

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du

Diplôme de Master

**Suivi de l'efficacité du traitement à base d'antibiotiques d'un
cas d'Ehrlichiose canine**

Présenté par

Mokrani Kelly

Devant le jury :

Président(e) :	HADDOUM.M.R.	MAA	ISV-BLIDA
Examineur :	YAHIMI. A.	MCB	ISV-BLIDA
Promoteur :	DJOUDI.M.	MCB	ISV-BLIDA

Année : 2020-2021

Remerciements

A Dieu tout puissant qui m' a guidé, m' a donné la force et le courage nécessaire pour réaliser ce travail.

*A mon professeur et promoteur Docteur Djoudi Mustapha, Vous m' avez accordé un grand privilège en acceptant de m'encadrer.
Je vous remercie aussi pour la gentillesse et la bienveillance dont vous avez fait preuve durant ces dernières années.*

Je vous prie , d'accepter dans ce travail le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

Aux membres du Jury, Docteur Haddoum et Docteur Yahimi qui me font honneur d'évaluer ce travail.

*Au Professeur et Chef de service en Parasitologie à l'hôpital Mustapha Pacha Hamrioui Boussaad, je tenais à vous remercier pour votre grande aide dans ce projet de fin d'étude et pour le précieux temps que vous m' avez accordé.
Merci d'avoir été accueillant et bienveillant.*

Au Docteur Mokrani L qui m' a été d'un grand soutien et a toujours été là pour moi .

Au Cabinet Vétérinaire « Le Petit Hydra »,à Rym, Abdou, Mourad et Rania qui ont toujours été là pour moi et m' ont ouvert leur porte afin d'apprendre et d'acquérir de l'expérience.

Au Docteur Ezziane Aldelbaoui, qui m' a permis d'avoir tous les éléments nécessaires à la réalisation de mes travaux pratiques mais aussi de m' avoir transmis son savoir.

Au Docteur Chaba et son stagiaire Malek, je vous remercie de m' avoir donné l'accès à vos travaux effectués.

Mes remerciements s'adressent à tous les enseignants de l'ISV Blida qui ont contribué de loin ou de près à notre formation et à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail,

A mes parents,

Qui m'ont toujours donné le meilleur dans la vie, pour leur soutien et toute la tendresse à mon égard chaque jour que nous vivons et sans qui je ne serai jamais où je suis. Je leurs dois tout et j'espère aujourd'hui les rendre fières de mon parcours.

A mes chères soeurs,

Louisa, toi la plus grande qui entreprends tout avec douceur et qui sais bien nous conseiller surtout avec beaucoup de patience et qui sera toujours là pour moi à n'importe quel instant. Anissa, toi avec qui tout est droit et carré mais avec toujours beaucoup de bienveillance et qui es toujours protectrice avec moi.

Sarah, toi la plus merveilleuse qui apporte beaucoup de joie dans la famille, toujours souriante, qui me chérie et m'oriente dans mes choix chaque jour.

A tata Samira,

Toi qui es toujours présente dans ma vie et qui m'a toujours guidé et encadré dans mes études dès mon plus jeune âge, je te remercie encore pour toutes ces années de galère mais qui ont tout de même payé.

A Omar,

Avec qui nos destins se sont liés et qui je l'espère ne se sépareront jamais et que nous resterons toujours ensemble.

A mes beaux-frères,

Fraichement arrivés dans la famille, mais tellement bien intégrés et sur qui je pourrai toujours compter.

A Farah,

Toi mon acolyte, mon binôme mais surtout ma meilleure amie, sans toi ces belles années d'étude n'auraient jamais été les mêmes. J'espère qu'on sera toujours soudées comme on l'est aujourd'hui et qu'on continuera à avancer ensemble dans le futur.

A mes amis, Boutheyna, Katia, Amira, Soumeya, Salah, Mohamed Amine, Anis, Riyad, Lies

Avec qui nous avons eu la même vocation et nous continuerons toujours de partager la même passion.

A tous ceux dont je n'ai pas cité le nom mais qui ont contribué à ma réussite.

Résumé

Le travail réalisé a pour objectif de montrer l'efficacité du traitement de l'ehrlichiose monocytaire canine.

La première partie s'intéresse au traitement à base de tétracyclines qui sont des antibiotiques de premier choix contre l'affection, et leurs associations avec un autre médicament en complément du traitement.

Ainsi que sur les différentes posologies mises en évidence dans les travaux de certains chercheurs, et dont l'efficacité a fait l'objet de plusieurs études expérimentales pour pouvoir définir d'une certaine manière quelle est la meilleure conduite à tenir lors de cas d'ehrlichiose chez le chien.

Elle fait aussi le point sur l'importance d'un traitement à base d'antibiotiques qui doit être bien respecté afin de ne pas avoir d'antibiorésistance et d'en comprendre les conséquences.

La seconde partie quant à elle, est une étude expérimentale personnelle se basant sur le suivi d'un cas de chien atteint d'ehrlichiose canine dans la région centre de l'Algérie, le but est de savoir si le traitement utilisé pour combattre l'infection est efficace, de voir si le dosage et le traitement administré a réellement pu éliminer la bactérie *Ehrlichia canis* et donc l'obtention d'une totale guérison, ou si l'animal a guéri sur le plan clinique.

Mots clés : Tétracyclines, chien, antibiotiques, traitement, guérison.

الملخص

يهدف العمل المنفذ إلى إظهار فعالية علاج داء إيرليخ وحيد الخلية. يتناول الجزء الأول العلاج بالتتراسيكلين الذي يمثل الخيار الأول للمضادات الحيوية للحالة، وارتباطاته مع دواء آخر كعامل مساعد للعلاج. وكذلك على جرعات مختلفة مبرزة في عمل بعض الباحثون والتي كانت فعاليتها موضوع العديد من الدراسات التجريبية لتكون قادرة على التعريف بطريقة ما أفضل مسار عمل يمكن اتخاذه في حالة داء إيرليخ في الكلاب. كما أنها تقوم بإبراز أهمية العلاج بالمضادات الحيوية الذي يجب ان يكون محترما حتى لا تكون مقاومة لها ولفهم العواقب.

الجزء الثاني دراسة تجريبية شخصية مبنية على رصد حالة إصابة كلب مصاب بداء إيرليخيات الكلاب في المنطقة الوسطى من الجزائر، الهدف هو معرفة ما إذا كان العلاج المستخدم لمكافحة العدوى ناجحًا، لمعرفة ما إذا كانت الجرعة والعلاج المعطيان قادرين في الواقع على القضاء على بكتيريا "الارليخيا كانيس" وبالتالي تحقيق الشفاء التام، أو ما إذا كان الحيوان قد شُفي سريريا.

الكلمات المفتاحية: تتراسيكلين ، كلب ، مضادات حيوية ، دواء ، علاج.

Abstract

The objective of this work is to show the effectiveness of the treatment of canine monocytic ehrlichiosis.

The first part focuses on the treatment with tetracyclines, which are the first choice antibiotics against the affection, and their combination with another drug to medication to complement the treatment.

As well as on the various posologies highlighted in the work of certain researchers, and whose effectiveness has been the subject of several experimental studies to be able to define in a certain way what is the best way to behave in cases of ehrlichiosis of ehrlichiosis in dogs.

She also discusses the importance of antibiotic treatment, which must be well respected in order to avoid antibiotic resistance and to understand its consequences.

The second part is a personal experimental study based on the follow-up of a case of a dog affected by canine ehrlichiosis in the central region of Algeria, the goal is to know if the treatment used to fight the infection is effective, to see if the dosage and the treatment administered was really able to eliminate the Ehrlichia canis bacterium and thus obtaining a total healing, or if the animal has healed clinically.

Key words: Tetracyclines, dog, antibiotics, treatment, healing.

Sommaire

Introduction	1
PARTIE1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I: Ehrlichiose monocyttaire canine	
1.1. Symptômes.....	2
1.2. Modifications biochimiques et immunologiques.....	4
1.3.Modification hématologiques.....	5
1.4.Lésions.....	6
Chapitre II: Traitement de l'éhrlichiose canine	
2.1. Traitements étiologiques	9
2.2. Traitements adjuvants.....	11
Chapitre III : Les antibiorésistances	
PARTIE2 : EUTDE EXPERIMENTALE	
1. Contexte et objectifs de l'étude.....	15
2. Matériel et Méthodes.....	15
3.Résultats.....	19
4.Discussion.....	21
Conclusion.....	23
Références bibliographiques.....	24

Liste des tableaux

Tableau 1 : Lésions et symptômes décrits dans l'éhrlichiose canine.....4

Tableau 2 : Fiche de renseignements de l'animal.....16

Liste des figures

Figure 1 : Pétéchies au niveau de l'abdomen d'un chien suspect d'ehrlichiose.....	2
Figure 2 : Lames colorées.....	17
Figure 3 : Colorant (MGG).....	17
Figure 4 : Réalisation d'un frottis sanguin.....	18
Figure 5 : Epistaxis et saignements gingivaux.....	20
Figure 6 : Saignements vulvaires.....	20

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN t : Acide Ribonucléique de transfert

ATB : Antibiotiques

CMI : Concentration Minimale d'Inhibition

EMC : Ehrlichiose Monocytaire Canine

KG : Kilogrammes

MG : Milligrammes

MGG : May-Grünwald Giemsa

PCR : Polymerase Chain Reaction

PO : Per Os

PV : Poids vif

INTRODUCTION

Introduction

En médecine vétérinaire, les antibiotiques sont les médicaments les plus utilisés en pharmacologie.

Leur découverte a permis de faire avancer la science, notamment dans le domaine médical, afin de combattre les infections dues à différentes bactéries.

Les tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre qui agissent contre les bactéries gram positifs, gram négatifs et anaérobies, et sont très utilisés même contre d'autres microorganismes (rickettsies) ; néanmoins au fil du temps les problèmes d'antibiorésistance ont vu le jour suite à une mauvaise prise des médicaments ou à une interruption du traitement.

De nombreux sujets malades traités pendant un certain temps se sont vus réfractaires au traitement à base d'antibiotiques, et ont donc développés un problème de résistance, ce qui a été rencontré dans le traitement de l'ehrlichiose canine à la doxycycline qui est le traitement de choix pour combattre la maladie, cependant il faut respecter la posologie afin de ne pas avoir de récurrence.

Dans cette étude la question qui se pose est : Est-ce que des cas de résistance à la doxycycline dans le traitement de l'ehrlichiose ont été rapportés ?

Pour tenter d'y répondre, l'étude comporte dans un premier temps, une partie bibliographique, dans laquelle la maladie « ehrlichiose monocyttaire canine » est décrite puis le schéma thérapeutique à instaurer en cas d'atteinte et en fin la mise en évidence d'éventuelles antibiorésistances. Dans un deuxième temps, une partie expérimentale réalisée dans le but de faire le suivi du traitement d'un chien suspecté d'ehrlichiose canine.

Partie I
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I

Chapitre I : Ehrlichiose monocyttaire canine

L'infection par *E.canis* peut être à l'origine de nombreux changements cliniques, hématologiques et biochimiques ; cela dépend de l'individu, son état immunitaire, mais aussi de la coexistence d'autres infections telle que la babésiose. Cliniquement, la distinction des différentes phases de l'infection demeure compliquée (Van Heerden, 1982).

1.1. Symptômes

- Phase 1 :

Comme son nom l'indique, cette phase ne dure pas plus d'un mois, elle passe souvent inaperçue, néanmoins certains symptômes sont rencontrés régulièrement :

- Hyperthermie brutale (atteignant 41.5°)
- Abattement
- Anorexie

A noter que ces symptômes ne sont pas spécifiques.

D'autres signes en plus, peuvent apparaître, mais restent peu fréquents, notamment un jetage oculo-nasal, l'apparition de pétéchies (Figure 1), d'ecchymoses, et de l'épistaxis (lié à la thrombopénie).



Figure 1 : Pétéchies au niveau de l'abdomen d'un chien suspect d'ehrlichiose (photographie personnelle du Dr. Chaba).

Si l'animal est correctement traité pendant cette période, il peut guérir complètement. En revanche, s'il n'est pas traité, la maladie passe à la phase suivante (Kuehn and Gaunt, 1985).

- Phase 2 :

Cette phase est dite subclinique, puisque les symptômes sont absents ou atténués. Cette phase peut durer deux à trois mois.

L'animal reprend du poids, la température reprend sa valeur normale, en apparence l'animal est guéri, cependant les examens complémentaires montrent le contraire : lymphocytose, titre en AC spécifiques élevé (Davoust, 1993). Dans ce cas-là, deux cas de figures sont possibles :

- Si l'animal est immunodépressif, les signes cliniques de l'ehrlichiose sont amplifiés, c'est donc une évolution de la phase 1 (aigüe), dans ce cas-là, la guérison spontanée est rare.
- Si l'animal est, au contraire, immunocompétent et que les défenses immunitaires sont suffisantes, l'affection va évoluer en forme chronique, il y aura donc un équilibre entre l'hôte et l'agent infectieux. Le chien est alors porteur asymptomatique (Davoust, 1993).

- Phase chronique :

Cette phase se met en place 2 à 4 mois, voire des années après l'infection. Elle peut se présenter sous une forme légère, bénigne ou une forme sévère.

Au cours de cette phase, peut se développer une pancytopénie, une hypoplasie, voir aplasie de la moelle osseuse. Des signes d'hémorragies peuvent être rencontrés, tels que l'épistaxis, les ecchymoses.

La phase chronique sévère est souvent observée chez le Berger Allemand ; elle est caractérisée par une anémie, œdème des membres, ecchymoses au niveau de l'abdomen, anorexie, pétéchies sur les muqueuses.

Dans les cas les plus graves, on peut observer une forme oculaire sévère (décollement de la rétine, uvéite, hypohéma, le tout évoluant vers la cécité) ; ou encore des signes nerveux ; une ataxie, épilepsie, hyperesthésie localisée ou généralisée (tableau 1) (Harrus et al., 1999).

Certains chiens peuvent être asymptomatiques mais restent porteurs de *E.canis* pendant plusieurs années, ils sont dits « porteurs sains ». La charge bactérienne dans le sang reste infime, néanmoins elle reste protectrice contre d'autres formes d'*Ehrlichia* (Harrus et al., 1999).

Tableau 1 : Lésions et symptômes décrits dans l'éhrlichiose canine (Jouret, 2001).

Organe	Lésions
Tégument	Pétéchies, présence de tiques.
Œil	Conjonctivite, hémorragies conjonctivales. Opacité/œdème de la cornée, uvéite antérieure, photophobie. Anomalies du fond d'œil .
Système nerveux	Dos voussé, douleurs du rachis, parésie uni ou bilatérale, ataxie, convulsion...
Appareil cardiovasculaire	Tachycardie (due au choc anémique). Arythmies, souffle cardiaque.
Appareil respiratoire	Jetage nasal, épistaxis. Difficultés respiratoires, râles, toux...
Appareil digestif	Anorexie, vomissements. Diarrhée, méléna... Ictère et hépatomégalie.
Appareil urinaire	Hématurie.
Muscles et squelettes	Arthrites, douleurs articulaires, fonte musculaire ...
Système lymphatique	Adénomégalie, splénomégalie.

1.2. Modifications biochimiques et immunologiques

Les modifications s'expriment par : une hyperglobulinémie, une augmentation des enzymes hépatiques (phosphatases alcalines et transaminases), une augmentation de la bilirubinémie, de l'azotémie et de la phosphatémie.

On observe également, dans 40% des cas, une protéinurie et une densité urinaire importante et le test de Coombs est positif dans 30% cas (Beaufils et al., 1995; Davoust, 1993; Kuehn and Gaunt, 1985).

- L'hypo albuminémie et l'hyperglobulinémie

Les protéines sériques :

En phase aiguë, une hypo albuminémie est observée qui est due, soit à une fuite rénale de l'albumine, soit aux saignements transitoires ou encore l'atteinte hépatique.

Il y a aussi une augmentation de la pression oncotique, suite à l'importante synthèse de globulines : alpha 2 globulines, beta globulines et gammaglobulines.

L'augmentation des alpha 2 globulines est due à la synthèse de protéines de l'inflammation par le foie ; pour les beta globulines il s'agit de la production précoce d'IgM et d'IgA qui les fait donc monter rapidement mais qui vont par la suite diminuer en phase chronique ; et enfin la production d'immunoglobulines G engendrent l'augmentation des gamma globulines. Il est soupçonné que la stimulation antigénique entraîne une plasmocytose (Gouvernayre, 1998; Martin, 2004).

Enfin en phase finale de la phase chronique les protéines totales, les globulines et les gammaglobulines diminuent, ce qui va donc influencer l'immunité de l'animal.

L'atteinte hépato rénale est liée à l'infiltration lymphoplasmocytaire interstitielle, et engendre l'augmentation des phosphatases alcalines (PAL) et les transaminases (ALAT) suite à une lésion hépatique (Beaufils, 1997; Davoust, 1993; Kuehn and Gaunt, 1985). La bilirubinémie est également retrouvée lorsqu'il y a hémolyse (Jouret, 2001).

Des études montrent l'augmentation des taux sériques d'urée, créatinine et phosphore (Kuehn and Gaunt, 1985).

Le test de Coombs, qui d'après les auteurs est positif dans 30% des cas, est un test qui met en évidence la médiation immune des anémies hémolytiques (Davoust et al., 2000).

1.3. Modifications hématologiques

Lors de L'ehrlichiose canine, les cellules sanguines sont très fortement touchées et cela s'exprime par : de l'anémie, une thrombopénie, ainsi qu'une numération leucocytaire anormale (Kuehn and Gaunt, 1985; Parzy et al., 1997; Trumel et al., 1996).

L'anémie aurait différentes origines, notamment les saignements rencontrés en phase aiguë de la maladie ou alors suite à une hémolyse qui est une destruction des globules rouge par l'agent pathogène.

Cette anémie est peu ou pas régénérative ; surtout en phase chronique, néanmoins en phase aiguë elle peut être régénérative due à l'hémolyse et aux saignements qui provoqueront une régénération (Davoust, 1993; Hildebrandt et al., 1973; Trumel et al., 1996).

La thrombopénie est très marquée lors de la phase chronique, où il y a un défaut de production de plaquettes sanguines par les cellules de la moelle osseuse, on peut parler d'aplasie mégacaryocytaire (car les plaquettes sont produites par les mégacaryocytes de la moelle osseuse) (Jouret, 2001).

Sur le frottis sanguin on ne trouvera que très peu voire pas de plaquettes sanguines (Beaufils, 1997).

La numération leucocytaire anormale n'est pas très fréquente et moins bien détectable (leucocytes inférieurs à 2000/ μ l), elle est retrouvée en phase chronique.

Quant à la leucopénie, elle est parfois suivie d'une leucocytose qui est un signe d'inflammation (Davoust, 1993).

1.4. Lésions

Sur le plan macroscopique, les lésions principalement observées sont une splénomégalie, une rate et un foie décolorés, friables, des poumons de couleur sombre, une adénite marquée et des lésions hémorragiques généralisées.

Sur le plan microscopique, on note une infiltration péri vasculaire par les lymphocytes sur plusieurs organes (Jouret, 2001).

1.4.1. Lésions hémorragiques

On observe des pétéchies et d'autres lésions hémorragiques sur la plupart des organes et tissu sous-cutané, surtout en phase chronique (Jouret, 2001).

1.4.2. Lésions de plasmocytose

E.canis, après qu'elle ait envahit les cellules mononuclées sanguines et lymphatiques, elle s'attaque aux cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et des nœuds lymphatiques.

Des cellules infectées sont également observées dans la micro vascularisation, d'où l'inflammation des vaisseaux (vascularite) (Bitan, 2002; Davoust, 1993; Pierce and Arriaredon, 1981; Van Heerden, 1982).

- **Nœuds lymphatiques :**

On notera une infiltration massive par des lymphocytes, des plasmocytes riches en corps de Russell et corps cristallins plasmatiques, qui provoqueront une adénomégalie.

La lymphadénopathie souvent généralisée, affecte préférentiellement les noeuds mésentériques (Bitan, 2002; Pierce and Arriaredon, 1981).

- **Foie :**

Au niveau du foie, on notera une hyperplasie réticulo-endothéliale multifocale, dû au dépôt de cellules dans les sinusoides hépatiques et en provoquera la nécrose ischémique.

Ces lésions, qui ne durent qu'entre 14 et 21 jours, sont la cause des modifications biochimiques (hypoalbuminémie et augmentation des transaminases et phosphatases alcalines) (Vidor et al., 1991).

- **Rate :**

Les lésions observées résultent de la prolifération de cellules réticulo-endothéliales dans la pulpe rouge, et de cellules lymphoréticulaires dans la pulpe blanche, et provoquent chez certains sujets une splénomégalie (Pierce et Arriaredon, 1981).

- **Reins :**

Les lésions rénales sont observées en phase 1 de la maladie, elles se traduisent par une protéinurie transitoire constituée principalement d'une albuminurie.

Cette dernière coïncide avec la fusion des podocytes glomérulaires, on parlera alors d'une glomérulonéphrite transitoire et non d'une glomérulonéphrite immunitaire (Bitan, 2002).

- **Poumons :**

Des lésions d'agrégations subendothéliales de cellules mononuclées sont observées dans les vaisseaux pulmonaires (Bitan, 2002; Pierce and Arriaredon, 1981; Vidor et al., 1991).

- **Cœur:**

Une myocardite interstitielle est observée (Bitan, 2002).

- **Vaisseaux :**

On note des lésions de vascularites, phénomènes de nécroses et de thromboses (Pierce et Arriaredon, 1981; Vidor et al., 1991).

- **Cerveau :**

Des lésions de méningite sont observées, dues à l'infiltration lymphoplasmocytaire (Pierce et Arriaredon, 1981).

1.4.3. Lésions médullaires

En phase chronique bénigne de la maladie, la moelle osseuse est normale voire hypercellulaire. Tandis qu'en phase chronique, il y a aplasie complète, notamment dans la forme grave du Berger Allemand qui s'accompagne d'une anémie, leucopénie et une thrombopénie(Martin, 2004).

Chapitre II

Chapitre II : Traitement de l'ehrlichiose canine

Le traitement de l'ehrlichiose monocyttaire canine repose sur l'usage d'un traitement étiologique à base d'antibiotiques, afin de traiter l'infection en éliminant ou inhibant le pouvoir pathogène de la bactérie, mais aussi d'un traitement adjuvant, dit de soutien pour maximiser les chances de guérison de l'animal et une meilleure remise en forme (Jouret 2001).

2.1. Traitements étiologiques

Il s'agit essentiellement de traitement antibiotique. Historiquement, les tétracyclines étaient les antibiotiques de première intention pour le traitement de l'EMC (Amyx et al., 1971; Buhles et Huxsoll, 1974).

Elles sont agents antibactériens, à large spectre qui agissent en inhibant la fixation de l'aminocycl-ARNt au ribosome bactérien pendant la synthèse de la protéine (Chopra et Roberts, 2001). Cependant, seule la doxycycline, qui est une tétracycline semi-synthétique, a fait l'objet d'une évaluation critique in vitro (Harrus et al., 2012; Sykes, 2014).

En effet, des études indiquent que cette dernière est très active contre les espèces d'Ehrlichia monocytotropes (c'est-à-dire *E. canis* et *E. chaffeensis*), qui nécessitent une concentration minimale d'inhibition (CMI) très faible (estimée à 0,03 mg/ml) (Branger et al., 2004; Brouqui et al., 1993).

Il est important de noter que les données de sensibilité in vitro peuvent ne pas être constamment en corrélation avec la réponse clinique, en particulier dans le contexte de bactéries intracellulaires avec distribution potentielle dans tout le système vasculaire (Branger et al., 2004; Pierce et Reardon, 1981).

- Doxycycline :

De nombreux schémas posologiques ont été utilisés pour traiter les animaux infectés naturellement ou expérimentalement par *E.canis*. La détermination d'une durée optimale d'administration de Doxycycline durant les différentes phases de la maladie reste difficile.

Un groupe d'étude sur les maladies infectieuses de l'American College of Veterinary Internal Medicine a suggéré d'administrer 10mg/kg, per os, une fois par jour et pendant 4 semaines, quelle que soit la maladie. Des durées plus courtes d'administration de l'antibiotique ont généré des résultats non satisfaisants. (Davoust et al., 2005; Neer et al., 2009).

Chez les chiens gravement atteints, il a été suggéré d'administrer de la Doxycycline à 5mg/kg, deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines, ou 10 mg/kg une fois par jour pendant 16 jours , cela s'est montré efficace et les résultats ont été confirmés par un test PCR (Breitschwerdt et al., 2020; Harrus et al., 2012). Cependant, dans d'autres études, l'administration de la Doxycycline à 10mg/kg pendant 3 à 4 semaine, une fois par jour, s'est révélée insuffisante, le traitement n'a pas réussi à éliminer la bactérie (chiens positifs à la PCR), et ce malgré une récupération clinique et hématologique constante (Fourie et al., 2015).

Pour l'éhrlichiose monocytaire canine subclinique, il est recommandé d'utiliser de la doxycycline à 5 mg/kg, PO, deux fois par jour, administrée pendant 3–4 semaines ou 10 jours ou 10 mg/kg, PO, une fois par jour , pendant 4 semaines (Eddlestone et al., 2007; Gaunt et al., 2010). En revanche, malgré la résolution complète des anomalies hématologiques chez la majorité des chiens étudiés, les durées de traitement à la doxycycline de 1 semaine, 2 semaines à 10 mg/kg PO, une fois par jour, n'ont pas réussi à éradiquer l' infection à *E. canis* chez 25 à 100 % des chiens traités (résultats PCR) (Iqbal et al., 1998).

Dans une dernière étude, la réinfection des chiens après traitement n'a pas pu être exclue. Par conséquent, les conclusions tirées de ces études doivent être interprétées avec prudence.

- Minocycline :

La Minocycline a également été utilisé pour traiter l'EMC, cependant l'efficacité publiée n'a été rapportée que très récemment chez un nombre réduit de sujets atteints.

Dans l'étude de Jenkins, la minocycline a éliminé l'infection chez 100% des chiens naturellement infectés, démontrant une efficacité similaire à celle de la doxycycline. Néanmoins, il est nécessaire de comparer ces résultats à d'autres études pour évaluer de manière plus complète l'efficacité de la minocycline pour le traitement de l'EMC.

Collectivement, des études sur des chiens infectés naturellement et expérimentalement suggèrent que la doxycycline induit une rémission clinique et une normalisation hématologique chez les chiens atteints d' *E. canis* , sans éliminer systématiquement l'infection (Neer et al., 2004).

- Rifampicine :

La Rifampicine est également utilisée dans le traitement de l'éhrlichiose monocyttaire canine. Elle agit en inhibant la sous-unité B de l'ARN polymérase dépendante de l'ADN, évaluée comme traitement alternatif à la Doxycycline. Dans des études in vitro, la Rifampicine s'est avérée aussi efficace que la Doxycycline contre *E.canis* (Semou et al., 1993).

En administrant de la Rifampicine à 15 mg/kg, PO, deux fois par jour, pendant 7 jours, à deux chiens modérément pancytopeniques infectés expérimentalement, les anomalies hématologiques ont disparu et l'ADN d' *E. canis* ne pouvait plus être amplifié par PCR à partir du sang (Schaefer et al., 2008).

Dans l'étude de McClure, un chien ne répondant pas au traitement à la Doxycycline, a été traité par la rifampicine.

Une étude expérimentale plus récente de Theodorou en 2013 sur le traitement de l'éhrlichiose en utilisant la rifampicine (10 mg/kg, PO, une fois par jour, pendant 21 jours), a démontré une récupération hématologique rapide par rapport aux chiens non traités, mais n'a atteint la clairance d' *E. canis* que chez 2/5 chiens (Theodorou et al., 2013).

Dans l'ensemble, les résultats des études expérimentales impliquent que la rifampicine peut être efficace contre *E.canis*, néanmoins une évaluation plus approfondie de son efficacité est de rigueur (Theodorou et al., 2013).

2.2. Traitements adjuvants

D'autres médicaments pour le traitement de l'éhrlichiose monocyttaire canine sont envisageables, on citera :

- Dipropionate d'imidocarbe :

Le dipropionate d'imidocarbe a été utilisé pendant longtemps dans le traitement de l'EMC. initialement considéré comme efficace pour l'obtention d'une guérison clinique, il a aujourd'hui été démontré qu'il était inefficace pour assurer la récupération hématologique ou encore éliminer les infections aiguës à *E.canis* (Matthewman et al., 1994; Ndip et al., 2005; Sainz et al., 2015; Tesouro et al., 2000). Par conséquent, le dipropionate d'imidocarbe n'est plus indiqué dans le cadre du traitement de l'éhrlichiose monocyttaire canine, sauf en cas de co-infections avec des protozoaires tels que *Babesia canis*.

- Enrofloxacin :

L'enrofloxacin, qui est un inhibiteur de l'ADN gyrase, a autrefois été utilisé comme un médicament prometteur pour le traitement de l'infection à *E. canis*, mais s'est par la suite avéré inefficace, et n'a pas fourni de résultats hématologiques satisfaisants ou élimination d'une infection expérimentale aiguë à *E. canis* (Branger et al., 2004; Breitschwerdt et al., 2019; Kontos et al., 2018).

D'autres traitements antibactériens ont été utilisés pour le traitement de l'éhrlichiose canine, notamment le chloramphénicol et l'azythromycine, mais ont vite été abandonnés en vue des résultats non concluants (Branger et al., 2004; Breitschwerdt et al., 2019; Kontos et al., 2018).

- **Conclusions du traitement à base d'antibiotiques**

En se basant sur les examens cliniques, le traitement de première intention dans l'EMC adopté à ce jour est le suivant : La doxycycline à raison de 5mg/kg, deux fois par jour ou 10mg/kg, une fois par jour pendant 3 à 4 semaines.

Quant à la Minocycline (10mg/kg, deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines) ou la Rifampicine (10mg/kg, une fois par jour, pendant 3 semaines) restent des options alternatives raisonnables dans le cas où la Doxycycline n'est pas disponible ou contre-indiquée (Breitschwerdt et al., 2019).

Chapitre III

CHAPITRE III : LES ANTIBIORESISTANCES

Certes les antibiotiques restent la solution thérapeutique la plus efficace face aux affections bactériennes en tout genre, néanmoins, l'exposition à ces derniers de manière répétée et non contrôlée favorise le phénomène de résistance, autrement dit les bactéries deviennent insensibles à des antibiotiques auxquels elle ne l'était pas, c'est ce qu'on appelle une résistance « acquise ».

Plusieurs facteurs peuvent mener à l'apparition d'antibiorésistance :

- Mauvais choix de l'ATB
- Doses inadéquates (trop faibles)
- Durée insuffisante du traitement
- L'utilisation d'antibiotiques sans qu'il y ait infection bactérienne

D'autre part, certaines bactéries possèdent naturellement un mécanisme de résistance à certaines familles d'antibiotiques.

De ce fait le risque potentiel d'utiliser les antibiotiques à tort et à travers est de sélectionner des souches bactériennes résistantes (Coustès, 2016).

Trois grands mécanismes permettent aux bactéries de résister aux antibiotiques :

- Modifier la cible de l'antibiotique, en modifiant la structure ou la voie de synthèse de la cible. Ce mécanisme est surtout rencontré chez les bactéries Gram (-).
- Destruction ou modification de l'antibiotique par une inactivation enzymatique l'empêchant de reconnaître sa cible, notamment contre les beta-lactamines et les macrolides.
- Rendre la cible inaccessible, soit en diminuant la perméabilité membranaire à la pénétration de l'antibiotique, soit en rejetant l'atb par phénomène actif d'efflux (Bonnet, 2014).

En clair, une bactérie peut développer des résistances indépendamment de la présence d'antibiotiques dans le milieu. Seulement, l'utilisation de ces derniers peut être un facteur de l'augmentation de cette résistance par sélection des germes résistants. Ainsi, une bactérie résistante à un antibiotique peut devenir, à terme, multirésistante.

Deux phénomènes peuvent contribuer à cette multirésistance :

- Résistance croisée : c'est l'acquisition de résistances à d'autres membres d'une classe d'antibiotiques présentant des mécanismes d'action similaires à l'antibiotique auquel elle est résistante.

La co-résistance : correspond à l'acquisition de résistances à plusieurs antibiotiques de classes différentes (Neely and Holder, 1999).

Partie II
ETUDE EXPERIMENTALE

1. Contexte et objectif de l'étude

L'éhrlichiose monocytaire canine est une maladie suspectée d'être endémique au sein de la population canine en Algérie, mais même lorsque celle-ci est décelée la mise en place du traitement de la maladie n'est pas chose facile et nous avons alors constaté une résistance face à ce traitement qui n'est pas toujours correctement administré.

L'objectif de cette étude est donc d'observer comment le sujet atteint a réagi au traitement que le vétérinaire traitant a mis en place et notamment les doses administrées ainsi que le protocole suivi.

La méthode choisie pour diagnostiquer la maladie est la réalisation d'un frottis sanguin qui met en évidence la bactérie dans le sang périphérique à deux moments différents : l'un lorsque le sujet malade a été admis puis deux ans plus lorsque ce même sujet est revenu en visite au cabinet pour voir si le traitement a été efficace.

2. Matériel et méthodes

2.1. Zone et période de l'étude

Notre étude a été réalisée dans la région de Boumerdès en Algérie tout d'abord une première visite en 2019 puis deux ans plus tard.

2.2. Matériel

2.2.1. Echantillon d'étude (animaux)

L'étude a été réalisée sur un chien que l'on a choisi sur la base du motif de consultation, il a été soumis à un examen clinique, à savoir : l'examen externe, pour la recherche de tiques, vecteurs de la maladie et l'examen des paramètres vitaux (température, fréquences respiratoire et cardiaque) et biologiques, afin de desceller d'éventuelles anomalies : fièvre, amaigrissement, anémie, présence de pétéchies...

Une fiche de renseignements, jointe ci-dessous, a été établie pour chaque animal, permettant d'identifier les individus et de mentionner toutes lésions apparentes et examens réalisés.

Tableau 2 : Fiche de renseignements de l'animal

Nom du chien	
Race	Braque
Sexe	Femelle
Age (en mois)	24 mois
Habitat (Extérieur /Intérieur)	Extérieur (champs)
Région/ville	Boumerdès
Vaccination	Non vacciné
Vermifugation	Non vermifugé
Lésions apparentes	Anémie, pétéchies au niveau abdominal, saignement au niveau vulvaire
Antécédents d'atteinte par les tiques	Fortement infestée
Examens complémentaires	Frottis sanguin
Confirmation/Infirmité de l'atteinte	Confirmé par frottis sanguin
Traitement antérieur	/

Un suivi d'un seul animal atteint d'ehrlichiose a été fait.

2.2.2. Matériel utilisé :

- Stéthoscope
- Thermomètre

- Matériel de prélèvement :
 - Gants
 - Cotons
 - Alcool
 - Lames de bistouri
 - Lames de verre
 - Aiguilles de prélèvement sanguin
 - Méthanol

- Matériel de coloration :
 - Paillasse
 - Lames (figure 1)
 - Porte lames
 - Bac de coloration
 - Béchers
 - Colorant May-Grünwald Giemsa (figure 2)
 - Eau distillée
 - Pipette



Figure 2 : Lames colorées
(photographie personnelle).



Figure 3 : Colorant (MGG)
(photographie personnelle).

- Matériel d'observation :
 - Microscope optique

2.3. Méthodes

2.3.1. Méthode de prélèvement (Frottis sanguin)

- Nettoyer les lames avec de l'alcool et laisser sécher.
- Prélever une goutte de sang, à l'aide d'une aiguille ou bistouri, et la déposer à l'extrémité de la lame porte-objet.
- Placer en avant de la goutte une deuxième lame inclinée à 45°, de façon à ce que le sang s'étale sous cette lame par capillarité.
- Faire glisser la lame inclinée, d'un mouvement rapide vers l'avant afin d'étaler uniformément la goutte.
- Laisser sécher

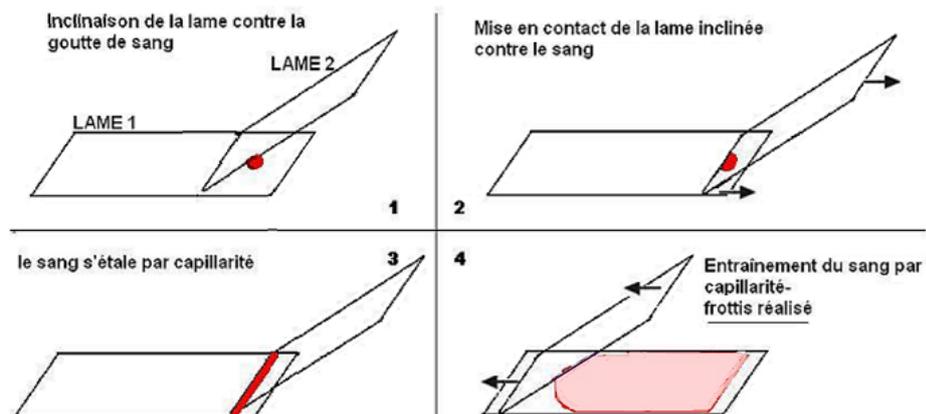


Figure 4 : Réalisation d'un frottis sanguin

N.B :

Le frottis obtenu, doit être aussi régulier que possible (ni trop épais, ni trop mince et ne doit pas atteindre les bords et extrémités de la lame).

2.3.2. Protocole de coloration :

Dans le cadre de la recherche de la bactérie *E.canis* dans un frottis sanguin, nous avons utilisé la coloration MGG selon la technique suivante :

- Fixation et coloration au May Grünwald : (Eosinate de bleu de méthylène et méthanol)
 - Recouvrir complètement la lame du frottis par le May Grünwald
 - Laisser agir une minute
 - Ajouter sur le May Grünwald autant d'eau distillée tamponnée (à pH = 7,2) qu'il y a de May Grünwald
 - Laisser agir une à trois minutes

- Coloration au Giemsa :
 - Rejeter le May Grünwald qui recouvre la lame
 - Recouvrir immédiatement la lame par la solution de Giemsa préparée (qui consiste à préparer 30 ml d'eau distillée dans une éprouvette avec 15 gouttes de Giemsa près de la surface , que l'on versera sur les lames) extemporanément
 - Laisser agir 20 à 30 minutes
 - Chasser le colorant par un jet d'eau continu
 - Égoutter et laisser sécher

La lame est alors fin prête pour l'observation sous microscope optique.

3. RESULTATS

- Analyse des frottis sanguins :

L'étude a été réalisée sur un seul chien, admis au sein du cabinet vétérinaire et présentant un tableau clinique fortement ressemblant à la maladie Ehrlichiose canine, et sur lequel nous avons prélevé du sang périphérique au niveau de l'oreille.

Une femelle braque a été admise en 2019 au sein du cabinet, âgée de 24 mois non vaccinée et non vermifugée.

A l'examen externe, nous pouvons constater une forte infestation de tiques au niveau des zones glabres, et nous observons un abattement, une fièvre non constante, une forte anémie, des saignements au niveau de la vulve, et des pétéchies sur l'abdomen de l'animal.

Un frottis sanguin a pu confirmer l'atteinte de la maladie et donc un traitement a été instauré.

Le traitement mis en place est le suivant :

Une hospitalisation de l'animal au sein de la clinique qui devrait s'étendre sur 8 à 10 jours, qui va comporter dans un premier temps tous les soins des signes cliniques c'est-à-dire,

- Fluidothérapie car l'animal a perdu du sang et est faible, il lui a été administré en intraveineuse du sérum NaCl ce qui est très important dans le cas présent car le sujet présente des colloïdes.
- Injection de vitamine K qui joue un rôle sur les facteurs de la coagulation, qui est nécessaire car l'animal perd du sang, selon la posologie suivante 5 mg par kg de poids corporel en intraveineuse.
- Injection d'un complexe vitamine B12 et vitamine C comme soutien pour l'animal.
- Antibiothérapie à base d'Oxytétracycline par voie orale 10 mg par kg de poids corporel.

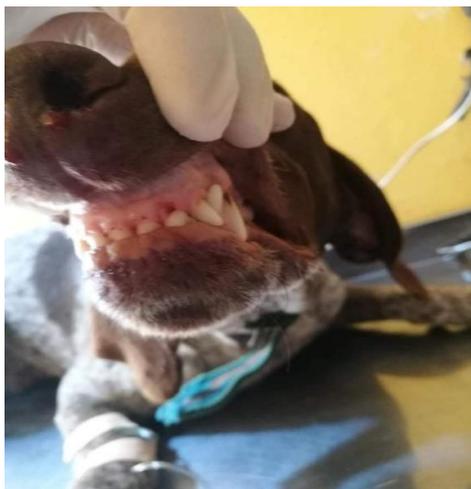


Figure 5 : Epistaxis et saignements gingivaux.

(Dr. Chaba)



Figure 6 : Saignements vulvaires.

(Dr. Chaba)

Très rapidement, au bout de trois jours, nous avons constaté une grande amélioration de l'état clinique de l'animal. Ce dernier n'a plus été présenté à la clinique, faute du propriétaire.

En 2021 ce même sujet a été présenté en consultation pour un examen de routine au sein du cabinet, nous avons décidé de voir si le traitement mis en place en 2019 avait fait effet.

Un autre frottis a été réalisé et nous avons pu observer la présence d'une formation à l'intérieur du monocyte qui nous fait penser à une atteinte à *Ehrlichia canis* et ce qui démontre que le traitement administré n'a pas été concluant.

DISCUSSION

Dans notre étude, le diagnostic de l'ehrlichiose canine s'est fait par la méthode du frottis sanguin qui nous a permis de mettre en évidence la bactérie *Ehrlichia canis* ; qui est la technique utilisée dans les travaux de Beaufils en 1997. Cependant d'autres techniques plus fiables sont beaucoup plus utilisées comme le diagnostic sérologique par immunofluorescence indirecte qui est une méthode de certitude et ce grâce à sa spécificité et sa sensibilité comme dans les travaux de Davoust, Boni et Parzi en 1999.

Par exemple Davoust en 2013 a fait son travail grâce au test d'immuchromatographie qui est rapide et permet d'écarter rapidement la suspicion d'autres maladies très semblables.

L'orientation du vétérinaire vers cette maladie s'est faite selon le tableau clinique, l'animal semblait avoir plusieurs symptômes similaires ; ces mêmes symptômes ont été décrits dans l'étude de Jouret. S.

Néanmoins l'ehrlichiose est une maladie qui présente des similitudes avec la babésiose et il peut même y avoir l'existante des deux maladies chez des sujets, il s'agit d'une co-infection, lors de ces cas il est nécessaire d'utiliser du dipropionate d'imidocarbe comme utilisé dans les recherches de Matthewman en 1994 et Ndip en 2005.

Le traitement à base de tétracyclines que le vétérinaire traitant a mis en place est à base d'Oxytétracycline, alors que d'après l'American College of Veterinary Internal la Doxycycline est le traitement de choix, il faut administrer 10mg/kg, per os, une fois par jour et pendant 4 semaines afin d'avoir une rémission totale.

Par ailleurs le traitement a été interrompu, il n'a été que de 3 jours sur les 10 jours qui devaient être instaurés. Le traitement devait être suivi dans son intégralité.

Le vétérinaire traitant peut aussi choisir une autre méthode thérapeutique c'est-à-dire l'administration d'antibiotiques comme par exemple la Doxycycline, qui a été utilisée dans les travaux de Breitschwerdt en 2020 et Harrus en 2012 à raison de 10 mg par kg une fois par jour pendant 16 jours.

Ou alors l'administration d'un autre médicament comme la Rifampicine qui s'est avérée efficace selon Schaefer avec la posologie suivante 15 mg/kg, PO deux fois par jour, pendant 7 jours.

Le traitement de soutien est très important pour pouvoir améliorer cliniquement l'état de l'animal qui souffre des saignements d'où la perfusion de sérum NaCl.

Il est à noter qu'un traitement non respecté, dans sa durée par exemple va créer des antibiorésistances ce qui est démontré dans les recherches de Coustès en 2016.

Cependant une guérison sur le plan clinique a été observée, mais la bactérie n'a pas été éliminée et ce due à une insuffisance du traitement qui a été interrompu, ce qui est en corrélation avec les recherches de Fourie en 2015.

CONCLUSION

Conclusion

Au bout de cette étude sur le suivi du traitement d'un chien infecté d'ehrlichiose canine au sein de la région centre de l'Algérie, il a été montré que les antibiotiques, notamment les tétracyclines, et plus précisément la doxycycline est un traitement de choix de cette maladie.

La posologie, ainsi que le procédé d'administration du traitement général à base de doxycycline associé ou non à la rifampicine doit être obligatoirement bien respecté ; Car s'il y a interruption ou arrêt du traitement, l'animal peut ne pas répondre au traitement et par la suite succomber à la maladie ou encore développer une antibiorésistance et sera par conséquent guéri uniquement sur le plan clinique.

En conclusion il est à noter qu'un traitement prescrit à base d'antibiotiques doit toujours être suivi dans son intégralité.

Enfin il est intéressant de noter que les tétracyclines ne sont pas les seules à avoir donné de bons résultats afin de combattre cette infection à l'ehrlichiose.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. Amyx, H., Huxsoll, D., Hemelt, I., 1971. Canine Ehrlichiosis (tropical canine pancytopenia).
2. Beaufils, J., 1997. Clinique, Biologie et Traitement de l'Ehrlichiose chez le chien et chat.
3. Beaufils, J., Martin-Granel, J., Jumelle, P., 1995. Diagnostic cytologique des ehrlichioses canines.
4. Bitan, E., 2002. Les bactéries hémotropes: Aspects bactériologique, épidémiologique, clinique chez le chien.
5. Bonnet, J., 2014. Utilisation raisonnée des antibiotiques en élevage porcin.
6. Branger, S., Rolain, J., Raoult, D., 2004. Évaluation de la sensibilité aux antibiotiques d' Ehrlichia canis , d' Ehrlichia chaffeensis et d' Anaplasma phagocytophilum par PCR en temps réel. ASM Journals. 48.
7. Breitschwerdt, E., Harrus, S., Mylonakis, M., 2019. An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis).
8. Breitschwerdt, E., Hegarty, B., Hancock, S., 2020. Évaluation séquentielle de chiens naturellement infectés par Ehrlichia canis , Ehrlichia chaffeensis , Ehrlichia equi , Ehrlichia ewingii ou Bartonella vinsonii.
9. Brouqui, P., Raoult, D., Kelly, P., Majok, A., 1993. Infections à Babesia canis et Ehrlichia canis chez le chien au Zimbabwe.
10. Buhles, W., Huxsoll, D., 1974. Pancytopénie canine tropicale : réponse clinique, hématologique et sérologique des chiens à l' infection à Ehrlichia canis , à la thérapie à la tétracycline et à l'inoculation de provocation. The journal of Infectious Diseases.
11. Coustès, T., 2016. Loi d'avenir agricole, règlementation du médicament vétérinaire et lutte contre l'antibiorésistance.
12. Davoust, B., 1993. L'ehrlichiose canine. In. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort .
13. Davoust, B., Boni, M., Parzy, D., 1999. Apport au laboratoire au diagnostic de l'ehrlichiose monocyttaire canine.
14. Davoust, B., Parzy, D., Boni, M., 2000. Essai d'un test d'immunomigration rapide en vue du dépistage de l'ehrlichiose canine.

15. Davoust, B., Parzy, D., Maurizi, L., 2005. Validation de la chimioprévention de l'ehrlichiose monocyttaire canine avec la doxycycline.
16. Davoust, B., Parzy, D., Demoncheaux, J., Tine, R., Diarra, M., 2013. Usefulness of a rapid immunomigration test for the detection of canine monocytic ehrlichiosis in Africa.
17. Eddlestone, S., Gaunt, S., Gill, A., 2007. PCR detection of *Anaplasma platys* in blood and tissue of dogs during acute phase of experimental infection.
18. Fourie, J., Crafford, D., Erasmus, H., 2015. L'efficacité d'un comprimé générique de doxycycline dans le traitement de l'ehrlichiose monocyttaire canine.
19. Gaunt, S., Beall, M., Stillman, B., 2010. Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings.
20. Gouvernayre, F., 1998. Enquête séro-épidémiologique concernant l'ehrlichiose canine à *Ehrlichia canis* dans le département de l'Isère. In. Université de Lyon.
21. Harrus, S., Lalar, I., Mumcuoglu, K., 2012. Composition et variation saisonnière des communautés bactériennes *Rhipicephalus turanicus* et *Rhipicephalus sanguineus*. ASM Journals.
22. Harrus, S., Waner, T., Bark, H., 1999. Recent advances in determining the pathogenesis of canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of clinical Microbiology*.
23. Hildebrandt, P.K., Huxsoll, D.L., Walker, J.S., 1973. Pathology of canine Ehrlichiosis (Tropical Canine Pancytopenia).
24. Iqbal, Z., Kwak, I., Mott, J., 1998. Une étude moléculaire et sérologique d' *Ehrlichia canis* , *E. chaffeensis* et *E. ewingii* chez des chiens. *Journal de microbiologie clinique*.
25. Jouret, S., 2001. L'ehrlichiose monocyttaire canine: Etude expérimentale d'une nouvelle souche d'*Ehrlichia canis*. In. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.
26. Jouret, S., 2001. L'ehrlichiose monocyttaire canine: étude expérimentale d'une nouvelle souche d'*Ehrlichia canis*.

27. Kontos, V., Athanasiou, L., Petrov, E., 2018. Effects of doxycycline treatment on hematological and blood biochemical parameters in dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*.
28. Kuehn, N., Gaunt, S., 1985. Clinical and hematologic findings in canine ehrlichiosis.
29. Martin, C., 2004. Les ehrlichioses du chien: étude bibliographique, diagnostic et comparaison de trois kits de diagnostic sérologique rapide de l'ehrlichiose monocytaire. In. Université de Lyon.
30. Matthewman, L., Kelly, P., Brouqui, P., 1994. Further evidence for the efficacy of imidocarb dipropionate in the treatment of *Ehrlichia canis* infections.
31. Ndip, L., Esemu, S., Dickmu, V., 2005. Infection à *Ehrlichia* chez les canidés camerounais par *Ehrlichia canis* et *Ehrlichia ewingii*.
32. Neely, A., Holder, I., 1999. Résistance aux antimicrobiens.
33. Neer, T., Alexandre, N., Boinas, F., 2009. Détection d' *Ehrlichia canis* par amplification en chaîne par polymérase chez des chiens du Portugal.
34. Neer, T., Sainz, A., Aguirre, E., 2004. First isolation and molecular characterization of *Ehrlichia canis* in Spain.
35. Parzy, D., Davoust, B., Boni, M., 1997. Apport de la technique d'immunotransfert dans le diagnostic de l'infection à *Ehrlichia canis*.
36. Pierce, K., Arriaredon, M., 1981. Ehrlichiose Canine Expérimentale Aiguë : I. Réaction Séquentielle des Systèmes Hémique et Lymphorétique.
37. Pierce, K.R., Reardon, M.J., 1981. Acute Experimental Canine Ehrlichiosis: I. Sequential Reaction of the Hemic and Lymphoreticular Systems.
38. Sainz, A., Rodriguez-Franco, F., Tesouro, M., 2015. Effets de la doxycycline sur l' hématologie, la chimie du sang et les sous - ensembles de lymphocytes du sang périphérique de chiens sains et de chiens naturellement infectés par *Ehrlichia canis*.
39. Schaefer, J., Kahn, J., Ewing, S., 2008. Clairance antibiotique d' *Ehrlichia canis* de chiens infectés par inoculation intraveineuse de sang porteur.
40. Semou, D., Raoult, D., Kelly, P., Brouqui, P., 1993. Western blot et recherche d'anticorps fluorescents indirects pour les anticorps réactifs avec *Ehrlichia canis* dans les sérums de chiens apparemment sains au Zimbabwe.
41. Sykes, J., 2014. Canine and Feline infectious diseases.

42. Tesouro, M., Sainz, A., Amusatogui, I., 2000. Étude comparative prospective de 3 protocoles de traitement utilisant la doxycycline ou le dipropionate d'imidocarbe chez des chiens atteints d'ehrlichiose naturelle.
43. Theodorou, K., Mylonakis, M., Siarkou, V., 2013. Efficacité de la rifampicine dans le traitement de l'ehrlichiose monocytaire aiguë expérimentale du chien *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
44. Trumel, C., Schelcher, F., Braun, J.P., 1996. L'électrophorèse des protéines sériques: principes d'interprétation chez le chien, le chat. In, *Revue Med Vet*.
45. Van Heerden, J., 1982. Retrospective study of 120 natural cases of canine Ehrlichiosis.
46. Vidor, E., Brouqui, P., Davoust, B., Haddad, S., 1991. Évaluation sérologique de infections à *Ehrlichia canis* chez les chiens militaires en Afrique et à la Réunion.