.

##### 4.2. Inhibiteur de kinases

Les tyrosine kinases sont des protéines impliquées très largement dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des molécules de faible masse moléculaire, se fixant de façon compétitive au niveau du site de fixation de l'ATP du domaine catalytique des tyrosine kinases (Merin 2008). On peut imaginer un traitement au sorafénib, qui est un inhibiteur de kinases multiples. On peut aussi penser au phosphate de tocéranib, qui est un inhibiteur des récepteurs de la tyrosine kinase, du VEGF et du PDGF et qui a montré une bonne réponse dans le traitement des mastocytomes chez les chiens. Le mésylate d'imatinib, un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases dont le récepteur du PDGF, a été utilisé avec succès sur des lignées de cellules de sarcome félin associé au vaccin. Actuellement, ces thérapies sont encore chères pour des chiens de taille moyenne, mais elles pourraient s'avérer utiles comme traitement adjuvant des sarcomes associés à la spirocercose dans le futur (Dvir et Clift 2010a).

##### 4.3. Vitamine D

Comme citée auparavant, une étude a montré qu'une hypovitaminose D est présente chez les chiens atteints de spirocercose et qu'elle est significativement plus sévère dans la forme néoplasique de la maladie (Rosa et al. 2013). La vitamine D semble moduler le système immunitaire, empêchant la néoplasie en supprimant l'inflammation qui facilite la tumorigenèse et en activant les récepteurs des cellules du système immunitaire en présence de cellules ou d'antigènes anormaux. Les propriétés antinéoplasiques du calcitriol conduisant à la régression tumorale ont été démontrées chez des chiens (carcinomes à cellules transitionnelles,

mastocytes, ostéosarcomes, hémangiosarcomes et carcinomes) et chez l'homme. Le traitement des cellules néoplasiques avec du calcitriol peut inhiber la formation des tubules cellulaires et la croissance tumorale en réprimant le VEGF et l'IL-8. Sachant que les chiens atteints de spirocercose néoplasique surexpriment l'IL-8 et le VEGF (cf paragraphe 2.4 facteurs de croissance), l'utilisation du calcitriol comme un agent thérapeutique adjuvant dans la spirocercose néoplasique pourrait être envisagé (Rosa et al. 2013).

Son utilisation dans la spirocercose non néoplasique pourrait également être bénéfique par ses effets anti-inflammatoires sur l'expression de la COX-2 et la voie des prostaglandines, réduisant potentiellement le risque de transformation néoplasique. La principale limitation in vivo de la supplémentation en calcitriol et ses effets hypercalcémiques potentiels, en particulier lorsqu'il est utilisé pour ses effets antinéoplasiques (effet dose-dépendant), car des doses élevées sont utilisées. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement au calcitriol sur la prévention de la transformation néoplasique. L'utilisation thérapeutique du calcitriol devrait dans tous les cas s'accompagner d'une surveillance étroite de la calcémie.

## CONCLUSION

*Spirocerca lupi* est largement mais très inégalement réparti à travers le monde. L'augmentation des cas au cours des dernières décennies pourrait être due aux flux fréquents d'animaux et de parasites ou pourrait être le résultat d'une vigilance accrue des vétérinaires concernant cette parasitose.

Cette parasitose induit la formation de nodules dans l'œsophage. Dans les infestations précoces, le parasite peut ne provoquer aucun signe clinique évocateur de spirocercose. Cette forme asymptomatique est difficile à diagnostiquer. Les symptômes de la spirocercose canine sont souvent difficiles à rapporter à leur cause véritable ; lorsqu'ils se manifestent ils revêtent généralement un caractère polymorphe. Les signes cliniques classiques résultent surtout du ou des nodule(s) obstruant l'œsophage. La spirocercose peut être fatale dans sa forme hémorragique lorsqu'elle provoque une rupture de l'aorte au cours de la migration larvaire. À l'occasion, une migration larvaire aberrante vers des tissus inappropriés peut également entraîner une multitude de signes cliniques différents. La spirocercose est également fatale lorsque les nodules œsophagiens subissent une transformation maligne en sarcome, avec des métastases vers d'autres sites.

Le diagnostic ante mortem de la maladie à des stades très précoces est presque impossible. La spirocercose peut être suspectée sur la base de signes cliniques mais des examens complémentaires sont indispensables pour confirmer le diagnostic. L'œsophagoscopie et la radiographie jouent un rôle majeur dans le dépistage de cette maladie. Les modifications radiologiques thoraciques caractéristiques de la spirocercose sont la présence d'images de spondylite et d'anévrisme de l'aorte. L'observation de l'un de ces signes associée à la présence d'une ou plusieurs masses en regard de la zone de projection de l'œsophage caudal confirme le diagnostic dans des régions où la maladie est endémique. La tomодensitométrie est également très utile pour détecter les lésions œsophagiennes, spinales et aortiques, en particulier lors de spondylite débutante et de minéralisation aortique. Le diagnostic étiologique peut être confirmé par la mise en évidence des œufs caractéristiques dans les fèces, mais la sensibilité des techniques coproscopiques est faible. Les difficultés rencontrées avec ces techniques de microscopie ont amené les chercheurs à développer des techniques de recherche ADN afin d'augmenter la spécificité et surtout la sensibilité diagnostiques.

La prise en charge efficace d'une spirocercose œsophagienne bénigne repose sur un traitement prolongé par des injections hebdomadaires de doramectine ou d'ivermectine, ou des doses orales quotidiennes de doramectine, ou des doses orales répétées de milbémycine-oxime. L'association d'imidaclopride à 10% et de moxidectine à 2,5% pour chiens (Advocate®, Bayer) a également prouvée son efficacité après des applications hebdomadaires répétées et a obtenu l'A.M.M pour la prévention de la spirocercose canine. La milbémycine-oxime est aussi efficace pour prévenir la maladie.

Il est nécessaire de réussir à distinguer les formes bénignes des formes malignes afin de juger au mieux du pronostic et adapter le traitement. L'aspect macroscopique des nodules à l'œsophagoscopie peut être fortement évocateur. Une anémie, une leucocytose, une thrombocytose, une hypoalbuminémie et surtout une augmentation persistante des concentrations sériques en CRP, une concentration sanguine élevée en IL-8 et en VEGF, une hypovitaminose D et la présence d'une hypercoagulabilité semblent être des biomarqueurs intéressants qui, s'ils sont réunis dans un cas de spirocercose, doivent augmenter l'indice de

suspicion de malignité. De plus, la présence d'une ostéopathie hypertrophique est en faveur d'une transformation néoplasique du nodule œsophagien. Alors que la tomодensitométrie ne peut pas être comparée à l'endoscopie pour caractériser les lésions œsophagiennes, les images qu'elle fournit apportent un complément utile pour conclure quant à la présence d'une transformation néoplasique.

Les résultats de différentes études cliniques permettent d'envisager des traitements chirurgicaux pour l'exérèse des masses malignes avec ou sans chimiothérapie adjuvante. La technique chirurgicale préconisée pour le sarcome induit par *S. lupi* est une thoracotomie avec une œsophagectomie partielle. Une technique d'ablation per-endoscopique a été développée plus récemment comme un nouveau mode de résection moins invasif. L'intérêt d'une chimiothérapie, les molécules et les protocoles à utiliser ne sont toujours pas déterminés. Les thérapies d'avenir sont tournées vers des traitements adjuvants à base d'anticorps anti-VEGF, d'inhibiteurs des kinases ou encore de supplémentation en vitamine D.

## BIBLIOGRAPHIE

ALATZAS D.G., BRELLOU G.D., PSYCHAS V., PAPADOPOULOU P., MYLONAKIS M.E., SOUBASIS N. and RALLIS T.S. (2014). Spirocerca lupi-associated pyothorax in two dogs. *Hell Jl Companion Animal Med*, 3(1), pp. 66-69.

AL-SABI M.N.S., HANSEN M.S., CHRIEL M., HOLM E., LARSEN G. and LARSEN ENEMARK H. (2014). Genetically distinct isolates of Spirocerca sp. from a naturally infected red fox (*Vulpes vulpes*) from Denmark. *Vet. Parasitol.*, 205(1-2), pp. 389-396.

ALVAREZ J.G. (1937). *Spirocerca sanguinolenta* (Rudolphi, 1819) chez les chiens de Madrid (note *preliminaire*). *Mémoires originaux. Annales de parasitologie humaine et comparée*, Tome XV (1).

AMRANI F.E. (2011). Spirocerca lupi infections in dogs on the island of Curaçao - a survey. *Research Report Faculty of Veterinary Medicine Utrecht*.

ANDERSON R.C. (1992). Nematode parasites of vertebrates: their development and transmission. *CAB international*, 578 p.

ANDERSON R.C. (2000). Nematode parasites of vertebrates: their development and transmission, 2<sup>nd</sup> edition. *CAB international*, 672 p.

AROCH I., HARRUS S., AMIT T., BARK H., MARKOVICS A., HAGAG A., AIZENBERG Z. and LAVY E. (2011). Clinicopathologic findings in an experimental spirocerca lupi infection. *Isr. J. Vet. Med.*, 66 (1), pp. 19-25.

AROCH I., ROJAS A., SLON P., LAVY E., SEGEV G. and BANETH, G. (2015a). Serological cross-reactivity of three commercial in-house immunoassays for detection of Dirofilaria immitis antigens with Spirocerca lupi in dogs with benign esophageal spirocercosis. *Vet. Parasitol.*, 211, pp. 303–305.

AROCH I., MARKOVICS A., MAZAKI-TOVIM., KUZIS., HARRUS S., YAS E., BANETH G., BAR-EL M., BDOLAH-ABRAM T., SEGEV G. and LAVY E. (2015b). Spirocercosis in dogs in Israel: A retrospective case-control study (2004–2009). *Vet. Parasitol.*, 211, pp. 234–240.

AROCH I., AROGETI I., MARCOVICS A., SPIEGEL Y. and LAVY E. (2017). In vitro lectin binding to the outer surface of Spirocerca lupi at different life-stages. *Vet. Parasitol.*, 235, pp. 94–99.

AUSTIN C.M., KOK D.J., CRAFFORD D. and SCHAPER R. (2013). The Efficacy of a Topically Applied Imidacloprid 10 % / Moxidectin 2.5 % Formulation (Advocate®, Advantage® Multi, Bayer) against Immature and Adult Spirocerca lupi Worms in Experimentally Infected Dogs. *Parasitol. Res.*, 112, pp. 91–108.

AVNER A. and HERRTAGE M.E. (2013). Computed tomographic features of spirocercosis with putative benign oesophageal nodules in dogs. *Isr. J. Vet. Med.*, 68 (2), pp. 87-93.

- BABERO B.B, FAWZI A.H. and AL-DABAGH M.A. (1965). Zoonoses in Iraq. Further studies on spirocerciasis. *Br. Vet. J.*, 121, pp. 183-190.
- BAILEY W.S. (1963a). Parasites and cancer: sarcoma in dogs associated with *Spirocerca lupi*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 108, pp. 890-923.
- BAILEY W.S., CABRERA D.J. and DIAMOND D.L. (1963b). Beetles of the family scarabaeidae as intermediate hosts for *Spirocerca lupi*. *J. Parasitol.*, 49, pp. 485-488.
- BAILEY W.S. (1972): *Spirocerca lupi*: a continuing inquiry. *J. Parasitol.*, 58, pp. 3-22.
- BARRE N. (1982). Helminthes des animaux domestiques et sauvages de La Réunion. II. Oiseaux, reptiles, batraciens, poissons. *Rev. Elev. Méd. Vet. Pays Trop.*, 35(3), pp. 245-253.
- BERRY W.L. (2000) *Spirocerca lupi* esophageal granulomas in 7 dogs: resolution after treatment with doramectin. *J. Vet. Intern. Med.*, 14, pp. 609-612.
- BEUGNET F., CRAFFORD D., DE VOS C., KOK D., LARSEN D. and FOURIE J. (2016). Evaluation of the efficacy of monthly oral administration of afoxolaner plus milbemycin oxime (NexGard Spectra®, Merial) in the prevention of adult *Spirocerca lupi* establishment in experimentally infected dogs. *Vet. Parasitol.*, 226, pp. 150-161.
- BILLER B.J., ELMSLIE R.E., BURNETT R.C., AVERY A.C. and DOW S.W. (2007). Use of FoxP3 expression to identify regulatory T cells in healthy dogs and dogs with cancer. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 116, pp. 69-78.
- BLANCOU J. and ALBIGNAC R. (1976). Note sur l'infestation des Lémuriens malgaches par *Spirocerca tupi* (Rudolphi, 1809). *Rev. Elev. Méd. Vét. Pays trop.*, 29 (2), pp. 127-130.
- BLUME G.R., REIS J' J.L., GARDINER C.H., HOBERG E.P., PILITT P.A., VERISSIMO MONTEIRO R. and DE SANT'ANA F.J.F. (2014). *Spirocerca lupi* granulomatous pneumonia in two free-ranging maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) from central Brazil. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 26(6), pp. 815-817.
- BORAH N., MALIK M., SINGHA CK., SARMAH PC., BHATTACHARJEE K., RAHMAN T., KALITA A., BEGUM R. and SAIKIA M. (2015). A rare case of *Spirocerca lupi* infection in the anal mucosa of a dog and its surgical management. *Int. J. Recent Sci. Res.*, 6(9), pp. 6533-6535.
- BOYDELL P., PIKE R., CROSSLEY D. and WHITBREAD T. (2000). Sialodentitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 216, pp. 872-874.
- BRODEY R.S., THOMSON R.G., SAYER P.D. and EUGSTER B. (1977). *Spirocerca lupi* infection in dogs in Kenya. *Vet. Parasitol.*, 3, pp. 49-59.
- BUMBY M.M., WILLIAMS M.C., STEYL J.C.A., HARRISON-WHITE R., LUTERMANN H., FOSGATE G.T., DE WAAL P.J., MITHA J. and CLIFT S.J. (2017). Genotyping and comparative pathology of *Spirocerca* in black-backed jackals (*Canis mesomelas*) in South Africa. *BMC Vet. Res.*, 13 (245), 9p.
- BUSSIERAS J. et CHERMETTE R. (1988). Helminthologie vétérinaire. Abrégé de parasitologie vétérinaire. *Fascicule III, 1ere édition*. 267p.

- CETINKAYA M.A., YARDIMCI B. and YARDIMCI C. (2011). Hypertrophic osteopathy in a dog associated with intra-thoracic lesions: a case report and a review. *Vet. Med. (Praha)*, 56 (12), pp. 595–601.
- CHAI O., SHELEF I., BRENNER O., DOGADKIN O., AROCH I. and SHAMIR M.H. (2008). Magnetic resonance imaging findings of spinal intramedullary spirocercosis. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 49, pp. 456–459.
- CHAI O., YAS E., BRENNER O., ROJAS A., KONSTANTIN L. KLAINBART S. and SHAMIR M.H. (2018). Clinical characteristics of *Spirocerca lupi* migration in the spinal cord. *Vet. Parasitol.*, 253, pp. 16–21.
- CHANDRASEKHARON K.P., SASTRY G.A. and MENON M.N. (1958). Canine spirocercosis with special reference to the incidence and lesions. *Br. Vet. J.*, 114 (10), pp. 388-395.
- CHHABRA R.C. and SINGH K.S. (1972). On the life cycle of *Spirocerca lupi*: preinfectives stages in the intermediate host. *J. Helminthol.*, XLVI (2), pp. 125-137.
- CHIKWETO A., BHAIYAT M.I, TIWARI K.P., DE ALLIE C. and SHARMA R.N. (2012). Spirocercosis in owned and stray dogs in Grenada. *Vet. Parasitol.*, 190, pp. 613–616.
- CHOWDHURY N. and PANDE B.P. (1969). The Development of the Infective Larva of the Canine Oesophageal Tumour Worm *Spirocerca lupi* in Rabbits and its Histopathology. *Z. Parasitenkd.*, 32, pp. 1-10.
- CHRISTIE J., SCHWAN E.V., BODENSTEIN L.L., SOMMERVILLE J.E.M. and VAN DER MERWE L.L. (2011) The sensitivity of direct faecal examination, direct faecal flotation, modified centrifugal faecal flotation and centrifugal sedimentation/flotation in the diagnosis of canine spirocercosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 82(2), pp. 71–75.
- CLINTON M.A., DAWIE J.K., DIONNE C. and SCHAPER R. (2013). The Efficacy of a Topically Applied Imidacloprid 10 % /Moxidectin 2.5 % Formulation (Advocate®, Advantage® Multi, Bayer) against Immature and Adult *Spirocerca lupi* Worms in Experimentally Infected Dogs. *Parasitol. Res.*, 112, pp. 91–108.
- COSKUN S.Z. (1995). Diagnosis of *Spirocerca lupi* by IFAT in naturally infected dogs. *Turkiye Parazitol. Derg.*, 19, pp. 541–549.
- COSTA-SANTOS J.L. (2008). Parasitos de canídeos domésticos e silvestres da região do parque nacional da serra do cipó. Minas gerais, Brasil. *Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Parasitologia do Departamento de Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de Mestre em Parasitologia.*
- COUTO S.S., GRIFFEY S.M., DUARTE P.C. and MADEWELL B.R. (2002). Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Vet. Pathol.*, 39, pp. 33–41.
- DA FONSECA E.J., DO AMARANTE E.E.V.G., DE S. ABOUD L.C., HEES S.J., FRANCO R.J. and DE A. SILVA B.J. (2012). Fatal esophageal fibrosarcoma associated to parasitism by spirurid nematode *Spirocerca lupi* in a dog: a case report. *J. Parasit. Dis.*, 36, pp. 273–276.

- DAS S., ALIM M.A., HASSAN M.M., SIKDER S., MURADUZZAMAN, MASUDUZZAMAN M. (2011). Spirocercosis in stray dogs of Chittagong Metropolitan area of Bangladesh: an epidemiological and pathological investigation. *Vet. World*, 4 (11), pp. 485-491.
- DE LORENZI D. and FURLANELLO T. (2010). What is your diagnosis? Esophageal nodules in a dog: Esophageal nodules in a dog. *Vet. Clin. Pathol.*, 39, pp. 391–392.
- DE WAAL P.J., GOUS A., CLIFT S.J. and GREEFF J.M. (2012). High within-host genetic variation of the nematode *Spirocerca lupi* in a high-density urban dog population. *Vet. Parasitol.*, 187, (1-2), 259–266.
- DENNIS R., KIRBERGER R.M., BARR F.J. and WRIGLEY R.H. (2010) *Handbook of small animal radiology and ultrasound: techniques and differential diagnoses*. 2nd ed. London: Elsevier, pp. 210–219.
- DEPLAZES P., ECKERT J., MATHIS A., VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G. and ZAHNER H. (2016). *Parasitology in veterinary medicine*. Wageningen Academic Publishers, 653 p.
- DIAKOU A., KARAMANAVI E., EBERHARD M. and KALDRIMIDOU E. (2012). First report of *Spirocerca lupi* infection in red fox *Vulpes vulpes* in Greece. *Wildlife Biol.*, 18, pp. 333-336.
- DU PLESSIS C.J., KELLER N. and MILLWARD I.R. (2007). Aberrant extradural spinal migration of *Spirocerca lupi*: four dogs. *J. Small Anim. Pract.*, 48, pp. 275–278.
- DU TOIT C.A., SCHOLTZ C.H. and HYMAN W.B. (2008). Prevalence of the dog nematode *Spirocerca lupi* in populations of its intermediate dung beetle host in the Tshwane (Pretoria) Metropole, South Africa. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 75, pp. 315–321.
- DU TOIT C.A., HOLTER P., LUTERMANN H. and SCHOLTZ C.H. (2012). Role of dung beetle feeding mechanisms in limiting the suitability of species as hosts for the nematode *Spirocerca lupi*. *Med. Vet. Entomol.*, Short communication, 3 p.
- DVIR E., KIRBERGER R.M. and MALLECZEK D. (2001). Radiographic and computed tomographic changes and clinical presentation of spirocercosis in the dog. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 42, pp. 119–129.
- DVIR E., PERL S., LOEB E., SHKLAR-HIRSCH S., CHAI O., MAZAKI-TOVI M., AROCH I. and SHAMIR M.H. (2007). Spinal intramedullary aberrant *Spirocerca lupi* migration in 3 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 21, pp. 860–864.
- DVIR E., KIRBERGER R.M., MUKORERA V., VAN DER MERWE L.L. and CLIFT S.J. (2008). Clinical differentiation between dogs with benign and malignant spirocercosis. *Vet. Parasitol.*, 155, pp.80–88.
- DVIR E. and CLIFT S.J. (2010a). Evaluation of selected growth factor expression in canine spirocercosis (*Spirocerca lupi*)-associated non-neoplastic nodules and sarcomas. *Vet. Parasitol.*, 174, pp. 257–266.

- DVIR E., CLIFT S.J. and WILLIAMS M.C. (2010b). Proposed histological progression of the *Spirocerca lupi*-induced oesophageal lesion in dogs. *Vet. Parasitol.*, 168, pp. 71–77.
- DVIR E., KIRBERGER R.M., CLIFT S.J. and VAN DER MERWE L.L. (2010c). Review: challenges in diagnosis and treatment of canine spirocercosis. *Isr. J. Vet. Med.*, 65(1), pp. 5-10.
- DVIR E., SCHOEMAN J.P., CLIFT S.J., MCNEILLY T.N. and MELLANBY R.J. (2011). Immunohistochemical characterization of lymphocyte and myeloid cell infiltrates in spirocercosis-induced oesophageal nodules: Spirocercosis nodule characterization. *Parasite Immunol.*, 33, pp. 545–553.
- DVIR E., MELLANBY R.J., KJELGAARD-HANSEN M. and SCHOEMAN J.P. (2012). Plasma IL-8 concentrations are increased in dogs with spirocercosis. *Vet. Parasitol.*, 190, pp. 185–190.
- DVIR E. (2015). Developments in the therapy of spirocercosis induced sarcoma. *Vet. Rec.*, 177, pp. 363-364.
- ELIAS F., BARROS R.M., SANTOS-Junior H.L., ELOI R.S.A., SILVA V., FREITAS F. and FONSECA-ALVES C.E. (2016). Pathological Alterations in Dogs Resulting from Parasitism by *Spirocerca lupi*. *Acta Sci. Vet.*, 44(1), pp. 145.
- FAUST E.C. (1927). Migration route of *Spirocerca sanguinolenta* in its definitive host. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 25, pp. 192-195.
- FAUST E.C. (1929). The egg and first stage (Rhabditiform) larva of the nematode *Spirocerca sanguinolenta*. *Trans. Am. Microsc. Soc.*, 48(1), pp. 62-65.
- FAUST E.C. (1928). The life cycle of *Spirocerca sanguinolenta* - a natural nematode parasite of the dog. *Science New series*, 68 (1765), pp. 407-409.
- FERRANTELLI V., RIILI S., VICARI D., PERCIPALLE M., CHETTA M., MONTEVERDE V., GAGLIO G., GIARDINA G., USAI F. and POGLAYEN G. (2010). *Spirocerca lupi* isolated from gastric lesions in foxes (*Vulpes vulpes*) in Sicily (Italy). *Pol. J. Vet. Sci.*, 13(3), pp. 465-471.
- FINCHER G.T., STEWART T.B. and DAVIS R. (1970). Attraction of coprophagous beetles to feces of various animals. *J. Parasitol.*, 56(2), pp. 378-383.
- FISHER M.M., MORGAN J.P., KRECEK R.C. and KELLY P.J. (2009). Radiography for the diagnosis of spirocercosis in apparently healthy dogs, St. Kitts, West Indies. *Vet. Parasitol.*, 160, pp. 337–339.
- FITZSIMMONS W.M. (1960). Observations on the incidence, pathology and aetiology of *spirocerca lupi* infestation in Nyasaland. *Br. Vet. J.*, 116 (8), pp. 272-275.
- FREUNDT-REVILLA J, HEINRICH F, ZOERNER A, GESELL F, BEYERBACH M, SHAMIR M, OEVERMANN A., BAUMGARTNER W. and TIPOLD A. (2018) The endocannabinoid system in canine Steroid- Responsive Meningitis-Arteritis and Intrasplinal Spirocercosis. *PLoS ONE* 13(2): e0187197.
- GAL A., KLEINBART S., AIZENBERG Z. and BANNETH, G. (2005). Aortic thromboembolism associated with *Spirocerca lupi* infection. *Vet. Parasitol.*, 130, pp. 331–335.

- GARG U.K., GHOSHAL S.B., RICHHARIA V.S. and MISRAULIA K.S. (1989). An unusual occurrence of *Spirocerca lupi* worms in the heart of a dog. *Indian Vet. J.*, 66, pp. 1073.
- GARZOTTO C.K., BERG J., HOFFMANN W.E. and RAND W.M. (2000). Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.*, 14, pp. 587–592.
- GEORGI M.E., HAN H., and HARTRICK D.W. (1980). *Spirocerca lupi* (Rudolphi, 1809) nodule in the rectum of a dog from Connecticut. *Cornell Vet.*, 70(1), pp. 42-49.
- GHERMAN C.M. and MIHALCA A.D. (2017). A synoptic overview of golden jackal parasites reveals high diversity of species. *Parasit Vectors*, 10(419), 40p.
- GHOLI-TOLUEI M., AMNIATTALAB A. and RASOULI S. (2015). Oesophageal spirocercosis in stray dogs of Urmia. *Res. Opin. Anim. Vet. Sci.*, 5(9), pp. 388-391.
- GIANNELLI, A., BALDASSARRE, V., RAMOS, R.A.N., LIA, R.P., FURLANELLO, T., TROTTA, M., DANTAS-TORRES, F., BANETH, G. and OTRANTO, D. (2014). *Spirocerca lupi* infection in a dog from southern Italy: an “old fashioned” disease? *Parasitol. Res.*, 113, pp. 2391–2394.
- GOKBULUT C., KARADEMIR U., BOYACIOGLU M. and Mc KELLAR Q.A. (2006). Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs. *Vet. Parasitol.*, 135, pp. 347–354.
- GOTTLIEB Y., MARKOVICS A., KLEMENT E., NAOR S., SAMISH M., AROCH I. and LAVY E. (2011). Characterization of *Onthophagus sellatus* as the major intermediate host of the dog esophageal worm *Spirocerca lupi* in Israel. *Vet. Parasitol.*, 180, pp. 378–382.
- GOTTLIEB Y., LAVY E., KAUFMAN M., MARKOVICS A., GHANIM M. and AROCH I. (2012). A novel bacterial symbiont in the nematode *Spirocerca lupi*. *BMC Microbiol.*, 12, pp. 133.
- HAMIR A.N. (1984). Perforation of thoracic aorta in a dog associated with *Spirocerca lupi* infection. *Aust. Vet. J.*, 61, pp. 64.
- HAMIR A.N. (1986). Oesophageal perforation and pyothorax associated with *Spirocerca lupi* infestation in a dog. *Vet. Rec.*, 119, pp. 276.
- HARRUS S., HARMELIN A., MARKOVICS A. and BARK H. (1996): *Spirocerca lupi* infection in the dog: aberrant migration. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 32, pp. 125–130.
- HILL W.C. (1939). *Spirocerca longispiculata* n.sp. *Am. Midl. Nat.*, 21(3), pp. 636-640.
- HOLLAND M. (2001). French dogs at risk in Réunion Island. *Trends Parasitol.*, 17(12), pp. 572.
- HU C.H. and HOEPLI R.J.C. (1935). Route of Migration of *Spirocerca Sanguinolenta* in Experimentally Infected Dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 32(9), pp. 1393-1394.
- JAYAWARDENA K.L.T.D., KULARATHNA K.D.C.P., DE SILVA D.D.N. and DANGOLLA A. (2011). Spirocercosis-Associated Pyothorax in a Dog: A Case Report. *Proceedings of the Peradeniya University Research Sessions, Sri Lanka*, 16, pp. 113.

- JOUBERT K.E., MCREYNOLDS M.J. and STRYDOM F. (2005). Acute aortic rupture in a dog with spirocercosis following the administration of medetomidine. 0038-2809 *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 76(3), pp. 159–162.
- JYOTHISREE C.H. and HAFEEZ M.D. (2013). A study on prevalence of spirocercosis in certain parts of Andhra Pradesh, India. *IJASVM*, 1(3), pp. 59-56.
- KELLY P.J., FISHER M., LUCAS H. and KRECEK R.C. (2008). Treatment of esophageal spirocercosis with milbemycin oxime. *Vet. Parasitol.*, 156, pp. 358–360.
- KENAGY C.O. (1958). Oesophageal tumor in a dog. *Iowa State Univ. Vet.*, 20, 3(9).
- KIBERGER R.M. and ZAMBELLI A. (2007). Imaging diagnosis – Aortic thromboembolism associated with spirocercosis in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 48 (5), pp. 418–420.
- KIRBERGER R.M., DVIR E. and VAN DE MERWE L.L. (2009). The effect of positioning on the radiographic appearance of caudodorsal mediastinal masses in the dog. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 50(6), pp. 630–634.
- KIRBERGER R.M., VAN DER MERWE L.L. and DVIR E. (2012). Pneumoesophagography and the appearance of masses in the caudal portion of the esophagus in dogs with spirocercosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 240(4), pp. 420-426.
- KIRBERGER R.M., STANDER N., CASSEL N., PAZZI P., MUKORERA V., CHRISTIE J., CARSTENS A. and DVIR E. (2013a). Computed tomographic and radiographic characteristics of aortic lesions in 42 dogs with spirocercosis: Aortic Changes in Spirocercosis. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 54, pp. 212–222.
- KIRBERGER R.M., CLIFT S.J., VAN WILPE E. and DVIR E. (2013b). *Spirocercus lupi*-associated vertebral changes: A radiologic-pathologic study. *Vet. Parasitol.*, 195, pp. 87–94.
- KIRBERGER R.M., CASSEL N., STANDER N., MCLEAN M. and DVIR E. (2015). Triple phase dynamic computed tomographic perfusion characteristics of spirocercosis induced esophageal nodules in non-neoplastic versus neoplastic canine cases. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 56, pp. 257–263.
- KIRPENSTEIJN J., KIK M., RUTTEMAN G.R. and TESKE E. (2002). Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. *Vet. Pathol.*, 39, pp. 240–246.
- KLAINBART S., MAZAKI-TOVI M., AUERBACH N., AIZENBERG I., BRUCHIM Y., DANK G., LAVY E., AROCH I. and HARRUS S. (2007). Spirocercosis-associated pyothorax in dogs. *Vet. J.*, 173, pp. 209–214.
- KLAINBART S., CHAI O., VATURI R., RAPOPORT K., AROK I. and SHAMIR M.H. (2018). Nematode eggs observed in cytology of cerebrospinal fluid diagnostic for intramedullary *Spirocercus lupi* spinal cord migration. *Vet. Clin. Pathol.*, 47(1), pp. 138-141.
- KOK D.J., WILLIAMS E.J., SCHENKER R., ARCHER N.J. and HORAK I.G. (2010). The use of milbemycin oxime in a prophylactic anthelmintic programme to protect puppies, raised in an endemic area, against infection with *Spirocercus lupi*. *Vet. Parasitol.*, 174, pp. 277–284.

- KOK D.J., SCHENKER R., ARCHER N.J., HORAK I.G. and SWART P. (2011). The efficacy of milbemycin oxime against pre-adult *Spirocerca lupi* in experimentally infected dogs. *Vet. Parasitol.*, 177, pp. 111–118.
- LAVY E., AROCH I., BARK H., MARKOVICS A., AIZENBERG I., MAZAKI-TOVI M., HAGAG A. and HARRUS S. (2002) Evaluation of doramectin for the treatment of experimental canine spirocercosis. *Vet. Parasitol.*, 109, pp. 65–73.
- LAVY E., HARRUS S., MAZAKI-TOVI M., BARK H., MARKOVICS A., HAGAG A., AIZENBERG I. and AROCH I. (2003). *Spirocerca lupi* in dogs: prophylactic effect of doramectin. *Res. Vet. Sci.*, 75, pp. 217–222.
- LE SUEUR C., BOUR S. and SCHAPER R. (2010). Efficacy of a combination of imidacloprid 10%/moxidectin 2.5% spot-on (Advocate® for dogs) in the prevention of canine spirocercosis (*Spirocerca lupi*). *Parasitol. Res.*, 107, pp. 1463–1469.
- LEFKADITIS M.A. (2002). An important clinical case of *spirocerca lupi* in dog, and the way of treatment with the use of ivermectin. Presentation of the nematodes parasite *Spirocerca lupi* and also the drug, Ivermectin. *Scientia Parasitologica*, 2, pp. 102-106.
- LENEHAN T.M. and FETTER A.W. (1985). Hypertrophic osteopathy. In: Newton CD, Nunamaker DM (eds.): *Textbook of Small Animal Orthopaedics*. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 603-609.
- LINDSAY N., KIRBERGER R. and WILLIAMS M. (2010). Imaging diagnosis-spinal cord chondrosarcoma associated with spirocercosis in a dog: spinal cord chondrosarcoma associated with *Spirocerca lupi* in a Dog. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 51, pp. 614–616.
- LIU G.H., WANG Y., SONG H.Q., LI M.W., AI L., YU X.L. and ZHU X.Q. (2013). Characterization of the complete mitochondrial genome of *Spirocerca lupi*: sequence, gene organization and phylogenetic implications. *Parasit Vectors*, 6(45), 9p.
- LOBETTI R. (2000). Survey of the incidence, diagnosis, clinical manifestations and treatment of *Spirocerca lupi* in South Africa. *J. S. Afr. Vet. Ass.*, 71(1), pp. 43–46.
- LOBETTI R. (2012). Successful resolution of oesophageal spirocercosis in 20 dogs following daily treatment with oral doramectin. *Vet. J.*, 193, pp. 277–278.
- LONDOÑO Y. and GIRALDO CE. (2003). Osteosarcoma generalizado y megaesófago secundario, ocasionados por infección de *Spirocerca lupi* en un canino. *Rev. Col. Cienc. Pec.*, 16(1), pp. 63-69.
- MARKOVICS A. and MEDINSKI B. (1996). Improved diagnosis of low intensity *Spirocerca lupi* infection by the sugar flotation method. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 8, pp. 400-401.
- MAZAKI-TOVI M., BANETH G., AROCH I., HARRUS S., KASS P.H., BEN-ARI T., ZUR G., AIZENBERG I., BARK H. and LAVY E. (2002). Canine spirocercosis: clinical, diagnostic, pathologic, and epidemiologic characteristics. *Vet. Parasitol.*, 107, pp. 235–250.
- MELLENDEZ R.D and SUAREZ-PELLIN C. (2001). *Spirocerca lupi* and dogs: the role of nematodes in carcinogenesis. *Trends Parasitol.*, 17(11), pp. 516.

- MENSE M.G., GARDINER C.H., MOELLER R.B., PARTRIDGE H.L. and WILSON, S. (1992). Chronic emesis caused by a nematode induced gastric nodule in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 201, pp. 597–598.
- MERIN J.L. (2008). Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *La Lettre du Pharmacologue*, 22(2).
- MINNAAR W.N. and KRECEK R.C. (2001) Helminths in dogs belonging to people in a resource-limited urban community in Gauteng, South Africa. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 68, pp. 111-117.
- MINNAAR W.N., KRECEK R.C. and FOURIE L.J. (2002). Helminths in dogs from a peri-urban resource-limited community in Free State Province, South Africa. *Vet. Parasitol.*, 107, pp. 343-349.
- MORANDI F., ANGELICO G., VERIN R. and GAVAUDAN S. (2014). Fatal spirocercosis in a free-ranging red fox. *Vet. Rec.*, 174, pp. 228.
- MORETTI M. and PEZZANI M. (1959). Rare pathology of the newborn: spirocercosis of the intestine, fetal meconium peritonitis and extrinsic atresia of the ileum in a premature newborn infant. *Pediatrics (Napoli)*, 67, pp. 931-947.
- MUKARATIRWA S. and SINGH V.P. (2010). Prevalence of gastrointestinal parasites of stray dogs impounded by the Society for the Prevention of Cruelty to Animals (SPCA), Durban and Coast, South Africa. *J. S. Afr. Vet. Ass.*, 81(2), pp. 123-125.
- MUKARATIRWA S., PILLAY E. and MUNSAMMY K. (2010). Experimental infection of selected arthropods with spirurid nematodes *Spirocerca lupi* Railliet & Henry, 1911 and *Gongylonema ingluvicola* Molin, 1857. *J. Helminthol.*, 84, pp. 369-374.
- MUKORERA V., VAN DER MERWE L.L., LAVY E., AROCH I. and DVIR E. (2011a). Serum alkaline phosphatase activity is not a marker for neoplastic transformation of esophageal nodules in canine spirocercosis: Total serum ALP in canine spirocercosis. *Vet. Clin. Pathol.*, 40, pp. 389–392.
- MUKORERA V., DVIR E., VAN DER MERWE L.L. and GODDARD A. (2011b). Serum C-Reactive Protein Concentration in benign and Malignant Canine Spirocercosis. *J. Vet. Intern. Med.*, 25, pp. 963–966.
- MUKORERA V., KIRBERGER R.M., MABETA P. and DVIR E. (2013). Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations in Dogs with Spirocercosis. *J. Vet. Intern. Med.*, 27, pp. 1642–1645.
- MURRAY M., CAMPBELL H. and JARRETT W.F.H. (1964). *Spirocerca lupi* in a cheetah. *East Afr. Wildl. J.*, 2, pp. 164.
- MYLONAKIS M.E., KOUTINAS A.F., LIAPI M.V., SARIDOMICHELAKIS M.N. and RALLIS T.S. (2001). A comparison of the prevalence of *Spirocerca lupi* in three groups of dogs with different life and hunting styles. *J. Helminthol.*, 75, pp. 359-361.

- MYLONAKIS M.E., RALLIS T.S., KOUTINAS A.F., VERVERIDIS H.N. and FYTIANOU A. (2004). A comparison between ethanol-induced chemical ablation and ivermectin plus prednisolone in the treatment of symptomatic esophageal spirocercosis in the dog: a prospective study on 14 natural cases. *Vet. Parasitol.*, 120, pp. 131–138.
- MYLONAKIS M.E., RALLIS T., KOUTINAS A.F., LEONTIDES L.S., PATSIKAS M., FLOROU M., PAPADOPOULOS E. and FYTIANOU A. (2006). Clinical signs and clinicopathologic abnormalities in dogs with clinical spirocercosis: 39 cases (1996–2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 228(7).
- MYLONAKIS M.E., RALLIS E. and KOUTINAS A.F. (2008). Canine spirocercosis. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 30(2), pp. 111-116.
- MYLONAKIS M.E., CERON J.J., LEONTIDES L.S., RALLIS T.S. and KOUTINAS A.F. (2012). Serum acute phase proteins in dogs with symptomatic esophageal spirocercosis. *Vet. Parasitol.*, 190, pp. 191–195.
- NIVY R., CALDIN M., LAVY E., SHAABON K., SEGEV G. and AROCH I. (2014). Serum acute phase protein concentrations in dogs with spirocercosis and their association with esophageal neoplasia – A prospective cohort study. *Vet. Parasitol.*, 203, pp. 153–159.
- OKANISHI H., MATSUMOTO J., AOKI H., KAGAWA Y., ASANO K., NOGAMI S. and WATARI T. (2013). Successful resolution of esophageal granulomas in a dog infected with *Spirocerca lupi*. *J. Vet. Med. Sci.*, 75, pp. 1629–1632.
- OLIVEIRA-SEQUEIRA T.C.G., AMARANTE A.F.T., FERRARI T.B. and NUNES L.C. (2002). Prevalence of intestinal parasites in dogs from Sao Paulo State, Brazil. *Vet. Parasitol.*, 103, pp. 19–27.
- ONO S. (1929). *Gymnopleurus* sp. as the intermediate host of spiruridae found in the vicinity of Mukden, South Manchuria. *J. Vet. Med. Sci. ence*, 8(1), 51-58.
- ONO S. (1933). Studies on the life history of spiruridae in Manchuria. *J. Vet. Med. Sci.*, 12(3), pp. 165-184.
- ORYAN A., SADJJADI S.M., MEHRABANI D. and KARGAR M. (2008). Spirocercosis and its complications in stray dogs in Shiraz, southern Iran. *Vet. Med. (Praha)*, 53 (11), pp. 617–624.
- PAVLOVIC I., KULISIC Z. and MILUTINOVIC M. (1997). The role of foxes (*Vulpes vulpes* L.) in the epizootiology and epidemiology of nematoda parasitic zoonoses. *Acta Vet.*, 47(2-3), pp. 177-182.
- PAZZI P. (2012). Haemostatic abnormalities in canine spirocercosis. *Satisfaction partielle des exigences pour le titre de doctorat vétérinaire. Faculté des sciences vétérinaires, Université de Pretoria*, 49p.
- PAZZI P., TOMPKINS S. and KIBERGER R.M. (2012). Canine spirocercosis-associated extraskelatal osteosarcoma with central nervous system metastasis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 84(1)(71), 4 p.

- PAZZI P., GODDARD A., KRISTENSEN A.T. and DVIR E. (2014). Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Canine Spirocerosis and Its Association with Systemic Inflammation. *J. Vet. Intern. Med.*, 28, pp. 21–29.
- PAZZI P., KAVKOVSKY A., SHIPOV A., SEGEV G. and DVIR E. (2018). *Spirocerca lupi* induced oesophageal neoplasia: Predictors of surgical outcome. *Vet. Parasitol.*, 250, pp. 71–77.
- PENCE D.B. and STONE J.E. (1978). Visceral Lesions in Wild Carnivores Naturally Infected with *Spirocerca lupi*. *Vet. Pathol.*, 15, pp. 322-331.
- PERERA P.K., RAJAPAKSE R.P.V.J. and RAJAKARUNA R.S. (2013). Gastrointestinal parasites of dogs in Hantana area in the Kandy District. *J. Natn. Sci. Foundation Sri Lanka* 41(2), pp. 81-91.
- PHYTHIAN C.J., STAFFORD K.D., COLES G.C. and MORGAN E.R. (2018). Taeniid and other parasite ova in the faeces of working sheepdogs in south-west England. *Vet. Rec.*, published Online First: 06 March 2018. doi: 10.1136/vr.104707.
- PSADER R., BALOGH M., PAPA K., STERCZE A., LUKACS Z. and HARNOS A. (2017). Occurrence of *Spirocerca lupi* Infection in Hungarian Dogs Referred for Gastroscopy. *Parasitol. Res.*, 116, pp. 99–108.
- RALLIS T., MORAITOU K. and VLEMMAS J. (1995). Gastroesophageal intussusception in an adult dog. *Canine Practice*, 20, pp. 7–11.
- RAMACHANDRAN P.V., SHAKIR S.A. and RAMAKRISHNAN R. (1984). Spirocerosis in canines: a necropsy survey. *Cheiron TNJVAS*, 13 (03), pp. 132–135.
- RANEN E., SHAMIR M.H., SHAHAR R. and JOHNSTON D.E. (2004a). Partial Esophagectomy with Single Layer Closure for Treatment of Esophageal Sarcomas in 6 Dogs. *Vet Surg*, 33, pp. 428–434.
- RANEN E., LAVY E., AIZENBERG I., PERL S. and HARRUS S. (2004b). Spirocerosis-associated esophageal sarcomas in dogs. A retrospective study of 17 cases (1997-2003). *Vet. Parasitol.*, 119, pp. 209–221.
- RANEN E., DANK G., LAVY E., PERL S., LAHAV D. and ORGAD U. (2008). Oesophageal sarcomas in dogs: Histological and clinical evaluation. *Vet. J.*, 178, pp. 78–84.
- RAVINDRAN R., APARNA M., JOHNS J., MITHIN U.C., VARGHESE S., JYOTHIMOL G., CHANDRASEKHAR L. and AJITHKUMAR K.G. (2014). Application of semi-nested PCR for detection of larval stages of *Spirocerca lupi* in garden lezards (*Calotes versicolor*). *Vet. Arh*, 84, pp. 305-310.
- RAYER P.F.O. (1843). *Archives de médecine comparée, Baillière, volume 1, 313 p.*
- RECHE-EMONOT M., BEUGNET F. and BOURDOISEAU G. (2001). Étude épidémiologique et clinique de la spirocerose canine à l'île de la réunion à partir de 120 cas. *Rev. Méd. Vét.*, 152(6), pp. 469-477.
- REGNOULT M.G., DUBOIS J. and FREDET C. (1961). Note sur la spirocerose canine dans la République de Haute-Volta. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.*, 14, pp. 205–208.

- REID K., MITHA J.R., GREEFF J.M. and DE WAAL P.M. (2015). Molecular genomics resource for the parasitic nematode *Spirocerca lupi*: Identification of 149 microsatellite loci using FIASCO and next generation sequencing. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 203, pp. 1–4.
- RIBELIN W.E. and BAILEY W.S. (1958). Esophageal sarcomas associated with *spirocerca lupi* infection in the dog. *Cancer*, 11(6), pp. 1242-1246.
- RINAS M.A., NESNEK R., KINSELLA J.M. and DEMATTEO K.E. (2009). Fatal aortic aneurysm and rupture in a neotropical bush dog (*Speothos venaticus*) caused by *Spirocerca lupi*. *Vet. Parasitol.*, 164, pp. 347–349.
- ROJAS A., SEGEV G., MARKOVICS A., AROCH I. and BANETH G. (2017a). Detection and quantification of *Spirocerca lupi* by HRM qPCR in fecal samples from dogs with spirocercosis. *Parasit Vectors*, 10(435), 8p.
- ROJAS A., FREEDBERG N., MARKOVICS A., GOTTLIEB Y. and BANETH G. (2017b). Influence of physical and chemical factors on the embryonation, hatching and infectivity of *Spirocerca lupi*. *Vet. Parasitol.*, 242, pp. 71–78.
- ROJAS A., SANCHIS-MONSONIS G., ALIC A., HODZIC A., OTRANTO D., YASURLANDAU D., MARTINEZ-CARRASCO C. and BANETH G. (2018). *Spirocerca vulpis* sp. nov. (Spiruridae:Spirocercidae): description of a new nematode species of the red fox, *Vulpes vulpes* (Carnivora: Canidae). *Parasitology*, pp. 1–12.
- ROSA CT., SCHOEMAN JP., BERRY JL., MELLANBY RJ. and DVIR E. (2013). Hypovitaminosis D in Dogs with Spirocercosis. *J. Vet. Intern. Med.*, 27, pp. 1159–1164.
- ROSHINI S., SAWALE G. K., PATIL G. N., MUSTARE A. K., MHASE A. K., MOREGAONKAR S. D., KADAM D. P., ROHIR.R. and BHARKAD G. P. (2013). *Spirocerca lupi* associated granuloma in a stray dog: a case report. *Indian Journal of Canine Practice*, 5 (1), pp. 81-84.
- ROTHMANN W. and DE WAAL PJ. (2017). Diversity of *Spirocerca lupi* in domestic dogs and black-backed jackals (*Canis mesomelas*) from South Africa. *Vet. Parasitol.*, 244, pp. 59–63.
- SAKO K., RENSBURG I.J, CLIFT S. and NAIDOO V. (2017). The use of primary murine fibroblasts to ascertain if *Spirocerca lupi* secretory/excretory protein products are mitogenic *ex vivo*. *BMC Vet. Res.*, 13 (262), 8p.
- SANTOS A.S.O., SILVEIRA L.S., LEMOS L.S., MOREIRA L., SILVA A.C., CARVALHO E.C.Q. and MATOS W.R. (2004). Aneurismas aorticos pela espirocercose canina em Brasilia (Relato de caso). *Rev. Bras. Saude Prod. An.*, 5(1), pp. 25-30.
- SAROSIEK J., ROURK R.M., PIASCIK R., NAMIOT Z., HETZEL D.P. and MCCALLUM R.W. (1994). The effect of esophageal mechanical and chemical stimuli on salivary mucin secretion in healthy individuals. *Am. J. Med. Sci.*, 308(1), pp. 23-31.
- SASANI F., JAVANBAKHT J., JAVAHERI A., HASSAN M.A.M. and BASHIRI S. (2014). The evaluation of retrospective pathological lesions on spirocercosis (*Spirocerca lupi*) in dogs. *J. Parasit. Dis.*, 38, pp. 170–173.

SCHOEMAN J.P. (2013). Spirocerca lupi Infection and Climate Change: An Emerging Problem? WSAVA, *World Congress Proceedings*.

SCHROEDER H. and BERRY L. (1998). Salivary gland necrosis in dogs: a retrospective study of 19 cases. *J. Small Anim. Pract.*, 39, pp. 121-125.

SEGEV G., ROJAS A., LAVY E., YAFFE M., AROCH I. and BANETH G. (2018). Evaluation of a spot-on imidacloprid-moxidectin formulation (Advocate®) for the treatment of naturally occurring esophageal spirocercosis in dogs: a double-blinded, placebo-controlled study. *Parasit Vectors*, 11(127), 8p.

SEIBOLD H.R., BAILEY W.S., HOERLIN B.F., JORDAN E. and SCHWABE C. (1955) Observations on the possible relation of malignant esophageal tumors and Spirocerca lupi lesions in the dog. *Am. J. Vet. Res.*, 16, pp. 5-14.

SEILER R.J. (1979). Primary pulmonary osteosarcoma in a dog with associated hypertrophic osteopathy. *Vet. Pathol.*, 16, pp. 369-371.

SEN K. and ANANTARAMAN M. (1971). Some Observations on the Development of Spirocerca lupi in its Intermediate and Definitive Hosts. *J. Helminthol.*, XLV(2/3), pp. 129-131.

SENEVIRATNA P., FERNANDO S.T. and DHANAPALA S.B. (1966). Disophenol treatment of spirocercosis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 148, pp. 269-274.

SHETA E., ELZOMOR S., FARGHALI H., AHMED K.A. and ELKADER N. A. A. (2014). Endoscopic depiction and treatment evaluation of Spirocerca lupi in dogs. *Glob. Vet.*, 13(2), pp. 258-265.

SHIPOV A., KELMER G., LAVY E., MILGRAM, J., AROCH, I. and SEGEV, G. (2015). Long-term outcome of transendoscopic oesophageal mass ablation in dogs with Spirocerca lupi-associated oesophageal sarcoma. *Vet. Rec.*, 177, pp. 365.

SINGH J., BHARGAVA A.K. and TYAGI R.P.S. (1974). Angiographic findings for the diagnosis of the Spirocerca infestations in dogs. *Haryana Agr. Univ. J. Res.*, 4, pp. 18-21.

SINGH B., JUYAL P.D. and SOBTI V.K. (1999): Spirocerca lupi in a subcutaneous nodule in a dog in India. *J. Vet. Parasitol.*, 13, pp. 59-60.

STARR L.E. (1941). "Spirocerca Lupi," *Iowa State Univ. Vet.*, 3(3-2).

STEPHENS L.C., GLEISER C.A. and JARDINE J.H. (1983). Primary pulmonary fibrosarcoma associated with Spirocerca lupi infection in a dog with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 182 (5), pp. 496-498.

STETTNER N., RANEN E., DANK G., LAVY E., AROCH I., HARRUS S., BRENNER O. and HARMELIN A. (2005). Murine xenograft model of Spirocerca lupi-associated sarcoma. *Comp. Med.*, 55(6), pp. 510-514.

STETTNER N., RANEN E., DANK G., LAVI E., BRENNER O. and HARMELIN A. (2007). Chemotherapeutic treatment of xenograft Spirocerca lupi-associated sarcoma in a murine model. *Comp. Med.*, 57(3), pp. 267-271.

- SZAFRANSKA E., WASIELEWSKI O. and BERESZYNSKI A. (2010). A faecal analysis of helminth infections in wild and captive wolves, *Canis lupus L.*, in Poland. *J. Helminthol.*, 84, pp. 415-419.
- SZCZESNA J. and POPIOŁEK M. (2007). The first record of *Spirocerca lupi* (Rudolphi, 1809) (Spirocercidae, Nematoda) from Poland based on faecal analysis of wolf (*Canis lupus L.*). *Helminthologia.*, 44(4), pp. 230-232.
- THANIKACHALAM M., SUNDARARAJ A. and RAMAKRISHNAN R. (1984): Cystitis associated with a nematode in a dog. *Cheironology*, 13, pp. 220–222.
- THOROLD P.W. and HOLMES C.R. (1956). *Spirocerca lupi* infection in dogs in Kenya. *Bull. Epizoot. Dis. Afr.*, 4, pp. 283-284.
- TIAM A. (1976). Contribution à l'étude de l'épidémiologie et du traitement de la spirocercose canine en Haute –Volta. Thèse de doctorat vétérinaire. Dakar : Faculté de médecine et de pharmacie, 100p.
- TRAVERSA D. (2007a). Molecular diagnosis of certain nematode infections can save life and beauty, and preserve breeds of socially relevant and sporting animals. *Vet. Parasitol.*, 150, pp. 1-5.
- TRAVERSA D., COSTANZO F., IORIO R., AROCH I. and LAVY E. (2007b). Mitochondrial cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene sequence of *Spirocerca lupi* (Nematoda, Spirurida): Avenues for potential implications. *Vet. Parasitol.*, 146, pp. 263–270.
- TRAVERSA D., AVOLIO S., MODRÝ D., OTRANTO D., IORIO R., AROCH I., CRINGOLI G., MILILLO P., ALBRECHTOVA K., MIHALCA AD. and LAVY E. (2008). Copromicroscopic and molecular assays for the detection of cancer-causing parasitic nematode *Spirocerca lupi*. *Vet. Parasitol.*, 157, pp. 108–116.
- TUDURY E.A., GRAÇA D.L., ARIAS M.V.B, PEREIRA A.B. and BALLARIN M.R. (1995). *Spirocerca lupi* induced acute myelomalacia in the dog. A case report. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, 32(1), pp. 22-26.
- TURK RD. (1960). Occurrence of the nematode *Spirocerca lupi* in unusual locations. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 137, pp. 721-722.
- UPADHYE S.V., DHOOT V.M. and KOLTE S.W. (2001). *Spirocerca* infection in tiger. *Zoo's Print Journal*, 16(3), pp. 450.
- VAN DER MERWE L.L., KIRBERGER R.M., CLIFT S., WILLIAMS M., KELLER N. and NAIDOO V. (2008). *Spirocerca lupi* infection in the dog: A review. *Vet J.*, 176, pp. 294–309.
- VAN DER MERWE L.L., CHRISTIE J., CLIFT S.J. and DVIR E. (2012). Salivary gland enlargement and sialorrhoea in dogs with spirocercosis- A retrospective and prospective study of 298 cases. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 83(920), 7 p.
- VENNERVALD B.J. and POLMAN K. (2009). Helminths and malignancy. *Parasite Immunol.*, 31, pp. 686–696.

- VRDOLJAK K.J., CASSEL N. and DVIR E. (2014). Oesophagogastric intussusception associated with spirocercosis in dog. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 85(1065), 5 p.
- WALDROP J.E., STONEHAM A.E., TIDWELL A.S., JAKOWSKI R.M., ROZANSKI E.A. and RUSH J.E. (2003). Aortic dissection associated with aortic aneurysms and posterior paresis in a dog. *J. Vet. Intern. Med.*, 17, pp. 223–229.
- WHARTON L.D. (1917). The Intestinal Worms of Dogs in the Philippine Islands. *J. Parasitol.*, 4(2), pp. 80-82.
- WITHERS S.S., JOHNSON E. G., CULP W. T. N., RODRIGUEZ Jr C. O., SKORUPSKI K. A. and REBHUN R. B. (2015). Paraneoplastic hypertrophic osteopathy in 30 dogs. *Vet. Comp. Oncol.*, 13(3), pp. 157–165.
- YAS E., KELMER G., SHIPOV A., BEN-OZ J. and SEGEV G. (2013). Successful transendoscopic oesophageal mass ablation in two dogs with *Spirocerca lupi* associated oesophageal sarcoma. *J. Small Anim. Pract.*, 54, pp. 495–498.
- YILDIRIM Z., KUTSAL O. and AVCIOĞLU H. (2007). Spirocercosis in a dog. *Vet. Fak. Derg.*, 54, pp. 61-64.
- YOGESHPRIYA S. (2016). A complete overview on spirocercosis in dogs. *International Journal of Food, Agriculture and Veterinary Sciences*, 6, pp. 16-20.



Annexe 1 : Synthèse des signes cliniques rapportés dans la littérature

D'après Van der Merwe et al. (2008)

SIGNES CLINIQUES	Dvir et al. 2001 (n = 27 chiens)	Emonot-Reche et al. 2001 (n = 105)	Mazaki-Tovi et al. 2002 (n= 50)	Ranen et al. 2004 (n= 17)	Mylonakis et al. 2006 (n= 39) *signes directement rapportés par les propriétaires		Aroch et al. 2015b (n= 133)
<b>GASTRO-INTESTINAUX</b>	29,6%		66%		97%		
Dysphagie / odynophagie	14,8%	31%			87%	59%*	6,8 %
Régurgitation	64% (sur n = 39 chiens)	12,5% (sur n = 120 chiens)	60%	94%	56%	69%*	37,6%
Vomissements					5%	3%*	64%
Hématémèse				18%			
Sialorrhée	18,5%	5,7%	8%	24%	36%	33%*	16,5%
Sialoadénomégalie				29%		5,3%	
Diarrhée		5,7%	8%				12,8%
Méléna	3,7%		18%	29%	8%		2,3%
<b>RESPIRATOIRES</b>	59,3%		20%				
Dyspnée	40,7 %	16,2%	12%				18,8%
Bruits respiratoires anormaux	7,4%						
Toux	25,9%	16,2%	10%	18%	5%	8%*	14,3%
<b>VASCULAIRES</b>							
Bruits cardiaques étouffés	3,7 %						
Muqueuses pâles				29%			
<b>NERVEUX ET MUSCULO-SQUELETTIQUES</b>	29,6%		18%	18%			4,5%
Paraparésie			14%				
Convulsions	11,1%						
Douleur dorsale			4%				
Boiterie	22,2%	1,9%					8,3%
<b>AUTRES</b>			52%				

Pyrexie	51% (sur n = 39 chiens)	22%	24%	41%			9%
Perte de poids +/- cachexie	77% (sur n = 39 chiens)	49,5%	10%	35%	31%	13%*	42,9%
Abattement/léthargie	11,1%	25%	22%	59%		8%*	31,6%
Modification de l'appétit/anorexie	62% (sur n = 39 chiens)		18%	41%	8%	31%*	
Mort soudaine	7,4%	3,8% (hémorragie interne)					
Collapsus	3,7%						
Lymphadénomégalie	29,6%				13%		
AUCUNS SIGNES CLINIQUES		27,5%	4%				



**HOAREAU Anna**

**LA SPIROCERCOSE CANINE : BILAN DES CONNAISSANCES ACTUELLES**

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, 25 octobre 2018

**RESUME :** La spirocerose canine est une maladie parasitaire tropicale à tendance cosmopolite causée par le nématode *Spirocerca lupi*. C'est une parasitose responsable de nodules pouvant obstruer l'œsophage. Dans les infestations précoces, le parasite peut ne provoquer aucun signe clinique évocateur de spirocerose. Cette forme asymptomatique est difficile à diagnostiquer. Les symptômes de la spirocerose canine, lorsqu'ils se manifestent, revêtent généralement un caractère polymorphe. Les signes cliniques classiques résultent surtout du ou des nodule(s) obstruant l'œsophage. La spirocerose peut être fatale dans sa forme hémorragique en provoquant une rupture de l'aorte au cours de la migration larvaire. Une migration larvaire aberrante vers des tissus inappropriés peut également entraîner une multitude de signes cliniques différents selon les tissus impliqués. La spirocerose est également fatale lorsque les nodules œsophagiens subissent une transformation maligne en sarcome, avec des métastases vers d'autres sites.

Après la présentation du parasite et du tableau lésionnel qu'il entraîne, cette étude bibliographique regroupe les informations de la littérature devant permettre à tout vétérinaire de suspecter et diagnostiquer une spirocerose. Les différents traitements disponibles et leurs schémas posologiques y sont discutés ; ainsi que les stratégies de prévention. Les clés permettant de distinguer forme bénigne et forme maligne sont présentées. Enfin, les avancées scientifiques récentes concernant notamment la physiopathologie de la transformation maligne et la prise en charge des sarcomes par chirurgie d'exérèse ou ablation per-endoscopique sont détaillées.

**MOTS CLES :**

- Chien
- Œsophage
- Spirocerca lupi
- Sarcome
- Biomarqueurs

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Stéphane NANCEY

1er Assesseur : Madame le Docteur Emilie KRAFFT

2ème Assesseur : Madame le Docteur Magalie RENE MARTELLET

**DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 25 octobre 2018**