

Traitement de la leishmaniose canine : actualités*

° G. BOURDOISEAU et °° Ph. DENEROLLE

° Professeur, Unité de Parasitologie, École Nationale Vétérinaire de Lyon, B.P. 83, 1, avenue Bourgelat, F-69280 Marcy l'Étoile
°° Docteur vétérinaire, Clinique vétérinaire, 14, boulevard Stalingrad, F-83500 La Seyne/Mer

RÉSUMÉ

La leishmaniose canine est une protozoose en expansion, et divers protocoles thérapeutiques ont été envisagés. Les diverses molécules utilisables sont rapidement présentées, en faisant référence à des publications et à une étude clinique entreprise par les auteurs à propos de l'association Glucantime® (antimoniote de méglumine) - Zyloric® (allopurinol), qui semble donner actuellement des résultats satisfaisants, tant sur le plan clinique que pour la diminution des risques de rechutes.

MOTS-CLÉS : leishmaniose - Glucantime® - antimoniote de méglumine - Zyloric® - allopurinol - chien.

La leishmaniose canine constitue une préoccupation croissante tant pour nos confrères que pour les médecins : augmentation régulière du nombre de cas confirmés, extension de la zone de foyer, caractère stable de la zone d'endémie au sein de laquelle la contamination est très importante, préoccupation des médecins devant l'incidence de la leishmaniose humaine et les risques non négligeables d'apparition de souches de parasites résistants aux antimoniotes [12].

Depuis quelques années, diverses molécules, selon des protocoles différents, ont été utilisées chez le chien avec des succès variables [8] ; des données récentes concernant le métabolisme de molécules anciennes ont été acquises ; des publications permettent aujourd'hui d'utiliser des résultats issus d'essais comparatifs ; les médecins, lors de réunions et de congrès motivés par cette protozoose, attirent notre attention sur les risques de la chimiorésistance. Pour toutes ces

* Cet article s'inspire de la conférence donnée par le premier auteur au Congrès Mondial Vétérinaire, Septembre 1999.

SUMMARY

Treatment of canine leishmaniasis : update. By G. BOURDOISEAU and Ph. DENEROLLE.

Canine leishmaniasis is a spreading disease and several treatments are tested. Several drugs are presented and the combination of meglumine (Glucantime) and allopurinol (Zyloric) gives the best score in terms of clinical efficacy and incidence of clinical relapses.

KEY-WORDS : leishmaniasis - Glucantime® - meglumine antimoniote - Zyloric® - allopurinol - dog.

raisons, il semble aujourd'hui possible et nécessaire de recourir à une attitude thérapeutique consensuelle, alliant efficacité optimale, diminution des risques de rechute, faible toxicité et respect d'une santé publique de qualité.

L'objet de cet article est triple :

— définir les éléments objectifs permettant au praticien de proposer au propriétaire une décision : possibilité de traitement avec une définition précise des risques et des inconvénients, ou nécessité d'une euthanasie ;

— choisir un protocole thérapeutique optimal permettant, en l'état actuel des connaissances, de fournir, avec une probabilité maximale, des chances de guérison clinique ;

— envisager un suivi de cet animal traité.

Décision thérapeutique *versus* euthanasie

La leishmaniose canine est une protozoose infectieuse, inoculable, due à la multiplication, au sein des cellules du sys-

tème des phagocytes mononucléés, d'un protozoaire *Leishmania infantum* transmis par l'intermédiaire de phlébotomes. Deux caractéristiques essentielles doivent être retenues par le praticien confronté au cas clinique :

— le caractère zoonotique de la maladie : la leishmaniose viscérale humaine (LVH) est due à la même espèce et au même zymodème de leishmanie. La transmission à l'homme se fait, de façon quasi-exclusive, par l'intermédiaire des phlébotomes préalablement infectés à la faveur d'un repas de sang pris sur un chien infecté : **l'espèce canine constitue dans nos régions le réservoir du parasite**. Notre attitude de clinicien et de thérapeute en la matière est donc potentiellement lourde de conséquences ;

— la persistance du parasite au sein de l'organisme : la leishmanie, par des mécanismes complexes, est capable non seulement de résister aux divers processus de destruction élaborés par le macrophage, mais également de s'y multiplier, de sorte que, non seulement **tout chien leishmanien, exprimant des symptômes ou non, est susceptible d'entretenir un foyer endémique** (parce qu'il héberge des parasites viables et infectants dans la lymphe dermique capables d'infecter des phlébotomes), mais en outre, **même au terme d'un traitement, est exposé à des rechutes** (c'est-à-dire des manifestations cliniques variées dues à une multiplication du parasite en divers tissus à partir de quelques leishmanies persistantes).

Au terme d'un diagnostic confirmé (suspicion clinique, sérologie «positive», mise en évidence du parasite) le praticien doit donc se préoccuper d'abord des risques de transmission à l'homme, puis des chances de guérison clinique de l'animal.

Première préoccupation : protection de la santé publique, motivée par les éléments suivants :

Le nombre de cas humains autochtones n'est pas très élevé (environ 15 cas annuels depuis 1992) ; toutefois, le contact homme - parasite est fréquent : une enquête épidémiologique fondée sur un test intra-dermique à la leishmanine [16] a révélé une moyenne de 30 % de sujets présentant une réaction positive dans la localité de l'Abadie (Alpes Maritimes), et jusqu'à 60 % chez des personnes âgées. Ceci démontre qu'en zone d'endémie, la plupart des sujets sont piqués par des phlébotomes infectés, que ceci est proportionnel avec la durée de séjour dans le foyer et qu'ils élaborent à l'encontre de la leishmanie une réaction d'hypersensibilité retardée efficace ; or, les causes d'immunodépression deviennent de plus en plus variées et nombreuses [1] : soit virale (virus de l'immunodéficience humaine responsable du SIDA), soit iatrogé-

nique (utilisation de corticoïdes et/ou d'immunodépresseurs pour le traitement de certaines hémopathies, de processus néoplasiques, ou à la suite d'une greffe) : de tels sujets peuvent exprimer, à la faveur de l'immunodépression induite, une leishmaniose - maladie plusieurs années après une leishmaniose - infection. La LVH est devenue désormais une maladie de l'adulte (alors qu'elle était désignée autrefois sous le terme de LV infantile) : en certaines régions méditerranéennes, 75 % des cas concernent l'adulte, 50 à 60 % d'entre eux étant VIH+.

Un élément épidémiologique nouveau et important mérite d'être retenu [2] : il est vraisemblable qu'au sein des toxicomanes, l'utilisation des seringues est à l'origine non seulement de la transmission du virus HIV, mais également de la leishmanie abondamment présente dans le sang périphérique des sujets immunodéprimés ; la transmission purement mécanique de leishmanies est donc (pour ne pas dire probable) chez l'homme, elle est à envisager entre chien (présentant des ulcères cutanés par exemple en surface desquels sourd une lymphe contaminée) et l'homme (en situation pathologique). La consultation d'un animal leishmanien vivant au sein d'une famille dont l'un des membres est en situation médicale grave n'est donc plus, malheureusement, statistiquement exceptionnelle et médicalement sans risque.

Deuxième préoccupation : chances de guérison.

Le pronostic, c'est-à-dire l'ensemble des informations permettant d'apprécier aussi précisément que possible les chances de guérison et tous les risques et complications possibles, est très variable d'un sujet à un autre. La question posée par le propriétaire est néanmoins systématique et appelle de la part du praticien une réponse argumentée et raisonnée : c'est uniquement un faisceau d'arguments (cliniques, biologiques, immunologiques) qui guidera le praticien vers une proposition de décision que, seul le propriétaire prendra.

Pour schématiser, le tableau I présente deux situations opposées et extrêmes pour lesquelles le pronostic est relativement tranché ; fréquemment, dans la pratique courante, la situation est intermédiaire et donc plus difficile.

Le pronostic s'appuiera sur les bases suivantes :

— l'état clinique de l'animal et la situation d'accès primaire ou de rechute, c'est-à-dire l'ancienneté relative de la contamination et de la multiplication des parasites ; la précocité diagnostique et thérapeutique est déterminante ; la leucopénie imputable à une lymphopénie signe plutôt une leishmaniose ancienne ;

situation <i>a priori</i> favorable	situation <i>a priori</i> défavorable
animal jeune premier accès de leishmaniose fonctions rénales satisfaisantes anémie régénérative sérologie avec titre bas	animal âgé en situation de rechute insuffisance rénale confirmée anémie arégénérative sérologie avec titre élevé

TABEAU I. — Situations extrêmes permettant la définition d'un pronostic relativement facile.

— le fonctionnement rénal : la leishmaniose est une maladie toujours associée à une insuffisance rénale reposant sur une glomérulonéphrite imputable à l'importance des complexes immuns circulants (CIC). Il a été possible d'établir une relation entre l'urémie - créatininémie et le taux de CIC. L'élimination normale des produits du métabolisme est donc en partie dégradée, et davantage lors de l'utilisation de produits leishmanicides néphrotoxiques ; il est capital, à la fois pour la décision thérapeutique et la nature du traitement envisagé, d'apprécier cette glomérulonéphrite par les valeurs d'urémie, de créatininémie et de protéinurie, celles-ci pouvant conduire à surseoir la prescription de leishmanicides ;

— les données biologiques : électrophorèse des protéines, numération - formule permettant d'apprécier et de qualifier l'anémie ;

— toutefois, le critère essentiel est le fonctionnement du système immunitaire. Les données cliniques immunologiques [17, 18] permettent de considérer aujourd'hui une dualité de la réponse : soit le chien est capable d'élaborer une réaction d'hypersensibilité retardée (production d'interféron γ , d'interleukine 2, lymphocytes T CD8+ et certains CD4+ capables de stimuler les macrophages, faible taux d'anticorps plutôt d'isotype IgG2) et la situation clinique évoluera favorablement ; soit le chien sera incapable d'élaborer une telle réaction (forte production d'IL4, forte quantité d'anticorps plutôt d'isotype IgG1) et la situation clinique deviendra rapidement péjorative malgré le traitement.

Malheureusement, il n'est pas possible aujourd'hui et dans des conditions pratiques, d'explorer la nature de cette réponse ; seule l'intradermo-réaction à la leishmanine peut, de façon imparfaite, orienter le clinicien ; ni la qualification des populations et sous-populations lymphocytaires ni le titre de la sérologie ne peuvent, POUR UN INDIVIDU DONNÉ, donner un pronostic précis. Ces données ont une valeur prédictive quand elles se rapportent à UN EFFECTIF : les chiens cliniquement très atteints présentent une diminution des LyTCD4+ et un fort taux d'anticorps, et réciproquement.

Protocole thérapeutique

THÉRAPEUTIQUE NON SPÉCIFIQUE

Il est parfois nécessaire, au vu d'une insuffisance rénale prononcée, de retarder le traitement spécifique et de privilégier une «réanimation rénale» : perfusion, utilisation de cor-

ticoïdes non-retard en vue de diminuer la formation des CIC et les lésions induites (prednisone à 1 mg/kg, p.o. durant 4-5 jours).

Nous ne développerons pas ici la thérapeutique particulière de l'uvéïte leishmanienne (sous-conjonctivale de corticoïde - retard) ou de la leishmaniose nodulaire (exérèse chirurgicale).

THÉRAPEUTIQUE SPÉCIFIQUE

Quelques molécules se sont avérées efficaces en matière de leishmaniose canine (cf. tableau II) ; volontairement, nous ne citerons pas celles qui, après utilisation, n'ont montré aucune efficacité.

L'antimoniote de méglumine est commercialisé en France sous le nom de Glucantime®. Les indications du laboratoire conseillent une dose de 200 à 300 mg/kg, toutes les 48 h, par les voies sous-cutanée (SC), intra-musculaire (IM), intra-péritonéale (IP) ou intra-veineuse (IV), en série de 15 à 20 injections. Du fait d'une certaine stibio-intolérance (troubles digestifs, torpeur, douleurs musculaires et articulaires : manifestations réversibles), pour ne pas dire d'une néphrotoxicité (troubles rénaux, pancréatiques et cardiaques), il est conseillé de commencer avec une dose réduite de moitié pour les premières injections puis d'augmenter progressivement les doses.

Diverses études cliniques et pharmacologiques permettent dorénavant de modifier, parfois radicalement, certaines de ces données [4, 19, 20, 21] :

— la demi-vie de la molécule est de 20 minutes après une administration IV, 42 minutes pour la voie IM et 120 minutes pour la voie SC ; la concentration maximale est atteinte 90 à 120 minutes, 210 à 240 minutes respectivement après une administration IM et SC ; la voie IV est caractérisée sur le plan pharmacologique par 3 phases successives : une très courte correspondant à la distribution de la molécule dans le foie, la rate,..., une décroissance rapide (transformation du stibié pentavalent en composé trivalent dans le foie) et une décroissance lente reposant sur l'élimination rénale du composé ; les voies IM et SC sont approximativement très proches pour les concentrations plasmatiques, mais la diffusion viscérale est moins rapide ;

— la dose quotidienne optimale (ayant démontré une efficacité) est de 100 mg/kg, pouvant être fractionnée en 2 (50 mg/kg matin et soir) ;

principe actif	nom commercial	AMM leishmaniose canine
antimoniote de méglumine	Glucantime®	+
pentamidine	Lomidine®	+
allopurinol	Zyloric®	-
amphotéricine B	Fungizone®	-
quinolones	Baytril®, Marbocyl®	-

TABLEAU II. — Liste de molécules leishmanicides ou leishmaniostatiques.

— enfin, la durée d'administration doit être de 20 jours au minimum (voire 30), soit de façon continue, soit en 2 cures de 10 jours séparées par une pause de 10 jours.

Tout ceci concourt à retenir le protocole suivant : **administration quotidienne, par la voie SC, de 100 mg/kg, durant une période de 20 jours au minimum.** Le critère d'efficacité semble être davantage la diffusion étalée, constante du produit dans l'organisme, sans induire l'apparition de «fenêtres», périodes au cours desquelles le parasite aurait la faculté de se multiplier, plutôt que la quantité administrée.

La *pentamidine* est utilisée par la voie IM profonde, à la dose de 2 puis de 4 mg/kg, toutes les 48 h durant plusieurs mois (!). La toxicité n'est pas négligeable : locale d'abord (nécrose importante entraînant une perte massive de la peau et du tissu conjonctif sous-cutané : abcès froid, douloureux), puis rénale, cardiaque et pancréatique (hypoglycémie précoce réversible, puis hyperglycémie tardive irréversible).

Aucune étude n'a démontré une efficacité supérieure au glucantime, y compris en association avec lui.

L'*amphotéricine B* n'a pas d'AMM chez le chien (recours aux présentations destinées à l'espèce humaine). Cet antibiotique se fixe de façon irréversible à l'ergostérol constitutif de la membrane du parasite, altérant ainsi les fonctions de perméabilité de celle-ci, provoquant par fuite du potassium intracellulaire la mort du parasite (leishmanie ou champignon) ; cette molécule est douée également de propriétés immunostimulantes (activation des macrophages et des monocytes, des phénomènes oxydatifs, de l'excrétion de certaines interleukines).

Chez le chien [13], l'amphotéricine B peut être utilisée de 2 façons : soit par la voie IV stricte, à raison de 0,5-0,8 mg/kg, injectée en 5-30 secondes, 2 à 3 fois par semaine jusqu'à une dose totale de 10-15 mg/kg : Fungizone®, flacon de 50 mg à mélanger à 10 ml d'eau ; soit par la voie orale sous la forme liposomale [7], présentation permettant une meilleure efficacité (du fait de la phagocytose par le macrophage) à une dose moindre (donc une toxicité plus faible). Cette forme liposomale reste la présentation de choix dans les pays industrialisés du fait de son efficacité et de la facilité d'utilisation. Devant le risque croissant d'apparition de chimio-résistance, le vétérinaire, agent de santé publique, se doit de ne pas favoriser de tels risques par une utilisation irraisonnée d'une telle présentation.

L'amphotéricine présente une néphrotoxicité importante (vasoconstriction entraînant une diminution de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire) nécessitant de surseoir l'administration dès que la créatininémie dépasse 25 mg/l (ou 220 µmol/l).

Les *quinolones* [6] sont des composés organiques artificiels dérivés de la quinolone ; ces substances bloquent la réplication et la transcription de l'ADN en inhibant l'action d'une enzyme : l'ADN-gyrase (ou topo-isomérase II), métal-enzyme à magnésium, responsable du sur-enroulement des chaînes d'ADN dans l'espace ; elles sont ainsi bactéricides, accessoirement leishmanicides. Cette propriété a été observée *in vitro* et à propos de leishmanioses cutanées humaines.

L'enrofloxacin (Baytril®), à la dose de 10 mg/kg/j, p.o. a montré une certaine efficacité : amélioration clinique notable, augmentation de poids, reprise de l'appétit, diminution des titres en anticorps,... mais semble sans effet sur les ulcères cutanés (observations personnelles) ; en outre, après une amélioration clinique spectaculaire, il n'est pas rare d'observer une rechute deux mois après le début du traitement.

Les autres quinolones (marbofloxacin ayant une AMM chez le chien : Marbocyl® ; les présentations destinées à l'homme) méritent d'être testées. Toutefois, toutes ces quinolones doivent faire l'objet d'études cliniques de terrain avec un suivi biologique, parasitologique et sérologique afin de définir précisément leur posologie.

L'ADN-gyrase des bactéries étant très différente de celle des mammifères, les quinolones sont très faiblement toxiques chez ces espèces (indice thérapeutique de l'ordre de 400) ; ceci constitue une propriété très intéressante, du fait de l'absence de néphrotoxicité.

Ces divers aspects doivent être définis à la faveur d'études cliniques approfondies.

L'*allopurinol* n'a pas d'AMM chez le chien ; il est utilisé chez l'homme pour le traitement de la goutte (Zyloric®).

Tous les protozoaires sont dépendants de l'hôte parasité pour l'acquisition des bases nécessaires à leur survie et à leur multiplication en tant qu'éléments indispensables à la synthèse de l'acide ribonucléique ; l'allopurinol prenant la place des bases interdit ainsi la synthèse d'un ARN normal et possède donc des propriétés leishmaniostatiques confirmées *in vitro* et *in vivo*. La dose leishmaniostatique chez le chien est de 15 mg/kg, p.o, 2 fois par jour [5].

Aucun effet toxique n'a été enregistré chez le chien à ces doses si ce n'est exceptionnellement des lésions cutanées de photosensibilisation totalement réversibles à l'interruption du traitement.

Le Zyloric® seul a donné des résultats contradictoires [10, 14] : VERCAMMEN *et al.* [22], LISTE *et al.* [15] obtiennent des guérisons cliniques après 1 à 3 mois de traitement sans effets secondaires.

Il a été possible, dans une étude portant sur 96 chiens parasités naturellement [9], de comparer par plusieurs critères les résultats de 3 protocoles thérapeutiques différents (cf. tableau III) définissant trois lots :

— lot 1 : Glucantime®, 100 mg/kg/j; SC, 30 j
+ Zyloric® 15 mg/kg, matin et soir, p.o, pendant

8 mois supplémentaires ; au terme des 30 jours, sont effectués un contrôle clinique et un dosage des protéines sériques ;

— lot 2 : Glucantime® seul, selon les indications du fabricant : 200 mg/kg, SC toutes les 48 h, jusqu'à 3 mois de traitement lorsque l'amélioration clinique est patente et le titre en immunofluorescence indirecte est inférieur à 1/50 ;

— lot 3 : Zyloric® seul, 15 mg/kg, matin et soir, tous les jours, 30 jours. Ce traitement a du être arrêté et remplacé par le traitement classique du fait des très mauvais résultats observés, sans que les animaux lors de ce second protocole, soient réintégrés dans l'étude.

critères retenus	lot 1	lot 2	lot 3
nombre de chiens traités	45	40	11
nombre de guérisons	37 (82 %)	22 (55 %)	2 (18 %)
nombre d'échecs :	8 (18 %)	18 (45 %)	9 (82 %)
morts	3 (7 %)	12 (30 %)	nd
rechutes	5 (11 %)	6 (15 %)	nd
mauvais état général	0	0	9 (82 %)
séronégatation	6 (14 %)	12 (30 %)	1 (9 %)
survie			
à 2 ans	27 (60 %)	12 (30 %)	2 (18 %)
à 3 ans	7 (15,5 %)	5 (12,5 %)	nd
à 5 ans	3 (7 %)	5 (12,5 %)	nd

nd : non déterminé

TABLEAU III. — Résultats obtenus selon trois protocoles différents chez 96 chiens.

Les chiens sont de diverses races, d'un âge moyen de 6 ans, inclus dans l'étude selon des critères cliniques (amaigrissement, adénomégalies, lésions cutanées, origine géographique) habituels ou non (formes atypiques), parasitologiques (mise en évidence du parasite dans les ponctions ganglionnaires, médullaires ou les biopsies cutanées) et sérologiques (IFI : *Leishmania*Spot, Biomérieux, seuil du laboratoire 1/200 ; les animaux avec des formes oculaires (uvéite) et rénales (glomérulonéphrite nécessitant l'usage de corticoïdes) sont exclus de l'étude.

En terme d'efficacité clinique, confirmée par des critères biologiques, l'association Glucantime® - Zyloric® démontre donc son intérêt par rapport au «traitement classique» :

— le nombre d'échecs thérapeutiques (dégradation de l'état général, rechute ou mort) est plus grand dans le groupe 3 que dans le 2 (respectivement 82 et 45 %), plus grand dans le groupe 2 que dans le 1 (45 % et 18 % respectivement) ;

— en outre, la nature de l'échec n'est pas la même (mort ou rechute pour les groupes 1 et 2, sans différence statistiquement significative).

Certains avantages non négligeables ont pu être observés avec ce protocole :

— l'administration du Zyloric® peut être commencée dès le premier jour, lors de la confirmation diagnostique, même si l'état de l'animal nécessite une thérapeutique de réanimation rénale qui interdit l'administration de Glucantime® ;

— cette association présente un intérêt prophylactique évident : ALVAR *et al.* suivent 6 chiens naturellement infectés (2 dits asymptomatiques ou dans un état clinique apparemment satisfaisant, 2 oligosymptomatiques, 2 polysymptomatiques, tous positifs en sérologie) sur les plans clinique, hématologique, sérologique, parasitologique (mise en évidence du parasite et mise en culture) et entomologique (phlébotomes nourris sur ces chiens avant et au cours du traitement puis disséqués). Le traitement (Glucantime®, 40 mg/kg, IM, 20 jours et Zyloric® 20 mg/kg, p.o, 30 jours) donne les résultats suivants [3] :

- l'infection des phlébotomes, démontrée par l'observation de promastigotes, se réalise indépendamment de l'état clinique de l'animal, ce qui démontre que les chiens apparemment sains ou en état clinique satisfaisant contribuent, comme leurs congénères exprimant de nombreux symptômes caractéristiques, à l'entretien et au développement du foyer ; ceci confirme la nécessité, dans une perspective de prophylaxie, de considérer la totalité de la population canine, indépendamment de l'état clinique ;

- en revanche, les phlébotomes ne sont pas infectés (et donc infectants) lorsqu'ils se nourrissent durant les 4 mois suivant la fin de la cure thérapeutique, ce qui signifie que celle-ci pourrait contribuer, si elle était appliquée à une large échelle, à stériliser les sources de parasites pour les vecteurs [11].

— GINEL *et al.* [10] ont démontré qu'au terme d'une cure thérapeutique classique (Glucantime® 100 mg/kg/j SC, 20 j de traitement suivis d'une interruption de 10 j, puis suivis d'une seconde cure à la même dose de 10 j, et Zyloric® 30 mg/kg/j, p.o, durant 3 mois), un «traitement de maintien» à raison du Zyloric® 20 mg/kg/j, une semaine par mois, a permis de n'observer aucune rechute alors que les animaux sans pression d'allopurinol présentaient un taux de rechute de 86 % dans les 14 mois suivants ;

— toutefois, le Zyloric®, s'il diminue les risques de rechute, ne stérilise pas l'animal sur le plan parasitaire comme le démontrent les travaux de CAVALIERO *et al.* : 10 chiens traités à l'allopurinol à la dose de 10 mg/kg/j, p.o durant 2 à 24 mois, retrouvent pour 9 d'entre eux un état clinique satisfaisant mais associé à la mise en évidence du parasite après mise en culture ou technique PCR à partir de ponction ganglionnaire ou de prélèvement de sang périphérique. ROURA *et al.* révèlent, par une technique PCR appliquée sur des prélèvements de moelle osseuse provenant de chiens traités avec l'association Glucantime® (80 mg/kg/j, IM, 30 j) - Zyloric® (10 mg/kg, 2 fois/j, p.o, 6 mois), la présence de matériel génétique parasitaire chez 7 chiens sur 16.

Malgré ces inconvénients et limites, l'association Glucantime® - Zyloric® demeure, tant sur le plan de l'efficacité thérapeutique stricte que de l'intérêt prophylactique, l'association la plus intéressante. Il conviendrait de multiplier les études de terrain, tant épidémiologiques que cliniques et sérologiques, afin de confirmer les résultats, définir la posologie optimale à visée prophylactique du Zyloric® après la cure thérapeutique préalablement définie. Les autres protocoles et les autres molécules ne présentent pas par rapport au précédent d'avantages indéniables tant en ce qui concerne leur efficacité ou que la facilité de leur administration ; les présentations d'amphotéricine B sous une forme liposomale doivent être réservées à un strict usage hospitalier.

Bibliographie

1. — ALVAR J. : Leishmaniasis and AIDS co-infection : the spanish example. *Parasitol. Today*, 1994, **10**, 160-163.
2. — ALVAR J., CANAVATE C., GUTIERREZ-SOLAR B., JIMENEZ M., LAGUNA F., LOPEZ-VELEZ R., MOLINA R. et MORENO J. : *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection : the first 10 years. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, **10**, 298-319.
3. — ALVAR J., MOLINA R., SAN ANDRÉS M., TESOURO M., NIETO J., VITUTIA M., GONZALEZ F., SANS ANDRÉS M.D., BOGGIO J., RODRIGUEZ F., SAINZ A. et ESCACENAS C. : Canine leishmaniasis : clinical, parasitological and entomological follow-up after chemotherapy. *Annals of Trop. Med. Parasitol.*, 1994, **88**, 371-378.
4. — BELLOCI C., CECI L., CARLI S., TASSI P., MONTESISSA C., DE NATALE G., MARCOTRIGIANO G. et ORMAS P. : Disposition of antimony and aminosidine in dogs after administration separately and together : implications for therapy of leishmaniasis. *Res. Vet. Science*, 1995, **58**, 123-127.
5. — CANIOT V. : L'intérêt du Zyloric® dans le traitement de la leishmaniose canine. A propos de 32 cas. Thèse Doct. Vét., Lyon I, 1997, n° 2, 82 p.
6. — CESTER C.C., SCNEIDER M. et TOUTAIN P.L. : Comparative kinetics of two orally administered fluoroquinolones in dog : enrofloxacin versus marbofloxacin. *Rev. Méd. Vét.*, 1996, **147**, 703-716.
7. — DAVIDSON R.N., DI MARTINO L., GRADONI L., GIACCHINO R., RUSSO R., GAETA G.B., PEMPINELLO R., SCOTT S., RAIMONDI F., CASCIO A., PRESTILEO T., CALDEIRA L., WILKINSON R.J. et BRYCESON A.D.M. : Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis : a multi-centre trial. *Quarterly J. of Med.*, 1994, **87**, 75-81.
8. — DENEROLLE P. : Leishmaniose canine : difficultés du diagnostic et du traitement (125 cas). *Prat. Méd. Chir. An. Comp.*, 1996, **31**, 137-145.
9. — DENEROLLE P. et BOURDOISEAU G. : Combination allopurinol and antimony treatment versus antimony alone and allopurinol alone in the treatment of canine leishmaniasis (96 cases). *J. Vet. Int. Med.*, 1999, **13**, 413-415.
10. — GINEL P.J., LUCENA R., LOPEZ R. et MOLLEDA J.M. : Use of allopurinol for maintenance of remission in dogs with leishmaniasis. *J. Small Ann. Pract.*, 1998, **39**, 271-274.
11. — GRADONI L., MAROLI M., GRAMICCIA M. et MANCIANTI F. : *Leishmania infantum* infection rate in *Phlebotomus perniciosus* fed on naturally infected dogs under antimonial treatment. *Med. Vet. Entomology*, 1987, **1**, 339-342.
12. — GRAMICCIA M., GRADONI L. et ORSINI S. : Decreased sensitivity to meglumine antimoniate (Glucantime®) of *Leishmania infantum* isolated from dogs after several courses of drug treatment. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1992, **86**, 613-620.
13. — LAMOTHE J. : Essai de traitement de la leishmaniose canine par l'amphotéricine B (39 cas). *Prat. Méd. Chir. An. Comp.*, 1997, **32**, 133-141.
14. — LESTER S.J. et KENYON J.E. : Use of allopurinol to treat visceral leishmaniasis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996, **209**, 615-617.
15. — LISTE F. et GASCON M. : Allopurinol in the treatment of canine leishmaniasis. *Vet. Rec.*, 1995, **137**, 23-24.
16. — MARTY P., OZON C., RAHAL A., GARI-TOUSSANT M., LELIÈVRE A., IZRI M.A., HAAS P. et LE FICHOUX Y. : Leishmaniose dans les Alpes Maritimes. Caractéristiques épidémiologiques actuelles. *Méd. armées*, 1994, **22**, 29-31.
17. — PINELLI E., BOOG C.J.P., RUTTEN V.P.M., VAN DIJK B., BERNADINA W.E. et RUITENBERG E.J. : A canine CD8+ cytotoxic T-cell line specific for *Leishmania infantum* - infected macrophages. *Tissue Antigens*, 1994, **43**, 189-192.
18. — PINELLI E., KILLICK-KENDRICK R., WAGENAAR J., BERNADINA W., DEL REAL G. et RUITENBERG J. : Cellular and humoral immune responses in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum*. *Infection and Immunity*, 1994, **62**, 229-235.
19. — SLAPPENDEL R.J. et TESKE E. : The effect of intravenous or subcutaneous administration of meglumine antimoniate (Glucantime®) in dogs with leishmaniasis. A randomized clinical trial. *Vet. Quarterly*, 1997, **19**, 10-13.
20. — VALLADARES J.E., ALBEROLA J., ESTEBAN M. et ARBOIX M. : Disposition of antimony after the administration of N-methylglucamine antimoniate to dogs. *Vet. Rec.*, 1996, **137**, 181-183.
21. — VALLADARES J.E., RIERA C., ALBEROLA J., GALLEGO M., PORTUS M., CRISTOFOL C., FRANQUELO C. et ARBOIX M. : Pharmacokinetics of meglumine antimoniate after administration of a multiple dose in dogs experimentally infected with *Leishmania infantum*. *Vet. Parasitol.*, 1998, **75**, 33-40.
22. — VERCAMMEN F. et DE DEKEN R. : Antibody kinetics during allopurinol treatment in canine leishmaniasis. *Vet. Rec.*, 1996, **139**, 264.