



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**Etude rétrospective de la Leishmaniose humaine à Tizi-Ouzou durant
10 ans (2007/2017).**

Présenté par
SAHRAOUI Mohamed
ABED Henia

Devant le jury :

Président :	BESBACI Mohamed	M.A.A	ISV Blida 1
Examineur :	SALHI Omar	M.A.A	ISV Blida 1
Promoteur :	LAFRI Ismail	M.C.A	ISV Blida 1

Blida : 2016/2017

Résumé

Les leishmanioses sont des zoonoses parasitaires dues à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*. Les leishmanioses (cutanées et viscérales) sont endémiques en Algérie, la recrudescence alarmante dans ce pays depuis les années 1990, a entraîné une forte demande de diagnostic au laboratoire de cette affection.

L'objectif du présent travail est de réaliser une étude rétrospective des leishmanioses dans la Wilaya de Tizi-Ouzou. Entre 2007- 2017.

Entre l'année 2007-2017, 69 patients avec une LC et 21 patients avec une LV ont été enregistrés au niveau de la direction de santé et de la population Tizi-Ouzou.

La répartition des cas enregistré selon les formes de la leishmaniose montre la prédominance de la leishmaniose cutanée avec 77.5% des cas totaux.

La majorité des cas rapportés sont âgés moins de 05 ans, avec un pourcentage de plus de 41%.

L'étude de la répartition des cas selon le sexe, a montré que les deux sexes sont touchés avec un pourcentage de 50%.

Enfin la saison de prédilection était le printemps, Le plus grand nombre des cas des leishmanioses 14 cas été enregistrés le mois de mars.

Mots clés : leishmanioses, cutanée, viscérale, étude rétrospective Tizi-Ouzou, Algérie.

Summary

Leishmaniasis are parasitic zoonosis caused by protozoa flagellates of the genus Leishmania. Cutaneous leishmaniasis are endemic in Algeria. The alarming recrudescence of the disease in this country since the nineties has for direct consequence a strong demand for laboratory diagnostic of this affection.

From 2007 to 2017: patients were with a biologically confirmed diagnostic. 69 with a CL and 21 patients with a VL. The aim of this work is to establish some epidemiological characteristics of leishmania and to master diagnostic techniques of leishmaniasis.

The majority of reported cases are between the ages of 00 and 05. The season of predilection was spring.

These results can not be confirmed, a large study is needed to confirm these results.

Keywords: Leishmaniasis – cutaneous leishmaniasis - visceral leishmaniasis - diagnosis – phlebotomus.

ملخص

داء الليشمانيات هو مرض حيواني طفيلي ينتقل للإنسان تسببه الطفيليات من جنس الليشمانيا.

داء الليشمانيات الجلدي مستوطن في الجزائر و في زيادة مقلقة في البلاد منذ 1990، لذا تزايد الطلب على مختبر تشخيص المرض.

بين السنوات 2017/2007، تم تسجيل 69 مريضا أصيبوا بداء الليشمانيات الجلدي و 21 من المرضى أصيبوا بداء الليشمانيات الحشوي وهذا في مديرية الصحة والسكان تيزي وزو.

والهدف من هذا العمل هو تحديد بعض الخصائص الوبائية للحالات المبلغ عنها خلال هذه الفترة، وإتقان تقنيات التشخيص الروتيني لداء الليشمانيات في المختبر.

الغالبية العظمى من الحالات المبلغ عنها هي بين 00 و 05 عاما، مع تساوي النسبة بين الجنسين، وقد لوحظت أعلى درجة في الربيع.

هذه النتائج لا يمكن أن يكون مؤكدة، لا بد من دراسة أوسع نطاقا لتأكيد النتائج التي توصلنا.

الكلمات المفتاحية : داء الليشمانيات - داء الليشمانيات الجلدي - داء الليشمانيات الحشوي - تشخيص - ذبابة الرمل.

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir aidés et de nous avoir donné la foi et la force pour achever ce modeste travail.

*Nos profonds remerciements pour le président **BESBACI MOHEMMED** et l'examineur **SALHI OMAR** qui ont accepté d'évaluer ce travail.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude à notre promoteur Mr. **LAFRI Ismail** maître de conférences à l'université de Blida 1, de nous avoir encadrés avec sa cordialité franche et coutumière, Nous le remercions pour sa patience et sa gentillesse, pour ces conseils et ces orientations clairvoyantes qui nous a guidé dans la réalisation de ce travail.*

Chaleureux remerciement.

Nous saisissons cette occasion pour exprimer notre profonde gratitude à l'ensemble des enseignants de l'institut des sciences vétérinaires de Blida.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous ceux qui ont participé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.



DEDICACE

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que*

Je dédie cette thèse ...

À MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accordez santé, bonheur et longue vie, faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À MES CHERS ET ADORABLE FRÈRES ET SŒURS

Farida et Rachida, les prunelles de mes yeux, et les généreux, Mes frères Aboubakkeur et Karim que j'adore et que j'aime profondément.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À MES AMIS DE TOUJOURS :

Faredj, Samir, Kouceila, Yacine, Belkacem, Mohand, Nordine, Salem, Hamid, Madjid, henia et ma chere fadila sam... En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments Agréables que nous avons passés ensemble.

À TOUTE LA FAMILLE SAHRAOUI, SAIDANI et HALLICHE

Mr: SAHRAOUI Mohamed



DEDICACE

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...

À MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accordez santé, bonheur et longue vie, faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À MES CHERS ET ADORABLE FRÈRES ET SŒURS

Kenza, Yasmine et Fazia, les prunelles de mes yeux, et les généreux, Sedik, mon frère que j'adore et que j'aime profondément.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A ma chère grand-mère que je respecte et j'aime beaucoup, a mes tantes surtout Nadia et Ghania, son époux et son fils Amar...

À MES AMIS DE TOUJOURS :

Salaha, Mohamed, Wafa, Noura, Kenza, Nouceiba... En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments Agréables que nous avons passés ensemble.

À TOUTE LA FAMILLE Abed et Mouhoub

Melle : Abed Henia

TABLE DES MATIERES

RESUME

REMERCIEMENT.....

TABLE DES MATIERES

LISTES DES ABREVIATIONS

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX.....

Introduction..... 14

1. Chapitre I : Généralité sur la leishmaniose 16

I. Définition : 17

II. Historique : 17

III. Importance : 18

III.A. Médicale: 18

III.B. Sanitaire:..... 18

III.C. Economique:..... 18

2. Chapitre II : Epidémiologie de la Leishmaniose: 19

I. Source de parasites : 20

II. Mode d'infestation : 20

III. Cycle évolutif : 20

IV. Taxonomie : 22

IV.1. Le parasite : 22

IV.1.a. Position taxonomique : 22

IV.1.b. Morphologie : 22

V. Etudes de vecteur : 23

V.1. Définition : 23

V.2.	Classification :.....	24
V.3.	Morphologie :.....	25
V.3.1.	L'adulte :.....	25
V.3.2.	L'œuf :	27
V.3.3.	La larve :.....	27
V.3.4.	La nymphe :	27
VI.	Biologie des phlébotomes :.....	28
VI.1.	Habitat :.....	28
VI.2.	Nutrition :.....	29
VI.3.	Répartition géographique :	29
VI.3.1.	Dans le monde:.....	29
a.	La leishmaniose cutanée (LC) :.....	29
b.	La leishmaniose viscérale (LD) :.....	30
VI.3.2.	En Algérie :.....	31
a.	La leishmaniose cutanée (LC) :.....	31
a.1.	La leishmaniose cutanée du nord LCD :	32
a.2.	La leishmaniose cutanée zoonotique :.....	32
b.	La leishmaniose viscérale :.....	33
3.	Chapiter III : La leishmaniose humaine :	34
I.	La leishmaniose viscérale:.....	35
I.1.	La leishmaniose viscérale infantile.....	35
I.2.	La leishmaniose viscérale chez l'adulte :.....	35
II.	La leishmaniose cutanée :	36
II.1.	La leishmaniose cutanée zoonotique à <i>Leishmania major</i> :	36
II.2.	La leishmaniose cutanée du nord à <i>Leishmania Infantum</i> :.....	36
II.3.	La leishmaniose cutanée anthroponotique à <i>Leishmania trpica</i> :	36

III.	D'autres formes de Leishmaniose :	37
III.1.	Leishmaniose cutanée diffuse :	37
III.2.	Leishmaniose cutanéomuqueuse du Nouveau Monde :	37
VI.	Le diagnostique :	37
VI.1.	Leishmaniose cutanée :	37
VI.1.1.	Diagnostique clinique :	37
VI.1.2.	Diagnostique biologique :	38
VI.1.2.1	Mise en évidence du parasite :	38
VI.1.2.1.1.	L'examen direct après coloration :	38
VI.1.2.1.2.	Culture :	39
VI.1.2.2.	Diagnostique immunologique :	39
VI.1.2.2.1.	L'intradermo réaction à la leishmanine (I.D.R):	39
VI.1.2.2.2.	La réaction d'immunofluorescence indirecte :	40
VI.1.2.2.3.	La réaction de précipitation :	40
VI.1.2.2.4.	Immunoempreinte :	40
VI.1.2.3.	Les modifications hématologiques :	40
VI.1.3.	La structure histologique :	40
VI.2.	Leishmaniose viscérale :	41
VI.2.1.	Diagnostique clinique :	41
VI.2.2.	Diagnostique biologique :	41
VI.2.2.1.	Diagnostique non spécifique :	41
VI.2.2.2.	Diagnostique spécifique parasitologique :	41
VI.2.2.3.	La culture :	42
VI.2.3.	Diagnostique sérologique :	42
V.	Le traitement :	43
V.1.	La leishmaniose viscérale :	43

V.2.	Leishmaniose cutanée :	44
	La leishmaniose canine :	44
I.	Manifestation clinique :	44
II.	Les symptômes :	45
III.	Diagnostique :	47
III.1.	Diagnostique différentiel :	47
III.2.	Diagnostique nécropsique :	49
III.3.	Diagnostique parasitologique :	50
III.3.A.	Diagnostique direct :	50
III.3.B.	Diagnostique Indirect :	51
VI.	Traitement :	54
VI.1.	Spécifique :	54
VI.2.	Symptoatique :	55
VI.2.A.	Thérapeutique de soutien rénal :	55
VI.2.B.	Soins cutané :	55
VI.2.C.	Traitement oculaire :	55
VI.2.D.	Prévention des rechutes :	55
V.	Prophylaxie :	56
V.1.	Prophylaxie sanitaire :	56
V.1.A.	Lutte anti-vectorielle :	56
V.1.B.	Dépistage et surveillance systématique des chiens :	56
V.1.C.	Compagne de sensibilisation :	57
V.2.	Prophylaxie médicale :	57
VI.	Résultats :	58
VII.	Discussion :	63
	CONCLUSION :	

REFERENCES

Liste des abréviations

AG : antigène.

C°: degré Celsius.

DAT : direct agglutination test.

DSP : Direction de santé et de Population.

G: gramme.

H: heure.

I.D.R : intradermo- réaction.

I.F.I : Immuno fluorescence indirecte.

INSP : Institut National de Sante Publique.

KG : kilogrammes.

L : Litre.

LC : La leishmaniose cutanée.

LCD : La leishmaniose cutanée du Nord.

LCH : leishmaniose cutanée humaine.

LCZ : leishmaniose cutanée zoonotique.

LOG : logarithmiques.

LV : La Leishmaniose viscérale.

LVH : leishmaniose viscérale humaine.

M: mètre.

Mg: milligrammes.

MGG: May-Grünwald Giemsa.

MIN : minute.

ML: millilitre

Mm: Millimètre.

NNN : Novy Neal-Nicolle.

OMS (WHO) : Organisation Mondiale de la santé

TDR : test de diagnostic rapide.

UI : unité internationale

VIH : virus d'immunodéficience humaine.

µl : Microlitre.

Liste des illustrations, graphiques et tableaux

a. Liste des figures

Figure1 : Cycle évolutif des Leishmanies (CDC).....	- 21
Figure2 : Forme promastigote (Dumon 1999).....	- 22
Figure3 : Forme amastigote, dans une cellule infectée (Dumon 1999).....	- 23
Figure4 : morphologie du phlébotome.....	- 24
Figure5 : photographie de genitalia d'un mal P.perniciosus.....	- 26
Figure6 : phlébotome femelle (photo IPA).....	- 26
Figure7 : Spermathèque (DANCESCO .2008).....	- 27
Figure8 : La nymphe de phlébotome.....	- 28
Figure9 : Aires d'extension des leishmanioses cutanées et cutanées muqueuses (Dedet 2009).....	- 30
Figure10 : Répartition géographique de la leishmaniose cutanée en Algérie en 2009.....	- 33
Figure11 : Chancre d'inoculation du chanfrein (Dedet, 2007).....	- 45
Figure12 : Chancre d'inoculation, face interne de l'oreille (Dedet, 2007).....	- 45
Figure13 : Dépilation et cachexie chez un chien en phase terminale (Dedet, 2007).....	- 46
Figure14 : Emaciation des muscles faciaux (Dedet, 2007).....	- 46
Figure15 : Squamosis et dermatites sèches chez un chien leishmanien. (Didier Pin, ENV Lyon).....	- 46
Figure16 : Onychogryphose chez un chien leishmanien. (Didier Pin, ENV Lyon).....	- 47
Figure17 : Evolution du nombre des cas de leishmanioses à Tizi-Ouzou de 2007 à 2017 (DSP).....	- 58
Figure18 : répartition des cas de la leishmaniose en fonction de la forme (LC, LV).....	- 59
Figure19 : Répartition des cas des leishmanioses selon l'âge.....	- 60
Figure20 : Répartition des cas des leishmanioses selon le sexe.....	- 61
Figure21 : Répartition mensuelles des leishmanioses humaines à Tizi-Ouzou.....	- 62

b. Liste des tableaux

Tableau1 : classification des espèces de phlébotomes vecteurs des leishmanioses de l'ancien monde (Banuls, 2010).....	- 25
Tableau2 : traitement de leishmaniose viscéral.....	- 43
Tableau3 : Symptômes généraux, viscéraux et cutanéomuqueux de la leishmaniose canine..	- 45
Tableau4 : Evolution du nombre des cas de leishmanioses à Tizi-Ouzou de 2007 à 2017.....	- 58
Tableau 5 : Répartition des cas de la leishmaniose selon l'âge.....	- 59
Tableau6 : Répartition des cas des leishmanioses [Les deux formes combinées] en fonction de sexe.....	- 60
Tableau7 : répartition mensuelle des cas des leishmanioses.....	- 61

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Les leishmanioses sont des protozooses infectieuses touchant un grand nombre d'animaux vertébrés dont l'Homme et le chien. Elles sont dues à la multiplication, au sein des cellules du système des phagocytes mononuclées, de parasites appartenant au genre *Leishmania*. Ces protozoaires sont transmis à l'hôte vertébré par l'intermédiaire de diptères psychodidés du genre *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde et *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde (**Dedet, 2009**).

Chez l'Homme, les leishmanioses sont endémiques dans 88 pays du monde et l'on considère qu'elles menacent 350 millions de personnes. D'après les estimations, 14 millions de personnes sont atteintes et quelques 2 millions de nouveaux cas se produisent chaque année (**OMS, 2007**).

En Algérie, les leishmanioses sont de deux types : la leishmaniose viscérale dont le réservoir animal est le chien et la leishmaniose cutanée zoonotique. Il y a eu trois recensements de la forme viscérale : entre 1965 et 1975, 497 cas, entre 1975 et 1984, 700 cas et enfin entre 1985 et 1990, plus de 1200 cas (**Harrat *et al* ; 1995**).

La grande Kabylie est connue depuis longtemps comme étant le foyer le plus actif de la leishmaniose viscérale et de la leishmaniose cutanée sporadique (**Dedet *et al* ; 1977**).

Notre travail se divise en deux parties, dans la première nous avons présenté les actualités bibliographiques sur la maladie (généralité, épidémiologie, diagnostic et traitement).

Quant à la deuxième partie elle est réalisée au niveau de la direction de santé publique à Tizi-Ouzou, nous avons établi une enquête statistique rétrospective durant la période 2007-2017, dans le but de préciser certains paramètres épidémiologiques, enfin, nous terminons notre travail par la présentation des résultats obtenus et leur discussion.

Chapitre 1 : généralité sur la leishmaniose

I. Définition :

La leishmaniose est une maladie parasitaires commune à l'homme et à plusieurs mammifères, chronique à manifestation cutanée et ou viscérale due à des protozoaires flagellés appartenant au genre *leishmania* de la famille des trypanosomatidae et transmises par la piqure de certaines espèces de phlébotomes comprenant les insectes du genre *Lutzomyia* dans le nouveau monde et *Phlébotomus* dans l'ancien monde **(OMS, 2016)**.

II. Historiques :

Au cours du XIXe siècle, apparurent des épidémies sous le nom de "Kala-azar" ou la fièvre "dum-dum" qui s'étendaient de la Grèce à l'Inde. A cette époque, les observateurs de ces épisodes de fièvres, pensaient qu'elles étaient dues à une forme de paludisme. A la fin du XIXe siècle, Sir Manson Patrick pensa que ces fièvres étaient plutôt dues à un trypanosomose du fait manque de régularité des fièvres.

C'est en 1903, alors qu'il étudiait des trypanosomes chez un rat, que William Leishman, médecin Ecosais put observer des frottis de rate d'un soldat mort à Calcutta, pensant y voir des corps en involution. Durant la même année, un médecin Irlandais, Donovan put observer ces mêmes éléments provenant de ponctions de rates. Sir Ronald Ross créa le genre *Leishmania*. Et c'est en leur honneur qu'apparu le taxon *Leishmania donovan* **(Dedet, 2009)**.

En 1908, Nicolle et Comte décèlent les mêmes protozoaires chez le chien à l'institut Pasteur de Tunis et démontrent expérimentalement la transmission possible de l'homme au chien. Ils font de cette affection une maladie commune à l'homme et à d'autres mammifères ouvrant ainsi la voie aux recherches épidémiologiques. C'est en 1921 que le rôle vecteur des phlébotomes est découvert, grâce aux travaux des frères Sergent. La transmission des leishmanies par piqure de phlébotomes infectés en laboratoire est décrite en 1941 par Adler et Ber **(Euzeby, 1994)**.

En Algérie, le premier cas leishmaniose canine a été rapporté par les frères Sergent en 1910 **(Sergent, 1910)**. Et le premier cas humain de leishmaniose viscérale a été découvert en 1911 **(Lemaire, 1913)**.

III. Importance :

A. Médicale :

La leishmaniose affecte de nombreux chiens en zone d'enzootie, et sa prévalence comme son incidence est relativement élevée. La prévalence sérologique peut atteindre 30 à 40 % de chiens selon les zones étudiées, et l'incidence est notable. L'importance médicale est majorée par la difficulté du diagnostic, liée à l'existence de chiens porteurs asymptomatiques, à une longue durée d'incubation, et à une expression clinique protéiforme **(Desjeux, 1993)**.

B. Sanitaire :

L'importance sanitaire est due au caractère zoonotique de la maladie, qui, bien que rarement exprimée, reste non négligeable **(Bussiéras, 1992)**. La leishmaniose viscérale méditerranéenne n'est plus comme dans le passé une maladie infantile elle a été observée aussi bien chez les sujets adultes immunodéprimés de façon iatrogène anticancéreux **(Berenguer, 1998)**.

C. Economique :

L'importance économique de la leishmaniose est liée aux coûts engendrés par la recherche de diagnostic (consultations, examens complémentaires) mais aussi par le traitement spécifique qui est long (souvent à vie) ainsi que par les traitements symptomatiques, et par les moyens prophylactiques mis à disposition des propriétaires. Par ailleurs, concernant la leishmaniose humaine, les coûts relatifs aux consultations, aux examens de laboratoire, aux soins, aux journées d'hospitalisation et au traitement sont tels que le budget qu'il faudrait leur consacrer dépasse dans certains pays le budget global des soins de santé publique **(Desjeux, 1993)**.

Chapitre 2 : Epidémiologie de la leishmaniose

I. Source de parasites :

Le cycle épizootologique classique Chien-Phlébotome-Homme, caractéristique des foyers secondaires, n'exprime pas toujours l'intégralité des faits, de réservoirs domestiques et sauvages peuvent coexister. Les chiens de chasse, de garde et de compagnie sont les principales sources de parasite de leishmaniose viscérale (**Giraud et al ; 1950**). Les renards eux aussi constituent une source sauvage de parasites pour la leishmaniose viscérale (**Golvan et al ; 1963**). Les félinés notamment les chats peuvent représenter une source occasionnelle de parasite pour la leishmaniose viscérale (**Dunan et al ; 1989**).

L'homme peut également jouer le rôle de réservoir vis-à-vis de ses congénères. Les phlébotomes infestés représentent une source de parasite pour le chien et l'homme dans leishmaniose viscérale et cutanée en Afrique du nord (**Werry, 1995**).

II. Mode d'infestation :

La transmission se fait principalement par les phlébotomes mais il a été montré que des contaminations par voie mécanique iatrogène sont possibles (**Bourdoiseau, 2007**).

Chez l'homme, la transmission se fait également par le vecteur phlébotome, par l'échange de seringue contaminée (**Desjeux et Alvar, 2003**). La transmission directe chien-homme est suspectée mais exceptionnelle lors de contact avec des plaies et des ulcères desquels s'écoule la lymphe infectée (**Bourdoiseau, 2007**).

III. Cycle évolutif :

Le cycle parasitaire est de type dixéne. Le phlébotome prend son repas sanguin sur une vertébrée leishmanie.

Chez l'hôte vertébré :

Lorsqu'un phlébotome femelle infecté prend un repas sanguin chez un hôte mammifère, elle salive au site de la pique régurgitée par la même occasion le parasite sous sa forme promastigote. Il est alors allongé et très motile grâce à un flagelle situé en position antérieure.

Deux paramètres subissant de grandes variations au cours de cycle, à savoir le pH et la température, semblent plus particulièrement importants et pourraient commander la mise en route de programme de différenciation. Lorsque les leishmanies passent des insectes vecteurs à sang froid à leurs hôtes mammaliens, elles subissent tout d'abord une augmentation de température d'environ 10°C puis, après internalisation par les macrophages, une chute du pH externe d'environ 2 unités. En faveur du rôle de ces paramètres dans la différenciation de promastigote en amastigote (Dedet, 1999). Le parasite infecte ensuite un phagocyte (principalement les monocytes /macrophages) du système réticulo-endothélial et se transforme en amastigote. Il devient ovoïde ou sphérique, de 2.5 à 5 µm de diamètre avec un très court flagelle et n'est plus motile.

S'en suit une multiplication du parasite par fission dans le phagolysosome du phagocyte qui est finalement lysé.

Les parasites ainsi libérés sont phagocytés par des cellules avoisinantes ou le processus se poursuit. Le cycle est complété lorsqu'un phlébotome prend un repas sanguin au site d'infection et aspire des phagocytes contenant leishmania (Sacks et Kamhawi, 2001).

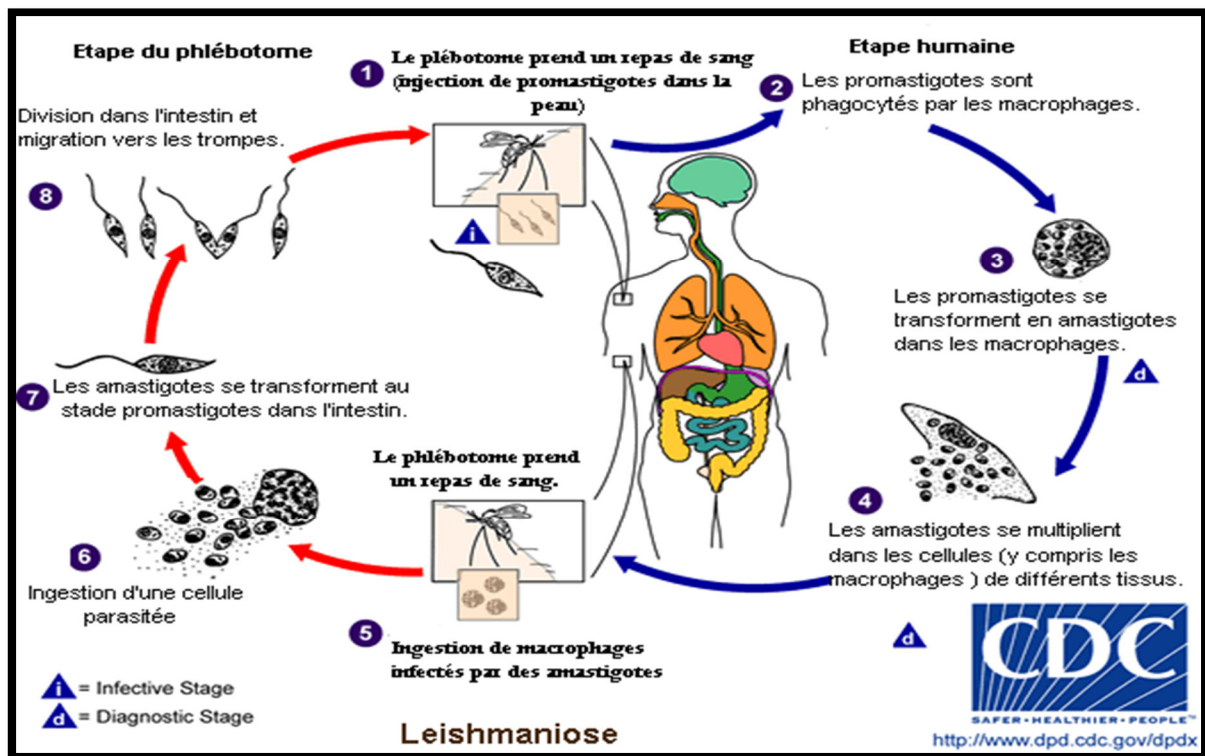


Figure 1 : Cycle évolutif des Leishmanies (CDC).

IV. La taxonomie :

IV.1. Le parasite :

IV.1.a. Position taxonomique : Les leishmanioses sont causées par un flagellé appartenant au :

Phyllum	<i>Sarcomastigophora</i>
Sous Phyllum	<i>Mastigophora</i>
Classe	<i>Zoomastogophora</i>
Ordre	<i>Kinetoplastida</i>
Sous ordre	<i>Trypanosomatina</i>
Famille	<i>Trypanosimatida</i>
Genre	<i>Leishmania</i>

IV.1.b Morphologie : Le parasite revêt deux formes morphologiques :

La forme promastigote : fusiforme allongée, de 15 à 20 μm de longueur, munie d'un flagelle libre important, sans membrane ondulante et qui est uniquement présente chez le vecteur et en culture (**Bourdoiseau, 2000**).

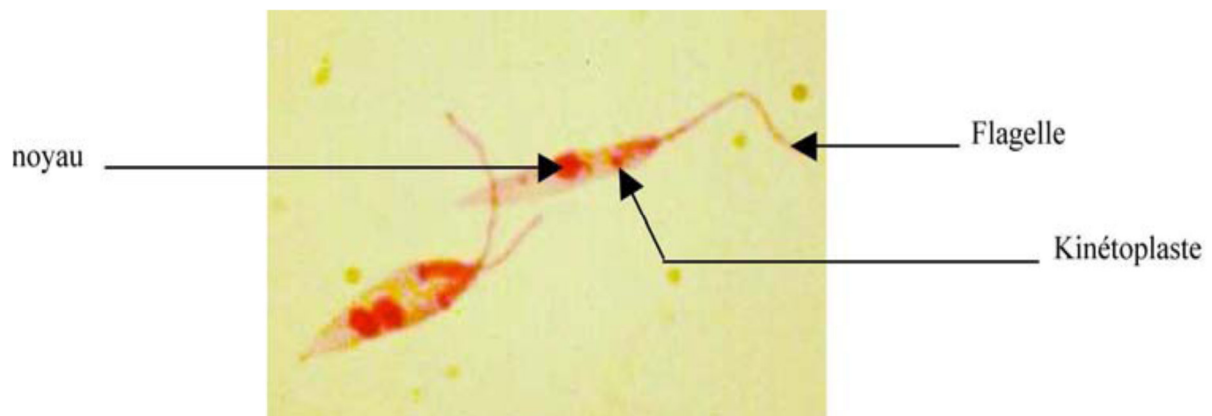


Figure 2 : Forme promastigote (**Dumon, 1999**).

La forme amastigote : qui est arrondie ou ovoïde de 3 à 4 μm , munie d'un flagelle intra cytoplasmique. Elle est intracellulaire chez les sujets parasités. Elle est présente dans les vacuoles parasitophores au sein des cellules du système des phagocytes mononuclés (macrophages, histocytes, cellules de Kuppfer et monocytes) (**Bourdoiseau, 2000**).

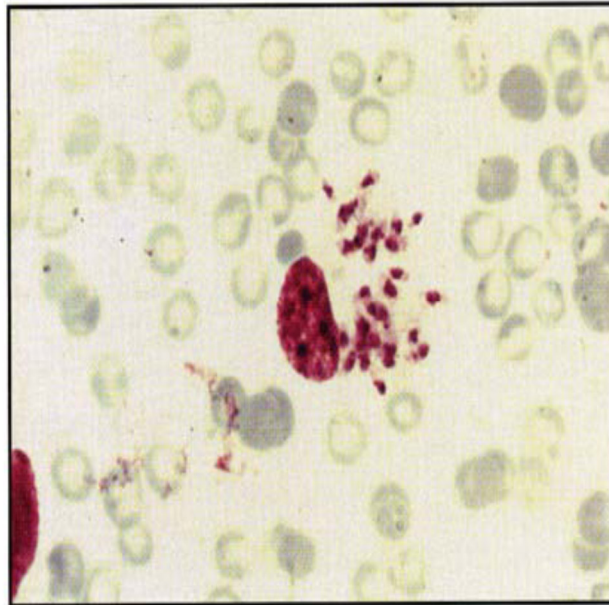


Figure 3 : Forme amastigote, dans une cellule infectée (**Dumon, 1999**).

V. Etudes de vecteur :

V.1. Définition :

Le phlébotome est un diptère nématocère, appartenant à la famille des psychodidae et a sous famille des phlébotominae (**kertes ,1904**).

C'est un petit moucheron de 2 a 4 mm de long.de couleur jaune paille possédant des pattes longue et deux ailes velues, relevées, formant un V au repos (**Belkaid et al. 1992**).

Les males se distinguent des femelles par leurs segments génitaux très développés (**Dedet, 1999**).

Seule la femelle est hématophage et pond ses œufs sur le sol les larves se développent dans le sol, nichées dans les terriers ou dans les crevasses des murs, les phlébotomes adultes restent toute la journée dans les recoins sombres mais deviennent actifs a la tombée de la nuit par temps chaud et calme.

Le biotope est variable mais toujours influencé par la température, l'humidité et les besoins trophiques (**Pinto et a ; 2001**).

Parmi les 600 espèces de phlébotomes connues une cinquantaine d'entre elles est incriminée dans la transmission des leishmanioses.



Figure 4 : morphologie du phlébotome (université de lille).

V.2. Classification :

Les vecteurs de transmission de la leishmaniose sont de l'ordre diptera, de la famille des psychodidas et de la sous famille de psychodiadae et de la sous-famille des phlebotominae (**kertest, 1904**).

Il existe un genre prédominant dans le nouveau monde, *Lutzomyia* et un dans l'ancien monde, *Phlébotomus* qui sont responsables d'à peu près toutes les transmissions connues du parasite *leishmania* aux humains.

On retrouve *Lutzomyia* principalement dans les forêts de l'Amérique du sud et *Phlébotomus* dans les régions arides et semi-arides de l'Ancien monde. sur 81 espèces de mouches au mois 19 ONT été confirmées comme vecteurs de différentes espèces de *leishmania* (**Killick-Kendrick, 1999**).

Tableau 1 : classification des espèces de phlébotomes vecteurs des leishmanioses de l'ancien monde (**Banuls, 2010**).

Genre	Sous-genre	Espèces incriminées	Espèces de leishmanies
<i>phlébotomus</i>	<i>Phlébotomus</i>	<i>papatasi, dubosqi</i>	<i>L.major</i>
	<i>Paraphlebotomus</i>	<i>sergenti alexandri Caucasicus (alexandri)</i>	<i>L.tropica L.donovani L.major</i>
	<i>Synphlebotomus</i>	<i>martini guggisbergi ansarii</i>	<i>L.donovani L.tropica L.major</i>
	<i>Larrousisus</i>	<i>ariasi, langeroni, neglectus, perfiliewi, perniciosus, tobbi, longipes, pedifer</i>	<i>L.infantum aethiopica</i>
	<i>Alerius</i>	<i>chinensis</i>	<i>L. Infantum</i>
	<i>Euphlebotomus</i>	<i>argentipes</i>	<i>L.donovani</i>

V.3. Morphologie :

V.3.1. L'adulte :

Les phlébotomes sont des insectes de petite taille, mesurant 2 à 3 mm et sont parfois confondus avec des petits moustiques. Ils sont de couleur claire, jaune pâle à brune, à peine visible à l'œil nu (**Izri, 2006**).

Tête :

Elle est entourée d'une capsule chitineuse ou on distingue dorsalement trois parties : le vertex, l'occiput en arrière et le front en avant qui se prolonge par le clypeus qui porte le labre-épipharynx.

La tête porte deux gros yeux latéraux à facettes et deux antennes formées de 16 articles dont les deux premiers sont courts : scape (de forme irrégulière). Les 14 autres articles sont allongés (**Mc Alpine, 1981**).

Thorax :

- Le prothorax est réduit et partiellement recouvert par le segment suivant.
- Le mésothorax est très développé. la nomenclature des plaques qui le constituent est celle utilisée pour les diptères en général.
- Le métathorax est plus réduit. Il porte de petits stigmates et la seconde paire d'ailes transformées en haltères.

Les ailes sont lancéolées et soutenues par sept nervures longitudinales et des nervures transverses.

Les pattes, qui possèdent un tarse à cinq articles, sont longues et grêles (**Mc Alpine, 1981**).

L'abdomen :

Il comporte dix segments dont sept non modifiés et trois transformés en segments. (**Rodhain et Pérez, 1985**).

- Chez la femelle (**figure06**), l'appareil génital interne se compose de trois organes pairs : deux ovaires, deux glandes annexes et deux spermathèque.
- Les spermathèques sont formées chacune d'une capsule chitineuse, de morphologie variable, suivi d'un conduit plus ou moins long qui vient déboucher dans l'atrium génital (**figure5**)
- L'armature génitale du mâle, les spermathèques et l'armature buccale de la femelle varient dans leur morphologie et sont utilisés pour l'identification et la classification des espèces (**Lewis ; 2006**).

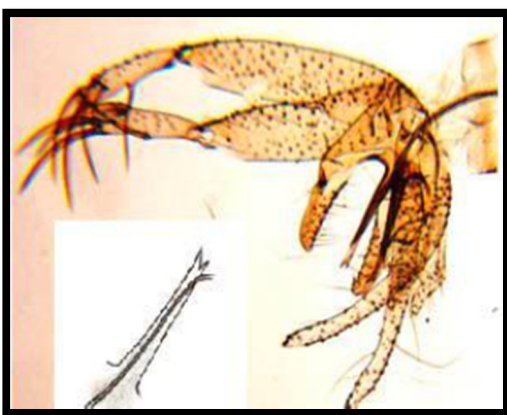


Figure 5 : photographie de genitalia

D'un mal P.perniciosus



Figure 6 : phlébotome femelle (photo IPA).

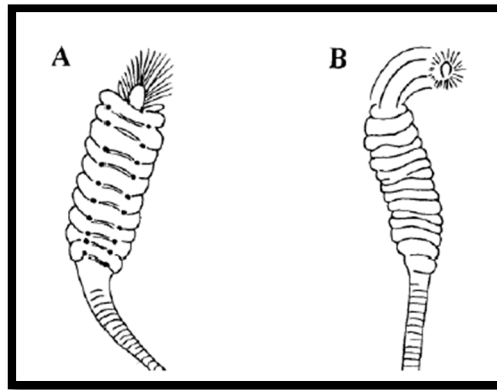


Figure 7 : Spermathèque (Dancesco ,2008)

V.3.2. L'œuf :

Il est elliptique, légèrement incurvé et mesure environ 0,4 mm de long, il est entouré d'une membrane, le chorion. A la ponte les œufs sont de couleur blanchâtre au jaune clair qui vire au brun foncé en 5-6 heures (Dumon, 1999).

V.3.3. La larve :

Il existe quatre stades larvaires.

La larve de phlébotome est de type éruciforme, avec une tête fortement chitinisée et des pièces buccales broyeuses.

Le thorax comporte trois segments et l'abdomen neuf (Durpoix, 2008).

V.3.4. La nymphe :

Elle mesure environ 3mm de long. On distingue un céphalothorax et un abdomen à l'extrémité duquel persiste la dépouille du dernier stade larvaire.

À l'éclosion, elle est blanc jaunâtre puis la couleur devient plus foncée. On peut déterminer son âge approximatif à la couleur des yeux : d'abord transparente, puis bruns, puis juste avant la sortie de l'imago, noire (Dedet, 1999).

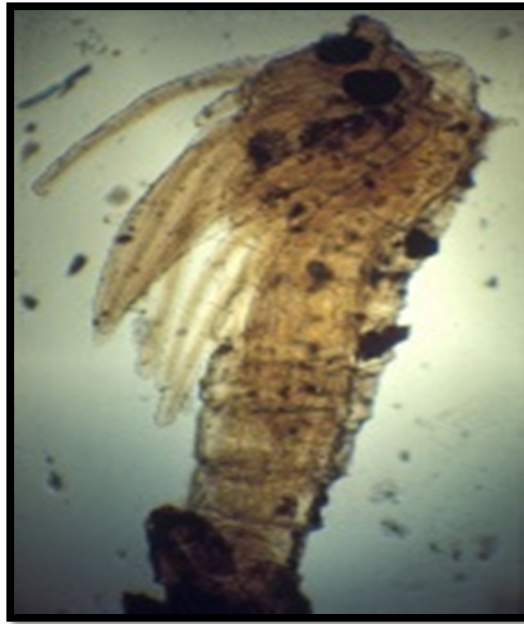


Figure 8 : La nymphe de phlébotome (université de lille).

VI. Biologie des phlébotomes :

VI.1. Habitat :

l'activité des phlébotomes est crépusculaire ou nocturne, bien que quelques espèces piquent pendant la journée. Les adultes vivent dans des recoins obscurs qui sont relativement frais et humide et comprennent les maisons; latrines; caves; étables, grottes, fissures dans les murs, les roches ou le sol; végétation dense; trous d'arbre et contreforts; terriers de rongeurs et d'autres mammifères; nids d'oiseau, et termitières(Killick-Kendrich, R 1999).Ils commencent à s'agiter au crépuscule à condition que la température soit favorable (19- 20C°) et qu'il n'y ait pas de vent. Certaines espèces sont attirées par la lumière, le plus souvent de faible intensité **(Leger, 2001)**.

Les femelles de la plupart des espèces sont principalement exophages (elles piquent à l'extérieur) et exophiles (elles restent à l'extérieur au cours de la maturation des oeufs) et ne peuvent pas être efficacement contrôlées par les pulvérisations d'insecticides. En revanche, les espèces qui sont endophiles (elles restent à l'intérieur des maisons) peuvent être attaquées de cette façon **(Killick-Kendrich, 1999)**.

Le développement pré-imaginal (œufs, quatre stades larvaires et nymphes) se déroule dans la terre humide. Mais les biotopes de reproduction sont connus pour peu d'espèces, ce qui constitue une limite très sérieuse à l'établissement des programmes de lutte **(Dedet, 2009)**. Il faut noter que les conditions de température et d'altitude définies

pour une espèce de Phlébotomes sont différentes lorsque l'on change de latitude car la végétation se modifie aux mêmes altitudes ce qui influe sur la biologie du vecteur **(Rious, 2003)**.

VI.2. Nutrition :

Seule les femelles sont hémato-phages. Elles piquent et sucent le sang des animaux et de l'homme, mais elles peuvent se nourrir également de sucres végétaux et de jus sucrés, ce que font les mâles exclusivement **(Killick-Kendrich, 1999)**. *Phlebotomus ariasi* semble être principalement anthropophage, tandis que *Phlebotomus perniciosus* semble se nourrir indifféremment sur les animaux disponibles et l'Homme **(Bongiorno, 2003)**.

VI.3. Répartition géographique :

VI.3.1 Dans le monde :

Les leishmanioses sont des pathologies parasitaires de distribution ubiquitaire. Endémiques dans les régions tropicales et subtropicales du globe et touchent 98 pays dans le monde **(Eugénie, 2015)**.

On distingue les leishmanioses de l'Ancien monde (Sud de l'Europe, Afrique, Proche-Orient et Asie), et celles du nouveau monde (Amérique du Nord, du Sud et Amérique, centrale) **(WHO, 2011)**.

La prévalence globale des leishmanioses est estimée à 12 millions d'individus, et environ 310 millions de personnes sont à risque d'infection. Elles constituent un véritable problème de santé publique en Inde, en Afrique du Nord, en Amérique du sud et en Europe. Les régions méditerranéennes sont des zones endémiques avec plusieurs centaines de cas déclarés chaque année (en Espagne, en France, en Italie et au Portugal notamment). L'OMS estime que le nombre de nouveaux cas par année est de 1.3 millions, et que la mortalité annuelle est comprise entre 200 000 à 300 000 personnes **(OMS, 2015)**.

a. La leishmaniose cutanée (LC) :

C'est la forme la plus fréquente dans le monde, près de 90% des cas de LC surviennent dans 7 pays (Afghanistan, Algérie, Brésil, Iran, Arabie saoudite et Syrie), et deux pays du nouveau monde (Brésil et Pérou). **(Eugénie, 2015)**.

les 20 ans (**Sanyal, 1985**). De même, la fin du XXe siècle a été marquée par de fortes épidémies en Inde, en particulier dans l'état du Bihar (**Thakur et al ; 1992**), et au Soudan (**Seaman, 1996**). En dehors des zones endémiques, la LV se manifeste sous forme de cas sporadiques. Deux parasites sont responsables de la LV : *Leishmania donovani* espèce anthroponotique dans les foyers indien et Est-Africain, et *L. infantum*, espèce zoonotique, dans les foyers centre-asiatiques, méditerranéens et Américains.

VI.3.2. En Algérie :

L'Algérie, comme d'autres pays méditerranéens, est fortement concernée par ces zoonoses qui sont classées dans notre pays comme maladies à déclaration obligatoire (**Harrat et al ; 1995**).

Les Leishmanioses sévissent selon un mode endémoépidémique. Un pic d'alerte de 30227 cas a été atteint en 2005 (**Fendri et al ; 2011**). Depuis 2006 s'est amorcée une chute de la prévalence, qui s'est poursuivie pour se stabiliser entre 7000 et 8000 cas ces trois dernières années (7784 en 2008). (**Bachi, 2006**).

L'Algérie d'une part par sa situation géographique, caractérisée par plusieurs étages bioclimatiques allant du climat méditerranéen au Nord, au climat saharien au Sud en passant par de vastes zones semi arides et arides, et d'autre part sa forte population rurale présente un terrain favorable à l'émergence de plusieurs formes cliniques de la maladie. Deux types de leishmaniose sévissent à l'état endémique en Algérie LC et LV (**Harrat et al ; 1995**).

a. Leishmaniose cutanée LC :

En Algérie, la Leishmaniose cutanée (LC) évolue selon un mode endémoépidémique; 4450 cas ont été annoncés en 2000 , doublant en 2002 avec 8049 cas ,puis quadruplant presque en 2004 avec 14822 cas , enfin pour atteindre un pic d'alerte en 2005 (**Abdelouhab et al ; 2007**), en 2010 le nombre de victimes a dépassé le chiffre de 10,000 cas au niveau de la wilaya de M'sila, et la répartition des cas de LC selon l'âge montre que toutes les tranches d'âge sont touchées; la leishmaniose cutanée existe en Algérie sous deux entités épidémiologiques distinctes : la leishmaniose cutanée-zoonotique (LCZ), et la leishmaniose cutanée sporadique du Nord (LCS) (**Fendri et al ; 2011**).

a.1. La leishmaniose cutanée du Nord LCD :

Appelé aussi « clou de Mila » par Sergent qui a rapporté les premiers cas en 1923.

Cette forme sévit de façon sporadique, mais est plus fréquente ces dernières années, on estime à un peu plus de 200 le nombre de nouveaux cas par année. Les foyers les plus touchés sont Tlemcen, Oran, à l'Ouest du pays (**Boudghene et al ; 1991**), Sétif, Annaba et Collo à l'Est. Les foyers de Tizi-Ouzou, Bouira, Bejaia, Boumerdes, Constantine, Jijel, Mila et Ténès offrent le plus grand nombre de cas. L'agent causal appartient au complexe *Leishmania-infantum*, seuls les zymodèmes (MON-24 et MON-80 plus rarement MON-1), (**Harrat et al ; 1995**) (**Belazoug et al ; 1985**) l'agent vecteur est une femelle de *Phlebotomus perfiliewi*, Cette leishmaniose a la même répartition géographique et le même réservoir que la LV (**Bachi, 2006**).

a.2. La leishmaniose cutanée zoonotique LCZ :

Appelé aussi « clou de Biskra », décrite pour la première fois par Hamel en 1860, sévit à l'état endémo-épidémique sur toute la frange Nord-saharienne correspondant à l'étage bioclimatique aride et semi-aride, les foyers anciennement connus sont ceux de Biskra à l'Est et Abadla à l'Ouest, presque 8000 cas à Msila (1982 à 1983) et 700 cas à ksar chellala (1985) Elle est due à *Leishmania major* zymodème MON -25 (**Harrat et al ; 1995**). Ses réservoirs naturels sont des rongeurs des genres *Psammomys obesus* et *Meriones shawi* Elle est véhiculée principalement par *Phlebotomus papatasi* (**Izri et al; 1992**).

Il existe aussi un autre type de la leishmaniose cutanée localisée zoonotique, à *Leishmania Killicki* principal zymodème MON-301, transmise par *Phlebotomus sergenti* , le réservoir est un rongeur *Massoutiera mzabi* (le Goundie du Mzab) (**Boubidi et al ; 1998**).

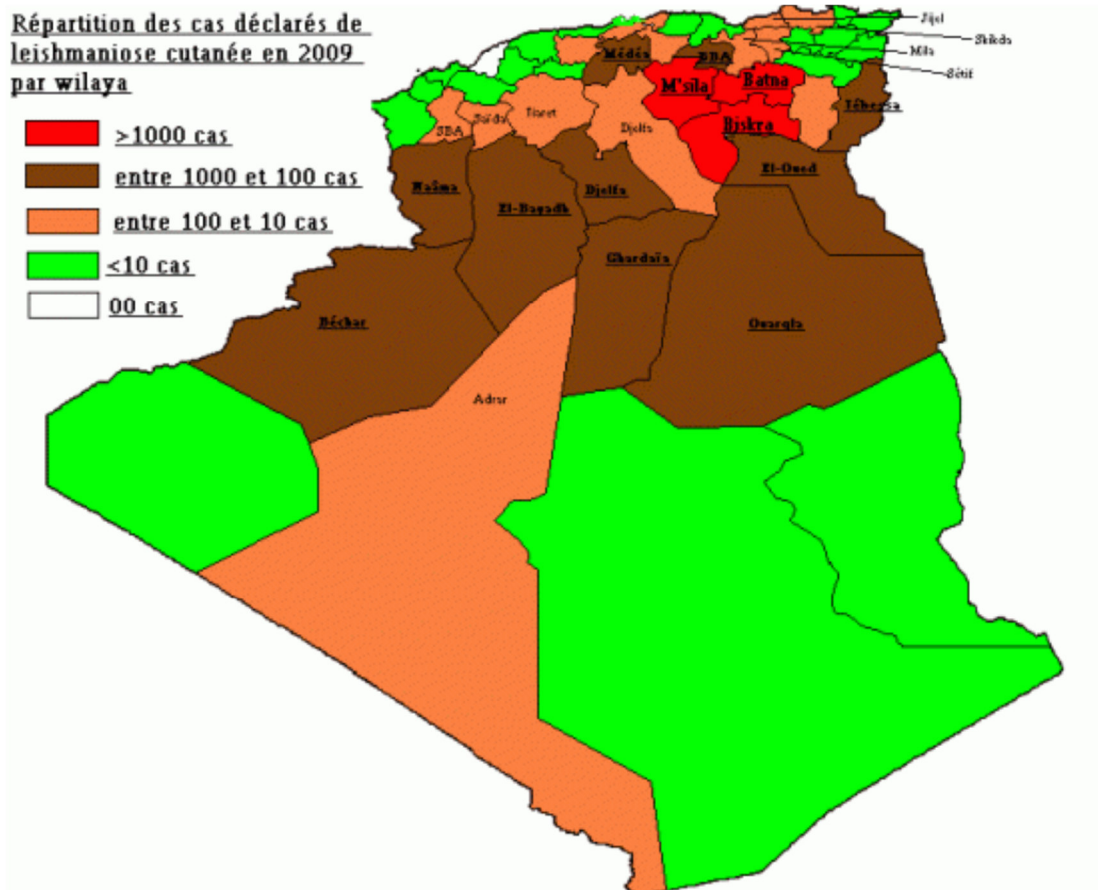


Figure 10 : Répartition géographique de la leishmaniose cutanée en Algérie en 2009 (Epelboin, 2012).

b. La Leishmaniose viscérale LV :

Découverte la première fois en Kabylie par Lemaire en 1911 (Addadi *et al* ; 1965). L'Algérie reste malheureusement le pays le plus touché par cette affection dans le pourtour du Bassin méditerranéen. Plusieurs auteurs des pays voisins ou européens, ont remarqué une nette recrudescence de la maladie au cours de ces dernières années (Khaldi *et al* ; 1991), (Marty *et al* ; 1994).

La LV s'étend sur toute la partie Nord du pays au niveau des étagères bioclimatiques humides et subhumides, mais il est important de signaler la survenue de nombreux cas dans les régions semi-arides et arides, connues pour être des foyers de Leishmaniose cutanée zoonotique. En effet, Belazzoug (Belazzoug *et al* ; 1986) signalait déjà la présence de 21 cas de Leishmaniose viscérale à Biskra, foyer de leishmaniose cutanée, en 1986. D'autres cas continuent à être signalés dans le Hoggar et dans le Tassili N'ajjar (Belkaid *et al* ; 1997).

A coté des anciens foyers (Tizi-Ouzou, Boumerdes, Mila, Jijel, Médéa et Constantine de nouveaux foyers sont apparus (Annaba et Collo à l'Est, Blida, Cherrhell, Ténès et Chlef au centre et Oran à l'Ouest). En 1987, l'Ouest algérien était considéré par Belazzoug (**Belazzoug, 1987**) comme indemne de Leishmaniose viscérale humaine.

L'incidence annuelle chiffrée est alors passée de 0.36 cas pour 100 000 habitants (**Belazzoug et al ; 1985**) à 0.73 cas (doublement de l'incidence) pour 100 000 habitants (**Harrat et al ; 1992**). Entre 1995 et 2000, 1654 cas ont été déclarés à l'Institut national de santé publique (INSP), entre (2000 et 2011), le taux d'incidence est passé de 0.34 à 0.26 cas pour 100 000 habitants. Les taux régionaux les plus élevés sont retrouvés à Illizi (8.25), Tamanrasset (3.61), Bouira (1.23), Relizane (1.04) et Biskra (1.02). LA LV due à *Leishmania infantum* (principaux zymodèmes MON-1 MON-24), le *Phlébotomus perniciosus* est le principal vecteur de la maladie, le chien représente le réservoir le plus connu de cette affection.

Chapitre 3 : La leishmaniose humaine

Chez l'homme, trois formes cliniques distinctes sont décrites.

I. Leishmaniose viscérale :

I.1. La leishmaniose viscérale infantile :

C'est la forme la plus fréquente dans les pays du pourtour du bassin méditerranéen, particulièrement en Afrique du nord. Cette forme atteint le plus souvent (92%) les jeunes enfants entre 6 mois et 5 ans, Elle est due à *Leishmania infantum* et le réservoir est le chien **(Aoun et al ; 2013)**.

Dans cette forme, le parasite se développe dans les organes lymphoïdes du patient (foie, rate et moelle osseuse). Les symptômes généraux sont regroupés dans la triade classique (fièvre, pâleur et hépato splénomégalie). La mort peut survenir aussi suite à des infections secondaires. De plus, des adénopathies et des manifestations cutanées sous forme de taches noirâtres ou bistre sont souvent associées à la forme du kala-azar indien. Le parasite responsable de cette forme est *Leishmania donovani* et le réservoir du parasite est l'homme. **(Ready, 2014)**.

En inde, où cette forme a été décrite, se complique par une forme cutanée dite « leishmaniose dermique post kala azar » séquelle de la première. Leur traitement est long et difficile **(Desjeux et al ; 2013)**, **(Guerin et al ; 2002)**.

En Amérique du Sud, au Brésil (90% des cas en Amérique latine), les cas y sont en augmentation constante **(Arias et al ; 1996)**, **(Maia-Elkhoury et al ; 2008)**.

I.2. La leishmaniose viscérale chez l'adulte :

Les symptômes dans cette forme sont moins typiques que la forme infantile, elle se traduit par un état fébrile prolongé, alors que la splénomégalie peut être absente ou constitue le seul élément clinique, de même que les adénopathies. Les signes cutanés sont prédominant **(Monge-Mlaillo et al ; 2014)**, **(Aoun et Bauratbine, 2014)**.

II. La leishmaniose cutanée :

On distingue plusieurs formes de leishmaniose cutanée :

II.1. La leishmaniose cutanée zoonotique à *Leishmania major* :

Elle est dite leishmaniose cutanée humide des zones rurales, la lésion caractéristique apparaît après une courte période d'incubation, il s'agit d'une ulcération cutanée, à bords surélevés, avec une croûte centrale adhérente, indolore, de taille variable (habituellement de 1 à 4cm de diamètre), d'évolution chronique. La lésion est parfois bénigne, peut se cicatriser spontanément en quelques mois à 3ans (**Dedet, 2009**). Dans certains cas la lésion peut s'amplifier et donner naissance à une leishmaniose récidivante, très difficile à guérir, Dans tous les cas, la cicatrisation reste à vie, sous forme d'une zone déprimée dépigmentée. Cette cicatrisation ne signifie pas la disparition du parasite de l'hôte. En effet, des rechutes ou réactivations sont observées parfois dans certains cas (**OMS ; 2014**).

La majorité des cas de la leishmaniose cutanée sont observés en Afghanistan, Algérie, Brésil, Colombie, Iran, Pakistan, Pérou Arabie saoudite et la Syrie (**Berchiche et al ; 2009**).

II.2. La leishmaniose cutanée du nord à *Leishmania Infantum* :

Cette forme s'oppose à la forme précédente, sur le plan clinique, elle se présente sous forme d'une petite lésion unique siégeant au niveau de la face, très inflammatoire, sans ulcération et sans croûte épaisse. Sa durée d'incubation est longue, ainsi que la durée d'évolution (**Belazzoug et al ; 1985**), (**Harrat et al ; 1995**).

II.3. La leishmaniose cutanée anthroponotique à *Leishmania tropica* :

La leishmaniose cutanée due à *L. tropica* (connue dans le passé par la leishmaniose anthroponotique urbaine) détermine des ulcérations sèches et indolores de la peau, souvent multiples, qui en règle générale guérissent spontanément en l'espace d'une année ou parfois plus, laissant souvent derrière elles des cicatrices inesthétiques. La durée d'incubation est généralement de 2 à 8 mois (**Dedet ,2009**), (**Boussaa ,2008**).

III. D'autres formes de leishmaniose :

III.1. Leishmaniose cutanée diffuse :

La leishmaniose cutanée diffuse se caractérise par des macules, des papules, des lésions nodulaires ou des plaques très disséminées ou par une infiltration diffuse de la peau, spécialement au niveau de la face et des faces externes des membres où l'épaississement des sourcils et du lobe des oreilles peut ressembler à la lèpre lépromateuse. Il n'y a pas d'ulcération. En Afrique elle est provoquée par *L. aethiopica* et en Amérique latine par *L. mexicana* et *L. amazonensis* (Dedet, 2009).

III.2. Leishmaniose cutanéomuqueuse du Nouveau Monde :

Les espèces responsables de la leishmaniose cutanéomuqueuse (*L. braziliensis* et *L. panamensis*), se caractérisent surtout par leur propension à causer des métastases au niveau des muqueuses de la cavité buccale et des voies respiratoires supérieures par dissémination lymphatique ou sanguine. D'après des études menées au Brésil, une leishmaniose cutanéomuqueuse peut se déclarer de quelques mois à 20 années ou plus après l'apparition d'une lésion cutanée. Les lésions nasales sont constantes, avec des nodules et une infiltration au niveau de la partie antérieure du cartilage de la cloison nasale entraînant l'obstruction des narines et ultérieurement, une perforation de la cloison avec affaissement et élargissement du nez (Camuset *et al* ; 2007), (Davies *et al* ; 1995).

VI. Le diagnostic :

VI.1. Leishmaniose cutanée :

VI.1.1. Diagnostic clinique :

Repose essentiellement sur la notion d'un séjour en pays d'endémie et sur l'évolution chronique d'une ou plusieurs lésion (s) ulcérée (s). La clinique commence par l'apparition d'une papule rouge indolore sur la peau au niveau des zones découvertes (visage, cou, bras et jambes) qui sont les plus courantes (LE-scue .Bonnard, 2002).

La papule s'indure puis s'ulcère en se recouvrant d'une croûte. Il existe trois types de lésions:

- Sèche ou nodulaire : l'ulcération est croûteuse mal limitée, évolution lente vers la guérison spontanée.
- Humide ou creusant : l'ulcération est plus profonde, plus grande, à évolution plus rapide et généralement très surinfectée.
- Lipoïde : nodule rouge-jaunâtre ferme et lisse en le pressant un peu, on voit apparaître des grains lipoïdes jaunâtres, de petite taille, uniques se trouvant au visage.

Le diagnostic ne pourra être confirmé que par le laboratoire et a pour but de faire la différence avec un furoncle, un impétigo, un ulcère vasculaire ou lépreux (**LE-scue .Bonnard, 2002**), (**Chheb et al ; 1999**).

VI.1.2. Diagnostic biologique :

VI.1.2.1. Mise en évidence du parasite :

VI.1.2.1.1. L'examen direct après coloration :

Il se fera sur les frottis de raclage de la lésion en bordure, de la face interne de l'ulcération sur sa périphérie jusqu'à ce qu'il soit légèrement teinté de sang, les prélèvements par ponction du nodule à la seringue, sur des coupes histologiques (**Gentelini, 1986**), (**Degos, 1976**).

Les frottis seront colorés par Giemsa après fixation par May Grünwald puis examinés à l'immersion à l'objectif 100.

Les corps des leishmanies se trouvent groupés à l'intérieur des macrophages ou en apparence libre. Ce sont des capsules ovoïdes de deux à six microns de diamètre, son cytoplasme est bleu, il contient un noyau teinté en rouge violacé et pourvu d'un gros caryosome central, à côté du noyau.

On distingue un appareil flagellaire rudimentaire composé d'un blépharoplaste rhinoplastie.

Les frottis colorés par kit RAL 555 ont permis le diagnostic de deux infections (leishmaniose cutanée et histoplasmosse). Les lésions récentes contiennent plus de leishmanies que les lésions anciennes (**Gentelini, 1986**), (**Degos, 1976**).

VI.1.2.1.2. Culture :

La culture est surtout pratiquée sur l'eau de condensation du milieu NNN (Novy Neal-Nicolle) à la gélose au sang. Mais cette culture doit être conservée entre 16-20°C pendant 10 jours. Pour éviter la pullulation des microbes banaux, on maintient la température à 16°C (**Gentelini, 1986**), (**Degos, 1976**).

L'adjonction de 1250UI de pénicilline par millilitre (ml) permet d'obtenir des cultures presque pures sans repiquage, tout en maintenant celles-ci à la température optimale de 22°C. Les cultures sur l'embryon de poulet, ou plus simplement sur le blanc d'œuf non embryonné recueilli aseptiquement et maintenu à 25°C, donneront des résultats au moins aussi satisfaisants : colonies qui, vers le 10ème jour, confluent en un voile blanchâtre (**Gentelini, 1986**), (**Degos, 1976**).

Les leishmanies prennent rapidement sur toute culture, la forme flagellée «*Leptomonas*» (**Gentelini, 1986**), (**Degos, 1976**).

VI.1.2.2. Diagnostic immunologique :

Ce diagnostic est réalisé par la technique de Monténégro (intradermoréaction à la leishmanine), la réaction d'immuno fluorescence indirecte (I.F.I), la réaction de précipitation en acétate de cellulose, et l'immunoeempreinte (**Vabres ; 2001**).

VI.1.2.2.1. L'intradermo réaction à la leishmanine (I.D.R) :

Le réactif d'intradermo- réaction est constitué par une suspension d'un micro litre par millilitre (1µl/ml) de promastigotes de cultures sur NNN puis remise en suspension dans une solution contenant du phénol (0,5%) et de NaCl (9%) (**Degos, 1976**).

La leishmanie proprement dite et la solution phénolée témoin sont réparties en ampoules et conservées à +4°C. A cette température, la durée de stockage ne doit pas dépasser un an (**Imperato_JP Sow ; 1974**), (**Degos, 1976**).

L'I.D.R est pratiquée à la face externe du bras à l'aide d'un injecteur automatique (Dermojet ou Ped O. Jet) (**Imperato_JP Sow , 1974**), (**Degos, 1976**).

La lecture s'effectue à la 48ème heure. Une papule égale ou supérieure à 5 mm de diamètre signe de la positivité. La technique d'intradermo- réaction à la leishmanie n'a pas de valeur diagnostique en pays d'endémie (**Imperato_JP Sow, 1974**), (**Degos, 1976**). Elle est de plus en plus abandonnée.

VI.1.2.2.2. La réaction d'immunofluorescence indirecte :

Elle est pratiquée sur des dilutions logarithmiques à base 10 (Log) de sérum à l'aide d'un antigène (Ag) constitué par une suspension de promastigotes de 1µl/ml (un micro litre par millilitre) déposée sur la lame et séchée par ventilateur à 37° c (**Degos, 1976**).

Le conjugué antigène anti- corps est utilisé après dilution au 1/100 (un centième). La lecture est effectuée au microscope à fluorescence (**Degos, 1976**).

VI.1.2.2.3. La réaction de précipitation :

Elle est réalisée selon la technique d'électrophorèse (conter électrophorèses) en acétate de cellulose (190 microns) (**Degos, 1976**).

VI.1.2.2.4. Immunoeimpreinte :

Elle est réalisée sur le sérum, et elle permet de confirmer le diagnostic de la leishmaniose cutanée à *Leishmania infantum* même lorsque les leishmanies ne peuvent être mises en évidence par les techniques directes (**Vabres, 2001**).

VI.1.2.3. Les modifications hématologiques :

Les modifications hématologiques sont rares et ne donnent que des signes de présomption (**Gentilini, 1986**).

VI.1.3. La structure histologique :

Elle diffère suivant les stades évolutifs et les types anatomo -cliniques. Dans la forme habituelle, sous un infiltrat important polymorphe, de type granulomateux, formé de lymphocytes, de plasmocytes, d'éosinophiles et de gros macrophages contenant des leishmanies.

Dans les formes lipoïdes l'image histologique est celle d'une maladie de Shauman et d'une lèpre tuberculoïde, reproduisant le même aspect de nodules bien limités avec des plaques de cellules épitheloïdes, lymphocytes géantes avec très peu ou pas de corps de leishmanie (**Civatte, 1967**).

Les états intermédiaires ou successifs existent entre ces deux lésions, avec un infiltrat granulomateux au centre et des zones de cellules épitheloïdes à la périphérie. On a décrit un stade initial de nodule tuberculoïde et un stade, ultérieur granulomateux et ulcéreux. Dans les formes anciennes et dans les formes lipoïdes on trouve assez de « nids parasites » dans l'épiderme. On peut cependant distinguer un type macrophagique riche en parasites et un type tuberculoïde pauvre en leishmanies (**Civatte, 1967**).

Quoi qu'il soit aucun de ces aspects n'est spécifique et seule la présence des leishmanies permet de confirmer la nature de la lésion (**Degos, 1976**), (**Civatte, 1967**).

VI.2. La Leishmaniose Viscérale :

VI.2.1. Diagnostic clinique :

La LV pose des problèmes de diagnostic clinique et différentiel. Chez l'enfant : paludisme viscéral évolutif, tuberculose extra-pulmonaire, fièvre typhoïde, hémoglobinopathies,... Chez l'adulte immunodéprimé : syndromes myélo-prolifératifs, lymphomes, splénomégalie palustre hyperactive (**Civatte, 1967**), (**RAPPC. Simon, 2000**).

VI.2.2. Le diagnostic biologique :

VI.2.2.1. Diagnostic non spécifique :

tricytopénie avec anémie, leuco-neutropénie, thrombopénie VSH très accélérée > 100 mm à la 1ère heure ; hyperprotidémie et hypergammaglobulinémie polyclonale (**Badaro et al, 1990**).

VI.2.2.2. Diagnostic spécifique parasitologique :

Mise en évidence des formes amastigotes au microscope, après **coloration au MGG** du frottis médullaire (prélèvement au niveau du sternum chez l'adulte, de la crête iliaque

chez l'enfant), dans le sang périphérique après leuco centrifugation avec concentration ou à d'autres niveaux : aspiration ganglionnaire, biopsie cutanée, biopsies digestives, lavage broncho-alvéolaire chez le sujet VIH positif (**Desjeux, 2005**).

VI.2.2.3. La culture :

- Cultures sur milieux spécialisés (N.N.N [Novy, Mc Neal, Nicole], Schneider). Le parasite est en culture sous forme promastigote (**Desjeux, 2005**).
- **RT-PCR** : Elle permet d'augmenter le nombre de patients détectés par rapport aux méthodes microscopiques. Elle permet un diagnostic précoce avant que le tableau clinique ne soit complet, elle a montré son efficacité dans la mise en évidence du portage asymptomatique du parasite chez le sujet infecté par le VIH. Elle est utile dans le suivi thérapeutique par quantification de la charge parasitaire (**Desjeux, 2005**).

VI.2.3. Diagnostic sérologique :

- **Examens sérologiques indirects** : mise en évidence des anticorps circulants par immunofluorescence indirecte, ELISA, Western-Blot qui sont rarement pris en défaut, sauf chez les patients immunodéprimés. La positivité de ces tests associés aux signes cliniques de LV conduit à la recherche des parasites (**Civatte, 1967**), (**RAPPC. Simon, 2000**).
- **Examen sérologique direct** : direct agglutination test (DAT).
- **Test de diagnostic rapide** : bandelette réactive utilisant l'antigène rK39 utilisé en première ligne devant des tableaux cliniques évocateurs en zones d'endémie. La sensibilité est limitée en Afrique de l'Est (80 à 90%), où les cas suspects cliniquement avec résultats négatifs au TDR doivent faire l'objet d'investigations approfondies comme la mise en évidence directe du parasite (ponction médullaire, aspiration ganglionnaire, voire ponction splénique (**Civatte, 1967**), (**RAPPC. Simon, 2000**)).
- **Technique de détection antigénique urinaire** avec révélation par agglutination de billes de latex (Katex®) permettant un diagnostic sans prélèvement sanguin. Sa sensibilité est inférieure à celles du DAT et de la bandelette (**Civatte, 1967**), (**RAPPC. Simon, 2000**).

V. Le traitement :

V.1. La leishmaniose viscéral (Desjeux, 2005 ; Badaro, 1990 ; RAPPCC 2000, Minodier, 1999 ; Berman *et al* 1988 ; Suwdar, 2006 ; Thakur, 1999 ; Laguna, 2003) :

Tableau 02 : Traitement de leishmaniose viscéral.

Médicament	Posologie	Présentation et mode d'utilisation
Antimoniote de NMéthyl glucamine GLUCANTIME®	70 mg GLUCANTIME® /kg/jr	Ampoule de 5ml. Administrée en IM Profonde à doses progressives. La dose quotidienne peut être administrée en une seule injection ou fractionnée en deux
Amphotéricine B FUNGIZONE®	1mg/kg en perfusion dans 500cc de sérum glucosé 5% (dose totale maximale est de 3g)	Poudre pour préparation injectable à administrer en perfusion IV lente (6 à 8h). Le traitement est instauré en doses progressives
Amphotéricine B liposomale AMBISOME®	3mg/Kg /injection -sujet immunocompétent : 6 injections, dose totale de 18mg/kg. -sujet immunodéprimé : 10 injections, dose totale de 30mg/kg	Ampoule de 50mg d'amphotéricine B. le produit est administré en perfusion IV en 30 à 60 min
Miltéfosine IMPAVIPO®	100mg/jr pendant 28 jours	Comprimés par voie orale

V.2. La leishmaniose cutanée :

Le traitement s'appuie sur les soins locaux indispensables une bonne détersion de la lésion et le traitement par voie générale lorsqu'il n'y a pas de contre-indications formelles. Il faut cependant remarquer que certaines formes peuvent guérir spontanément au bout de quelques mois (1 année en moyenne). Le traitement fait appel aux dérivés de l'antimoine: GLUCANTIME* à la dose de 0,05 à 0,10 g/kg/J pendant 2 semaines, LOMIDINE* mais ces drogues injectées par voie générale peuvent donner lieu à des réactions d'intolérance parfois fatales. On préfère les utiliser pour cela en injections locales répétées. D'autres thérapeutiques ont été proposées AMPHOTERICINE "B" à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/J, en perfusion, antipaludéens de synthèse, dérivés imidazoles, rifampicine, cycline (**Desjeux, 2005 ; Minodier, 1999 ; Berman et al 1988 ; Laguna, F 2003**).

La leishmaniose canine :

I. Manifestations clinique :

Il est classique de distinguer deux formes évolutives : aiguë et chronique.

Toutefois, il est vraisemblable que la plupart des formes chroniques débutent par un épisode aigu et que certaines formes aiguës ne deviennent jamais chroniques.

De plus nous savons que l'évolution des formes chroniques est souvent émaillée de poussées de fièvre, d'anémie et d'inappétence.

L'incubation de la leishmaniose est longue, de l'ordre de plusieurs mois à plusieurs années (**BOURDEAU, 2007**).

Ceci entraîne deux conséquences :

- Tout d'abord pour le clinicien : un séjour, même bref et ancien, en zone d'endémie, peut être à l'origine de l'infestation de l'animal ; encore faut-il poser la question au propriétaire.
- Ensuite pour l'Homme de laboratoire pour lequel cette incubation constitue un handicap important à l'étude de la maladie expérimentale chez le chien ; il est difficile pour des

raisons économiques de garder, pendant douze à dix-huit mois, des animaux inoculés (BOURDEAU, 1983).

II. Les symptômes :

Tableau 03 : Symptômes généraux, viscéraux et cutanéomuqueux de la leishmaniose canine (DENEROLLE, 1994).

Général	Viscéral	Cutanéo-muqueux Lésions cutanées	Lésions muqueuses
Fièvre Amaigrissement Anémie	Hépatosplénomégalie Polyadénopathie Signes nerveux (troubles de la sensibilité)	Dépilation Dermite furfuracée Épaississement de la peau Erythème Ulcérations Hypertrophie des ongles (onychogribose)	Erosions et ulcérations de la cavité buccale Ulcération de la muqueuse nasale (épistaxis) Lésions conjonctivales Kératine

Il est possible d'observer, dans une majorité de cas, une lésion cutanée ressemblant à celle de la leishmaniose cutanée humaine, assez homogène dans son expression et appelée chancre d'inoculation (Dumon, 1999).

Ce chancre siège souvent au niveau du chanfrein ou de l'oreille.



Figure 11 : Chancre d'inoculation du chanfrein (Dedet, 2007).



Figure 12 : Chancre d'inoculation, face interne de l'oreille (Dedet, 2007).

Deux symptômes sont fréquents et caractéristiques de la leishmaniose et peuvent constituer le motif de consultation :

- L'abattement : le chien est "fatigué", récupère difficilement après un week-end de chasse par exemple, refuse le jeu ou l'exercice ; cet abattement est très fréquent pour ne pas dire systématique il s'aggrave au cours de la maladie pour aboutir à une véritable prostration.
- L'amaigrissement : le chien "maigrit", l'amyotrophie intéresse en particulier les muscles des fosses temporales (crotaphytes) qui deviennent creuses, concaves, conférant ainsi à l'animal "une tête de vieux chien" ; cette fonte musculaire intéresse progressivement toutes les masses musculaires de l'animal et s'accroît au cours de la maladie : l'évolution aboutit à un véritable état cachectique (**Sassot, 2008**).



Figure 13: Dépilation et cachexie chez un chien en phase terminale (**Dedet, 2007**).



Figure 14: Emaciation des muscles faciaux (**Dedet, 2007**).



Figure 15 : Squamosis et dermatites sèches chez un chien leishmanien (**Didier Pin, ENV Lyon**).



Figure 16 : Onychogryphose chez un chien leishmanien (**Didier Pin, ENV Lyon**).

III. Diagnostic :

Le diagnostic repose d'abord sur les données épizootiologiques et les symptômes clinique de la maladie. L'association épozootio-clinique nous permet de poser un diagnostic de suspicion de la leishmaniose chez le chien. Compte tenu des similitudes avec d'autres entités pathologiques à répercussion cutanée, le diagnostic est également différentiel. Le diagnostic de confirmation est apporté par le recours au laboratoire sur examen de frottis sanguins, de lymphes ganglionnaire et d'empreintes de nœuds lymphatique avec coloration de Giemsa et/ou la recherche d'anticorps sanguins par l'IFAT (**OIE ; 2003**).

Epidémioclinique :

Le diagnostic peut être établi à partir des éléments épizootiologiques, ainsi que des symptômes observés, il reste toutefois compromis par la durée d'incubation, ainsi que par le caractère protéiforme de la maladie. Est suspect tout chien présentant un symptôme ou une association de symptômes décrits plus haut, habitant ou ayant séjourné en zone d'endémie, même brièvement en période de transmission et plusieurs mois auparavant, âgé d'au moins quelques mois et vivant à l'extérieur (**Bourdoiseau et al ; 2000**).

III.1. Diagnostic différentiel :

a. Gale sarcoptique :

Localisation ventrale avec atteinte typique des bords des oreilles, des coudes, des jarrets et de l'abdomen. Le réflexe otopodal peut être positif chez 25 à 90% des chiens

galeux. Le prurit est provoqué par une réaction d'hypersensibilité aux acariens et leurs sécrétions.

b. Démodécie :

Une ou plusieurs zones de desquamation, diminution de la densité du pelage, hyperpigmentation, alopecie ou érythème accompagné d'alopecie sur tout le corps surtout au niveau de la face et les membres antérieurs.

c. Pyodermites :

• **Pyodermite superficielle (folliculite) :**

Infection bactérienne de l'épiderme superficiel des follicules pileux, les lésions sont souvent similaires aux lésions circulaires de la teigne humaine. Lésions alopeciques circulaires, aspect mité du pelage, collerettes épidermiques, les croûtes de couleur miel, les papules et les pustules croûteuses sont des lésions typiques des pyodermites superficielles.

• **Pyodermite profonde et furonculose :**

Infection bactérienne du derme résultant de la rupture d'un follicule pileux. Clinique : Présence possible de malaises, inappétence, fièvre et lymphadénopathie.

d. Dermatophytose :

Les lésions peuvent être des papules, des pustules et des trajets fistuleux. Très fréquente chez les animaux très jeunes ou âgés et les animaux immunodéprimés.

e. Pemphigus foliacé :

Pustule, collerettes épidermiques sur la face, les oreilles, les membres et le tronc. Diagnostic : Biopsie des pustules intactes, éliminer une pyodermite.

f. Lupus cutané :

Dépigmentation et érosion à localisation péri-oculaire, sur le nez, les lèvres et les oreilles. Diagnostic : Biopsie des lésions non ulcérées.

g. Lupus érythémateux systémique :

Maladie auto-immune rare mais grave affectant divers organes dont la peau. Clinique : Boiteries (polyarthrites, polymyosites), lésions cutanées (30-50% des cas) : Erythème, ulcères, croûtes et exsudat dans la cavité buccale, les jonctions cutanéomuqueuses, la face, les pavillons des oreilles et les extrémités (coussinets).

h. Dermatomyosite :

Alopécies laissant des cicatrices qui se localisent aux points de pression, extrémités des oreilles, extrémité de la queue, racine du nez.

Diagnostic : Biopsie (Peau et muscles), Electromyogramme (**Lewis , 2006**).

i. Adénite sébacée :

Anomalie idiopathique de la kératinisation se traduisant par une inflammation des glandes sébacées.

Clinique : Alopécie par plaques, la séborrhée débute souvent sur la face et les pavillons des oreilles pour s'étendre sur la ligne du dos jusqu'à la queue, poils agglutinés (**Griffin et Rosser ; 1993**).

Le diagnostic différentiel d'une polyadénomégalie (hyperplasies réactionnelles, processus cancéreux, pyodermites profondes, pyodémotécies, lupus érythémateux disséminé, migration de larves de nématodes comme les ankylostomes et les rhabditidés) et d'une épistaxis (aspergillose, linguatulose, ankylostomose, Ehrlichiose, troubles de la coagulation, intoxications et tumeurs sinusales) doivent être également effectués (**Bourdoiseau ; 2000**).

III.2. Diagnostic nécropsique :

- Au niveau de la truffe : Un chancre d'inoculation, ulcère entouré d'une zone érythémateuse. Il peut également être situé sur le chanfrein, ou la face interne du pavillon. Ce chancre ressemble, dans une majorité de cas, à celui de la leishmaniose humaine (**Ferrer, 1992**)(**Koutinas et al ; 1992**).
- Splénomégalie (Rate friable et ramollie).

- Ganglions hypertrophiés (net au niveau du mésentère et du pancréas).
- Foie hypertrophie et congestionné avec disparition presque totale du tissu adipeux (témoin d'une grande souffrance organique).

III.3. Diagnostic parasitologique :

Le diagnostic parasitologique de la leishmaniose est primordial à envisager vu l'importance médicale et économique de la maladie et le coût du traitement. Il est divisé en diagnostic direct et indirect.

III.3.A. Diagnostic direct :

a. Observation directe de leishmanies en microscopie :

Les parasites intramonocytaires sont recherchés après fixation à l'alcool et coloration par la technique de May-Grünwald-Giemsa de calques cutanés, d'adénoogrammes ou de myélogrammes. Les parasites présents dans le cytoplasme sont de forme ronde ou ovale et mesurent de 1,5 à 3 μm sur 2,5 à 5 μm (**Lamothe et Ribot ; 2004**)(**Blaise , 2007**). On peut étudier un prélèvement réalisé (par sensibilité décroissante) :

- Par ponction de moelle osseuse, c'est le prélèvement de choix car on y observe de très nombreuses leishmanies intramonocytaires.
- Par ponction ganglionnaire, mais les leishmanies y sont en général rares et disséminées.
- Par biopsie cutanée des ulcères ou des nodules, qui contiennent souvent de très nombreuses leishmanies et permettent souvent, même en l'absence de parasite, de conclure grâce aux lésions histologiques fortement évocatrices.
- Par étalement de lymphes dermiques, du produit de ponction d'un nodule, d'un raclage conjonctival (**Lamothe et Ribot ; 2004**).

La probabilité d'observer les leishmanies est plus importante en début d'évolution de la maladie, la charge parasitaire est, en effet, plus élevée car la multiplication est plus intense, elle est ensuite limitée du fait de la réponse immunitaire de l'organisme (**Hubert , 2006**). Cette méthode permet en cas de mise en évidence du parasite de confirmer très

simplement et rapidement le diagnostic. Malheureusement sa sensibilité est faible (60%) (**Papierok, 2002**).

b. PCR (Réaction des polymérase en chaînes) :

La technique de la PCR permet de rechercher la présence d'ADN de leishmanie dans un prélèvement (peau, moelle osseuse, nœud lymphatique, voire sang). La sensibilité de cette méthode est plus élevée que pour les deux autres techniques décrites dans ce paragraphe. Par contre, la spécificité varie de manière significative en fonction du type de prélèvement étudié ainsi que du type d'amorce employée. Le prélèvement de choix est ici encore constitué par de la moelle osseuse (ponction ganglionnaire en second lieu) (**Papierok 2002, Lamothe et Ribot ; 2004**).

c. Culture de leishmanies :

La culture du parasite se réalise en milieu NNN (Nicolle-Novy-Mc Neal) et nécessite plusieurs semaines d'incubation. C'est une technique spécifique et sensible mais elle nécessite des conditions d'asepsie rigoureuse au laboratoire (**Bourdoiseau 2000, Papierok 2002**).

III.3.B. Diagnostic indirect :

a. Méthodes non spécifiques :

α. Examens hématologiques :

On peut réaliser :

- Une Numération de la formule sanguine celle-ci permet de révéler une anémie régénérative ou arégénérative, une leucocytose puis une leucopénie, une monocytose.
- Une exploration de la coagulation révélant une augmentation du temps de saignement et du temps de coagulation (thrombocytopénie) (**Papierok, 2002**).

β. Examens biochimiques :

On peut procéder à :

- Un bilan rénal en mesurant l'urémie, la créatininémie et la protéinurie.

- Un dosage des protéines totales sériques révélant leur augmentation globale (taux souvent supérieur à 80g/L).
- Une électrophorèse des protéines révélant une hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie ainsi qu'un bloc β 3- γ globulines.

Une réaction de **formoleucogélification**, utilisée autrefois, qui entraîne la gélification du sérum d'un individu malade auquel on a ajouté quelques gouttes de formol. Cette gélification n'est pas spécifique mais est observée lors de toute augmentation de la protéinémie (**Garnier Delamare 24ème édition**).

NB : Toutes ces techniques non spécifiques sont sujettes à des interprétations faussement positives ou faussement négatives. Toute infection parasitaire à répercussion sanguine peut être à l'origine d'augmentation de ces paramètres. Pour pallier à ces inconvénients d'autres techniques spécifiques sont aujourd'hui utilisées pour la confirmation du diagnostic clinique de la leishmaniose canine.

b. Méthodes spécifiques :

Ces méthodes sont basées sur diverses techniques immunologiques qui mettent en évidence les anticorps antileishmaniens circulants.

α . IFI (Immunofluorescence Indirecte) :

L'Immuno-fluorescence indirecte a été utilisée pour la première fois par (**Oddo et Cascio ; 1963**), dans le cadre du diagnostic des leishmanioses humaines, puis adaptée au diagnostic de la leishmaniose canine par (**Quillici et al ; 1968**). L'IFI, dite aussi « méthode sandwich », repose sur la mise en évidence d'anticorps dans le sérum et éventuellement dans d'autres liquides physiologiques. Elle est considérée comme étant la technique de référence en matière de leishmaniose. C'est une méthode quantitative à lecture manuelle dont le seuil de positivité dépend du laboratoire qui effectue le dosage (en général 1/80 ou 1/100). Le titre obtenu doit bien évidemment être réinterprété par le vétérinaire en fonction du contexte épidémiologique et clinique du chien (**Lamothe et Ribot; 2004**). L'antigène utilisé, dit figuré ou de paroi, est représenté par une suspension de leishmanies promastigotes, déposée sur une lame à dix puits. Les immunoglobulines fixées ainsi sur les antigènes pariétaux sont révélées par des anti-globulines spécifiques d'espèces marquées

par un fluochrome. La lecture des lames se fait au microscope à fluorescence en lumière UV. La réaction est positive pour une fluorescence verte et négative pour une couleur rouge. La sensibilité et la spécificité sont de l'ordre de 95% (**Bourdoiseau, 2000**).

β. ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay):

C'est ici encore une méthode quantitative, qui utilise un antigène soluble se fixant sur les immunoglobulines préalablement marquées par une enzyme (elle même traitée par un substrat chromogène) et dont le titrage en anticorps du sérum est réalisé par mesure de densités optiques (puis convertis en unités par analogie avec un sérum canin étalon). Cette technique possède une bonne sensibilité et spécificité, et présente l'avantage de pouvoir être automatisée afin de traiter de très nombreux échantillons lors d'enquêtes épidémiologiques (**Papierok 2002, Lamothe 2004**).

γ. Western Blot :

C'est une méthode qualitative mais elle est très sensible et très spécifique. Elle est considérée comme la méthode de référence en sérologie. Elle permet de détecter les anticorps spécifiques contre les antigènes de *Leishmania infantum* préalablement séparés par électrophorèse (**Papierok 2002**).

δ. Electrosynérèse :

Cette une méthode qualitative qui consiste en la réaction des antigènes solubles de promastigotes avec les immunoglobulines du sérum canin, puis en la migration sur gel des complexes ainsi formés grâce à un courant électrique. Après coloration, les arcs formés sont comparés avec les arcs d'un sérum témoin. La spécificité de cette méthode est relativement bonne, et la sensibilité est satisfaisante (**Ginel et al ; 1998**).

ε. Tests rapides :

Ces tests utilisent principalement la technique d'immunochromatographie (Speed® Leish, Witness® Leishmania), mais aussi la technique d'ELISA sur membrane (Snap® Leishmania). Ces tests sérologiques sont qualitatifs, ils permettent de confirmer une suspicion clinique et de mettre immédiatement en place une thérapeutique, mais il faut

demeurer prudent en face d'une réponse négative car la sensibilité de ces tests n'est pas très élevée (**Bianchi, 2002**).

VI. Traitement :

Il nous faut tenir compte du fait que le traitement concernant la leishmaniose est long et coûteux. Par ailleurs le traitement ne guérit pas l'animal mais le blanchit, il reste donc source de parasites et n'est pas du tout à l'abri des rechutes.

VI.1. Spécifique :

- **Protocole thérapeutique de consensus :**

Ce protocole thérapeutique est le protocole de consensus auquel les parasitologues vétérinaires ont abouti et qui est préconisé par la plupart des praticiens. Il associe l'antimoniote de méglumine (Glucantime®) (DMVPSA 2007) à l'allopurinol (Zyloric®).

L'antimoniote de méglumine inhibe les enzymes leishmaniennes impliquées dans la glycolyse et l'oxydation des acides gras, tandis que l'allopurinol, analogue de la purine, est métabolisé par les leishmanies et intégré dans leur génome, ce qui entraîne une désorganisation de l'acide nucléique et l'arrêt de la synthèse protéique (**Baneth, 2002**).

Le Glucantime® est administré en sous-cutané à la dose de 100 mg/kg/j tous les jours pendant 3 à 4 semaines, alors que la prise de Zyloric® par voie orale est de 30 mg/kg/j en deux fois et devra avoir lieu tous les jours jusqu'à la mort de l'animal (20 mg/kg en traitement d'entretien) (**Bourdoiseau et Denerolle ; 2000**).

L'antimoine ayant une action possible sur les reins et le foie, il faudra retarder son utilisation afin de mettre en place une thérapeutique de soutien rénal et hépatique chez l'animal ; l'allopurinol pouvant être donné dès que le diagnostic de leishmaniose posé.

Outre sa toxicité rénale et hépatique, l'antimoine présente l'inconvénient de sélectionner des souches de leishmanies résistantes (le traitement des leishmanioses humaines se réalisant grâce à d'autres molécules, cela ne pose pas de problèmes majeurs) (**Bourdoiseau ; 2000**). A noter que l'allopurinol ne possède pas d'AMM chez le chien.

VI.2. Symptomatique :

VI.2.A. Thérapeutique de soutien rénal :

Après avoir évalué l'insuffisance rénale à l'aide de la mesure de l'urémie et de la créatininémie, on peut en cas de défaillance utiliser des corticoïdes qui en diminuant la synthèse d'immunoglobulines limiteront la formation de complexes immuns. On préconisera ainsi la *prednisone* à la dose de 1 mg/kg/j pendant au moins 4-5 jours, puis le traitement est poursuivi, à des doses inférieures (**Bourdoiseau et Denerolle ; 2000**).

On pourra utiliser en thérapeutique de soutien une perfusion de soluté réhydratant, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (**Bourdoiseau et al ; 2008**).

VI.2.B. Soins cutanés :

On pourra utiliser des shampoings et lotions kératolytiques et antiseptiques suivant le type de lésions présentes. Il a pu être question de pratiquer une exérèse chirurgicale en cas de leishmaniose nodulaire (**Bourdoiseau et Denerolle ; 2000**), mais des complications surviennent très fréquemment (défaut de cicatrisation, déhiscence de plaie...).

VI.2.C. Traitement oculaire :

Il ne faut pas le négliger en cas de symptômes oculaires, car l'uvéite et la kératite engendrées génèrent de la douleur, répondent mal au traitement classique et peuvent aller jusqu'à la cécité. On utilisera des pommades et solutions ophtalmiques anti-inflammatoires, des injections sous-conjonctivales de corticoïdes retard (**Bourdoiseau et Denerolle ; 2000**).

VI.2.D. Prévention des rechutes :

Afin de limiter les rechutes qui assombrissent le pronostic, il convient de modifier le protocole thérapeutique: on administrera, au terme d'une cure classique et lorsque la guérison clinique est obtenue, un traitement qui semble permettre un statu quo dans l'évolution de la maladie. Ce traitement de maintien consiste en l'administration de Zyloric® seul, toujours par voie orale, à la dose de 20 mg/kg/j et ce quotidiennement (**Saridomichelakis et al ; 2005**).

NB : En Algérie, il n'est pas souhaitable d'envisager le traitement de chien atteint de leishmaniose ceci à cause de caractère enzootique de la maladie d'une part et le mode de vie des canidés domestiques qui sont des chiens semi errants. A cela, il faut avertir le propriétaire sur le coût et le temps du traitement ainsi que le système de réservoir que constitue le chien séropositif.

V. Prophylaxie :

V.1. Prophylaxie sanitaire :

V.1.A. Lutte anti-vectorielle :

- La lutte contre les phlébotomes est difficile. Il est souvent conseillé de rentrer les chiens au crépuscule, période d'activité maximale de ces insectes (**Bourdoiseau, 1993**).
- Traiter l'intérieur des maisons avec des insecticides tels que la *deltaméthrine* (le traitement de l'extérieur est illusoire), en utilisant de diffuseurs anti-moustiques (**Bourdoiseau, 1993**) et mettre en place des rideaux imprégnés d'insecticide limitent l'infestation des habitations par les phlébotomes endophiles (**Killick-Kendrick, 1999**).
- Il faut également veiller à limiter les niches et les abris favorables aux phlébotomes aux stades larvaires et adultes autour des zones d'habitation :
 - éviter les eaux stagnantes et les zones humides dans les jardins.
 - enduire les murs, les abris du bétail avec de la chaux.
 - détruire les déchets organiques avec de la chaux (**Killick-Kendrick, 1999**).

V.1.B. Dépistage et surveillance systématique des chiens :

En zone d'enzootie, la détection active des cas de leishmaniose canine s'avère nécessaire pour contrôler la maladie. On recherche pour chaque animal les signes cliniques de la leishmaniose avant de prélever du sang pour le diagnostic sérologiques des échantillons pour les examens parasitologiques. Les chiens à parasitologie positive doivent être éliminés et ceux à sérologie positive doivent être surveillés.

En zones indemnes, les chiens seront contrôlés dès leur retour d'un séjour en zone endémique (**OMS 2007**).

V.1.C. Campagnes de sensibilisation :

On peut informer, motiver les communautés et expliquer les avantages de la lutte contre la LV humaine et canine par l'intermédiaire des écoles ou d'autres organisations (**Harrat et al ; 1992**).

V.2. Prophylaxie médicale :

◆ **protection individuelle :**

○ **Antiparasitaires externes :**

Il existe à l'heure actuelle des insecticides efficaces contre les phlébotomes, appartenant à la famille des pyréthrynoïdes (**Ferroglio et al ; 2008**). Ceux qui disposent d'une AMM chez le chien sont les suivants :

- La *deltaméthrine* (**Scalibor**®), présentation sous forme de collier).
- La *perméthrine*, en association avec de l'imidaclopride (**Miro et al ; 2007**) (**Advantix**®, présentation spot on) (**Otranto et al ; 2007**) ou avec du pyriproxifène (**Duowin**®, présentation en spray).

Problématique :

Les leishmanioses sont des infections parasitaires communes à l'homme et à certains animaux.

En Algérie, comme dans tous les pays du bassin méditerranéen occidental, le chien domestique, est considéré comme le réservoir par excellence de *L.infantum*, agent de la leishmaniose viscérale et cutanée sporadique du nord, et dont *Phlebotomus perniciosus* et *Phlebotomus perfiliewi* sont respectivement les vecteurs.

En Algérie, les leishmanioses sont de deux types : la leishmaniose viscérale dont le réservoir animal est le chien et la leishmaniose cutanée zoonotique. Il y a eu trois recensements de la forme viscérale : entre 1965 et 1975, 497 cas, entre 1975 et 1984, 700 cas et enfin entre 1985 et 1990, plus de 1200 cas (**Harrat et al, 1995**).

La grande Kabylie est connue depuis longtemps comme étant le foyer le plus actif de la leishmaniose viscérale et de la leishmaniose cutanée sporadique, (**Dedet et al. 1977**). Il faut noter que ce foyer regroupe à lui tout seul près de 50% des cas leishmanioses viscérales recensées (**Harrat et al. 1995**).

Tizi-Ouzou se compte parmi les wilayas les plus touchés par la leishmaniose viscérale à l'échelle nationale (**Mouloua, 2014**).

Ces données nous ont incité à mener une enquête sur la leishmaniose à Tizi-Ouzou dans le cadre de la sensibilisation sur cette maladie.

Objectif de cette étude : effectuer une analyse épidémiologique rétrospective des cas de leishmaniose cutanée et viscérale recensés sur une période de dix ans (2007-2017) au niveau de direction de santé et de population (DSP) de la wilaya de Tizi-Ouzou.

Matériel et méthodes :

Région d'étude :

La Wilaya de Tizi-Ouzou est située sur le littoral central. Elle s'étend sur une **superficie de 2958Km²** ce qui représente **0,13%** du territoire national. Elle est limitée par la **Méditerranée au Nord**, à l'**Est par le massif de Yakouren**, à l'**Ouest par le massif Central** et la **montagne du Djurdjura au Sud**. Elle est subdivisée en **21 Daïra** et **61 Communes**.

- **Tizi-Ouzou** présente un territoire morcelé et compartimenté, on distingue du nord au sud **quatre régions** physiques :

La chaîne côtière et prolongement oriental, le massif **Yakouren**

Le massif central bien délimité à l'ouest est situé entre **l'oued Sébaou** et la dépression de **Draa-El-Mizan, Ouadhias**.

Un massif montagneux (Le Djurdjura) qui culmine à **2308m d'altitude**, qui n'occupe en fait qu'une partie restreinte de la Wilaya dans sa partie méridionale.

- **Les dépressions** : celle du **Sébaou** qui aboutit à **Fréha-Azazga** et la seconde qui s'arrête aux abords des **Ouadhias**, ces deux dépressions entourent le massif central.

- **Le Climat Tizi-Ouzou** est dominée par un climat de type méditerranéen, avec un hiver humide et froid et un été sec et chaud. La pluviométrie est comprise entre **600² 1000 mm/an** du mois d'octobre jusqu'au mois de mars.

La Wilaya de Tizi-Ouzou enregistre une température obéissant à un gradient altitudinal, allant d'un .x climat montagnard >> où les températures sont basses à un .x climat tellien >> avec des températures extrêmes. Les régions littorales sont connues pour leur climat doux et tempéré, la température annuelle moyenne est de l'ordre de **18°C** sur le littoral, et **25°C dans** les régions internes de la Wilaya. **(Source Wikipédia).**

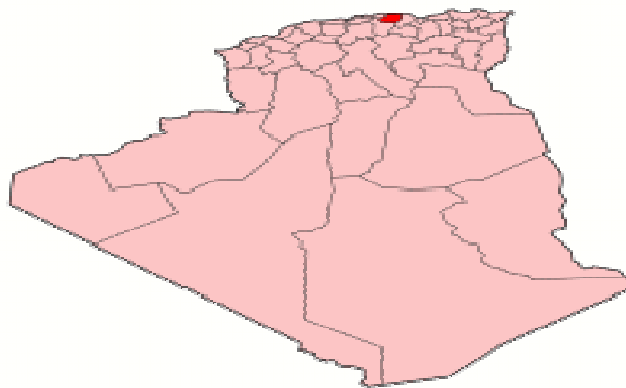


Figure 2 : Situation géographique de la wilaya de Tizi Ouzou **(Source anonyme, l'encyclopédie libre.2014).**

Au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou : pour la récolte des données sur les leishmanioses humaines pendant ces dix dernières années dans les 64 communes de la wilaya, nous nous sommes adressés à la Direction de Santé et de Population (DSP) qui nous a fournis les données suivantes :

Les données épidémiologiques des cas humains atteints des leishmanioses (LC et LV) à savoir :

-l'âge ; le sexe ; la date de déclaration et l'origine géographique.

VI. Résultats :

➤ **Evolution dans le temps :**

Evolution des cas de la leishmaniose dans la région de Tizi-Ouzou dans la dernière décennie sont indiqués dans le tableau 4.

Tableau4 : Evolution du nombre des cas de leishmanioses à Tizi-Ouzou de 2007 à 2017 (DSP).

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	total
Leishmaniose viscérale	02	00	09	09	00	00	00	01	00	00	00	21
Leishmaniose cutanée	15	10	05	13	15	03	05	00	01	01	01	69

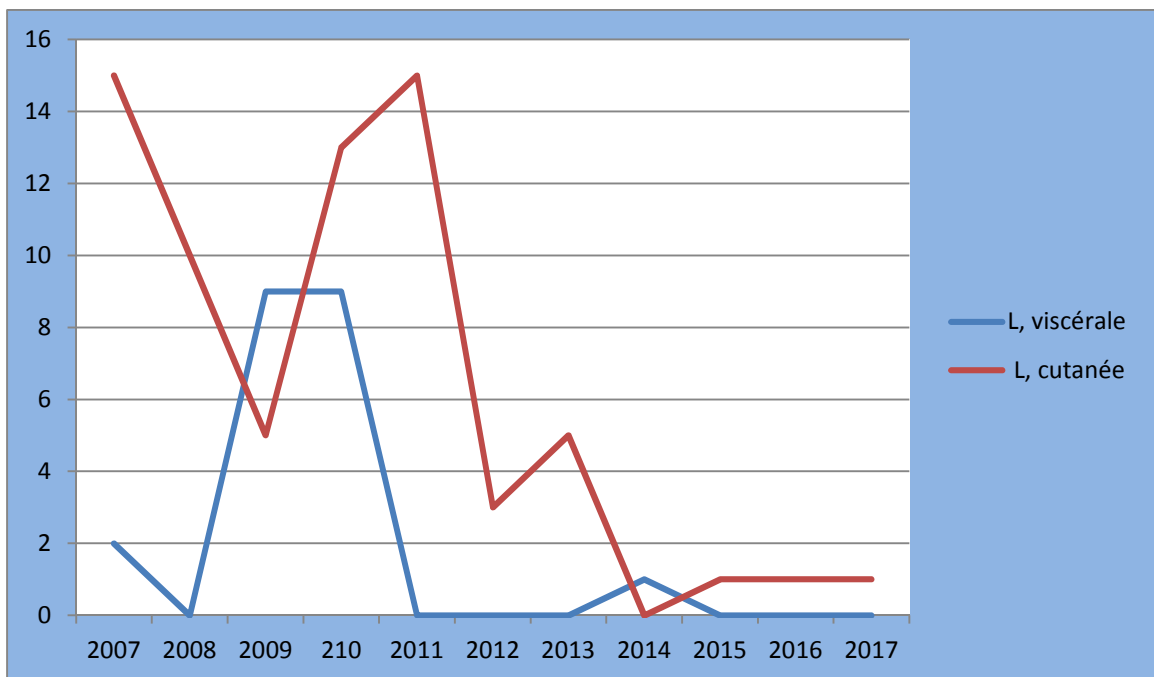


Figure17 : Evolution du nombre des cas de leishmanioses à Tizi-Ouzou de 2007 à 2017 (DSP).

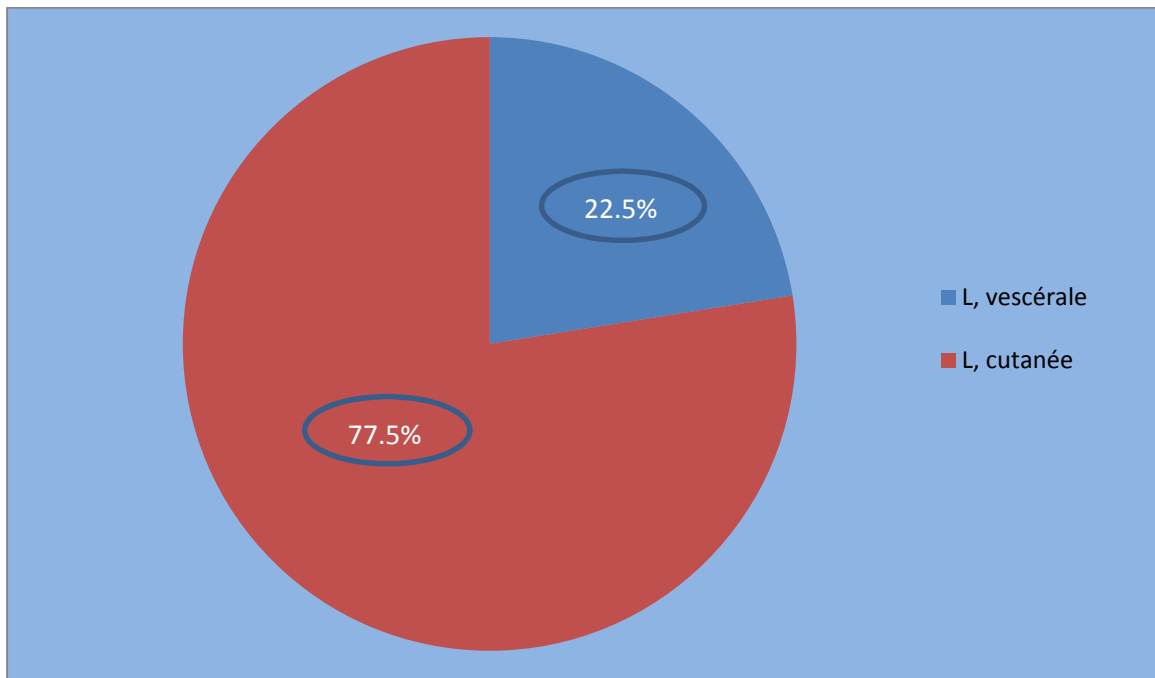


Figure18 : répartition des cas de la leishmaniose en fonction de la forme (LC, LV).

La figure n°18 montre qu'il y a une prédominance de la leishmaniose cutanée du nord avec un pourcentage de 75.5%.

➤ **Répartition des cas de la leishmaniose selon l'âge :**

Tableau5 : Répartition des cas de la leishmaniose selon l'âge.

Age (ans)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total	Total %
[00- 05]	04	03	05	08	08	02	04	01	01	00	00	37	41 %
[06- 10]	03	01	01	01	02	00	00	00	00	01	00	09	10 %
[11- 20]	01	00	03	02	00	00	01	00	00	00	00	06	7 %
[21- 30]	03	02	00	03	01	01	00	00	00	00	01	11	12 %
[31- 40]	02	01	01	01	00	00	00	00	00	00	00	05	6 %
[41- 50]	03	00	01	02	00	00	00	00	00	00	00	06	7 %
[51- 60]	00	02	02	02	02	00	00	00	00	00	00	08	9 %
> 60	00	01	01	03	02	00	00	00	00	00	00	07	8 %
Total	17	10	14	22	15	03	05	01	01	01	01	90	100%

Le tableau au dessus résume le nombre des cas de la leishmaniose enregistrés dans la wilaya, selon les classes d'âge.

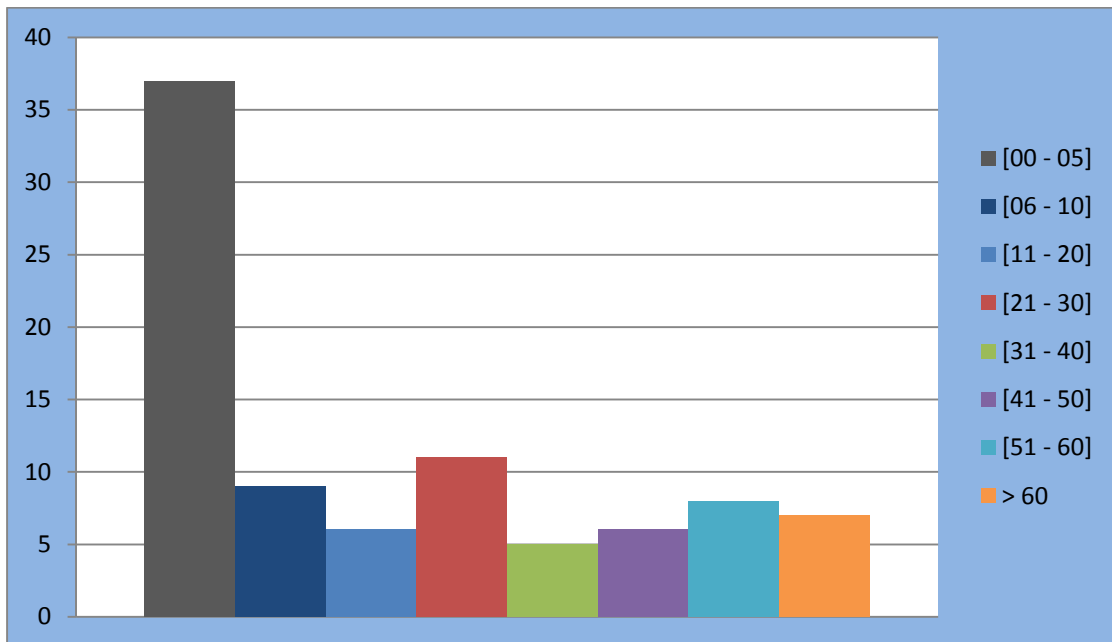


Figure 19 : Répartition des cas des leishmanioses selon l'âge.

La figure n° 19 montre que la tranche d'âge la plus touchée par les leishmanioses est celle comprise entre 0 et 5ans avec un pourcentage de plus de 41%.

➤ **Répartition des cas des leishmanioses selon le sexe :**

La répartition des cas de leishmanioses selon le sexe est présentée dans le tableau n°06.

Tableau6 : Répartition des cas des leishmanioses [Les deux formes combinées] en fonction de sexe.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	total	%
Masculin	08	05	05	11	07	02	04	00	01	01	00	45	50 %
Féminin	09	05	09	11	08	01	01	01	00	00	00	45	50 %
Total	17	10	14	22	15	03	05	01	01	01	01	90	100

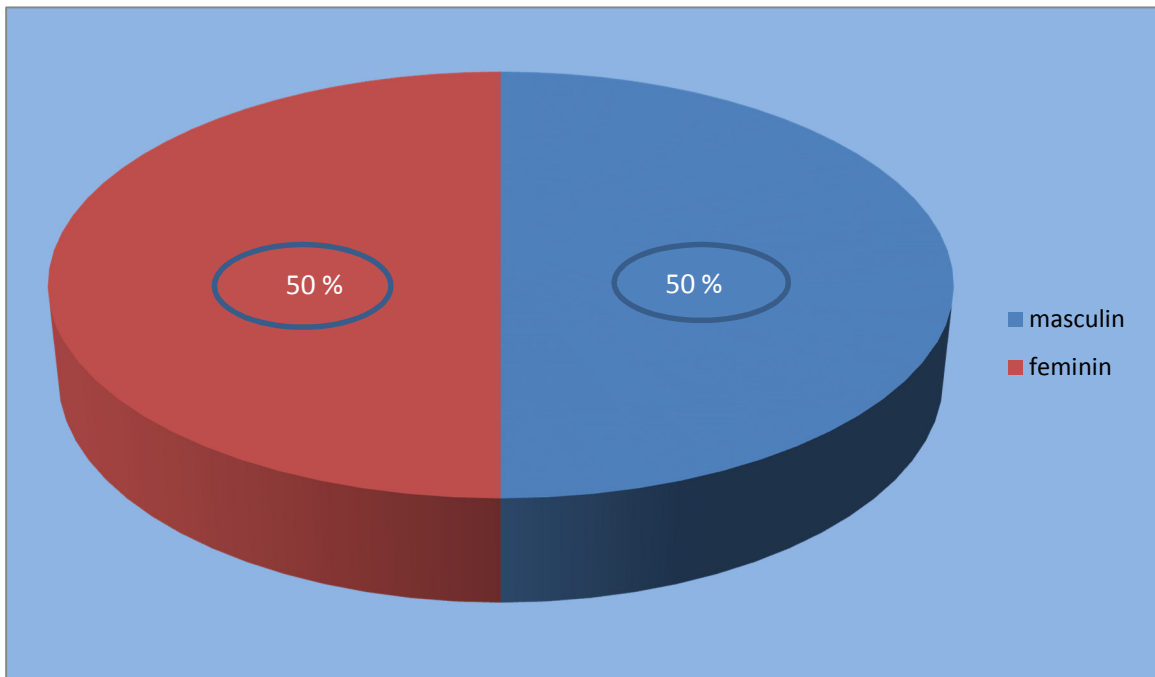


Figure 20 : Répartition des cas des leishmanioses selon le sexe.

La figure n° 20 monte que les deux sexes sont touché avec un pourcentage égal qui est de 50 %.

Répartition saisonnière :

Les résultats de la répartition des cas de leishmanioses selon les mois de l'année sont résumés dans le tableau 07 et la figure ; en effet sur un total de 90 cas un pic d'enregistrement a été signalé en mois de Mars avec 14 cas la plus faible incidence a été enregistrée en novembre avec 2 cas.

Tableau 7 : répartition mensuelle des cas des leishmanioses.

mois	jan	fév	mar	avr	mai	juin	juil	août	sept	oct	nov	dec	total
nombre de cas	5	0	14	10	4	2	3	4	5	8	2	3	90

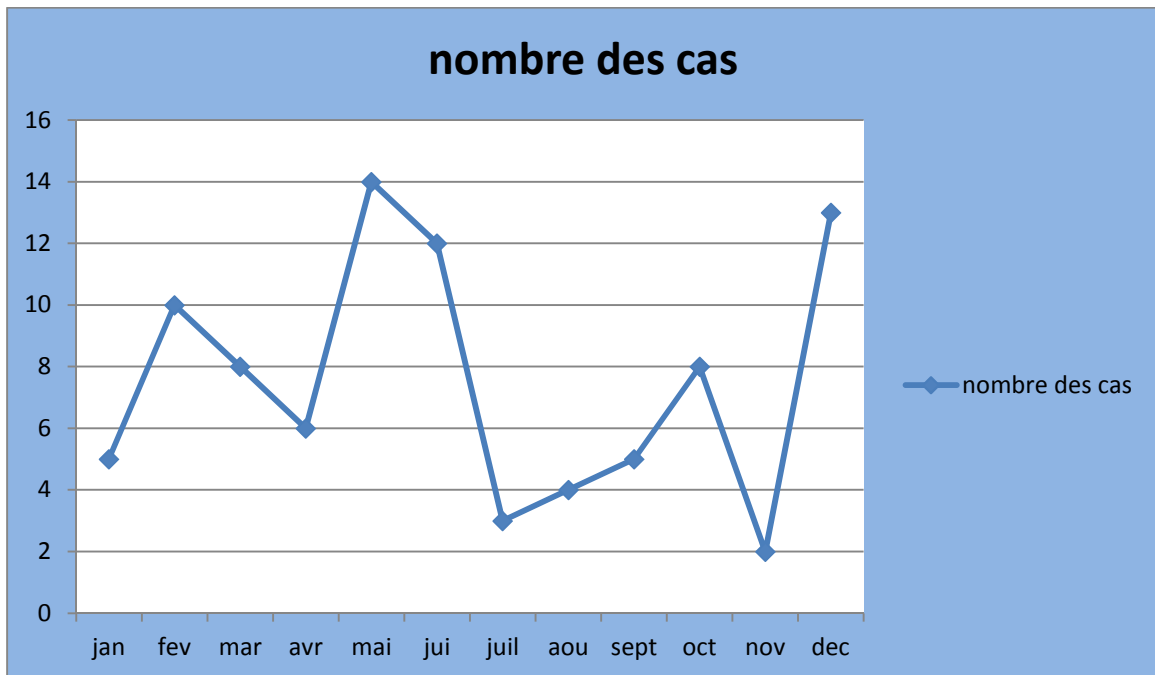


Figure 21 : Répartition mensuelles des leishmanioses humaines à Tizi-Ouzou.

La figure n° 21 montre que l'évolution mensuelle des cas des leishmanioses connaît un pic au mois de mars avec 14 cas enregistrés.

VII. Discussion :

▪ **Evolution dans le temps :**

Nos résultats montrent que, sur une période de dix ans (du 2007 au 2017), la wilaya de Tizi-Ouzou a enregistré 21 cas de LV et 69 cas de LC, ce qui fait un total de 90 cas comme leishmaniose humaine cela veut dire que la leishmaniose est classée en première position par rapport aux zoonoses parasitaires. Ceci est similaires à ce qui a été rapporté dans la littérature précisant qu'en Algérie, les leishmanioses humaines occupent la première place dans les maladies parasitaires et représentent 35 % des maladies à déclaration obligatoire **(Achour Berchiche ; 2009)**.

Les résultats obtenus montrent que l'évolution de la LC à Tizi-Ouzou pendant ces dix dernières années, a connue de fluctuations avec enregistrement de trois pics : le premier pic qui est le plus important 15 cas, a été enregistré en 2007.

Le deuxième et le troisième pic ont été enregistrés en 2010, et en 2011 avec, respectivement, 13 cas, et 15 autres cas.

Enfin, la DSP de la wilaya de Tizi-Ouzou. N'a enregistrée aucun cas en 2014, et Cela pourrait être lié aux mesures draconiennes (pulvérisation d'insecticides, capture des chiens errants) que les autorités locales ont déployés afin d'éradiquer cette zoonose.

Concernant la LV, du 2007 au 2017, la direction de la santé et de la population de la wilaya de Tizi-Ouzou avait recensé 21 cas, le premier cas a été enregistré en 2007, Le second cas a été enregistré en 2009, Nos résultats montrent aussi, que Tizi-Ouzou fait partie des wilayas dont l'incidence des LV est la plus basse.

La leishmaniose cutanée représente 77.5 % des cas totaux enregistrés.

Dans les 5 dernières années (2012 a 2017), nous avons constaté que le nombre des cas de la leishmaniose humaine se réduit, et cela peut être due aux mesures prophylactiques applique par la DSP du Tizi-Ouzou.

▪ **Répartition selon l'âge :**

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus touché était de 0 à 5 ans. Ceci a été aussi observé par (A. ACHOUR et al) en 2009, de même (IZRI et al) en 1992, ont observé que la catégorie

d'âge la plus touchée était des enfants de moins de cinq ans. Cela peut être expliqué par la faiblesse de l'immunité de cette tranche d'âge.

Par contre nos résultats sont en désaccord avec l'étude faite par (Fendri et al) en 2011, dans la période de 2006-2010 ou la classe modale se situe entre 20 et 30 ans avec 67 cas.

▪ **Répartition selon le sexe :**

Dans notre étude le nombre des cas de la leishmaniose enregistrée, est le même chez le deux sexe, avec une sex-ratio égal a 1 (45 cas pour les hommes, 45 cas chez les femmes).

Les résultats obtenus sont inférieurs a ceux rapporté par (ZAIT et al) en 2012.

▪ **Répartition saisonnière :**

Notre résultat montre que les leishmanioses humaines à Tizi-Ouzou ont été observées au cours des douze mois de l'année. Cependant, le mois de MAI, s'est distingué par la plus haute incidence enregistrée, estimée à 14 cas (sur un total de 90 cas). Cela peut être explique par la période d'incubation et que la contamination en générale se fait en fin d'été début automne là où la densité des phlébotomes est très élevée et l'expression de la maladie se fait au printemps.

Tous les travaux qui ont été fait à Tizi-Ouzou étaient cadrés sur la leishmaniose viscérale.

Dans notre études on remarque que d'après la dsp la leishmaniose cutanée 77.5% et 22.5% Ce qui est scientifiquement loin de la logique vue la situation géographique de la wilaya (zone humide).

La leishmaniose cutanée se caractérise beaucoup plus dans les zones steppiques et les hauts palataux (**Harrat et al, 2009**).

Cette situation peut être liée au changement climatique que subit la planète.

Des études ultérieurs seront à propose dans cette wilaya pour trouver une repense scientifique à ce phénomène.

Conclusion

Notre enquête a été menée au niveau de la Wilaya de Tizi-Ouzou par une étude rétrospective sur 10 ans les résultats obtenus ont permis de montrer que : La leishmaniose cutanée du nord prédomine dans les cas enregistrés sur la période d'étude.

La leishmaniose a connu 3 pics dans les années 2007, 2010, 2011, respectivement.

La majorité des cas sont enregistrés sur des personnes âgées entre 0 et 5 ans et les nombres des cas enregistrés sont les mêmes chez deux sexes.

Enfin la période qui connaît le plus de cas de leishmanioses est la période de printemps.

On enregistre que la leishmaniose cutanée a pris le dessus par rapport à la leishmaniose viscérale.

Malgré les efforts instaurés pour la lutte et l'éradication des leishmanioses, la maladie sévit toujours en Algérie.

REFERANCES

- Abdelouhab A ; mesli MF ; ahmed foautih (2007): les leishmanioses en algerie : situation epidemiologique bul soc path exot ;100(4)p :303-308.
- Achour Barchiche, N., et Madiou, M. « Recrudescence des leishmanioses cutanées : à propos de 213 cas dans la wilaya de Tizi-Ouzou » *Pathologie Biologie* 57, (2009), 65–70.
- Addadi K, belazzougs. MokraniT , et al 1985 : leishmaniose viscéral en Algerie , *Ann soc Belg . Med trop* ;65 : p329 335.
- Alvar J et al (2012) leishmanioses worldwide and global estimates of its incidence *plos One* , 7(5) : p35671.
- Aoun K & Bouratbine Aida : Cutaneous leishmaniasis in North Africa. (2014) *Parasites* 21-14.
- Aounn K., BenAbda, I., Habboul, Z., Lemrani, M., Harrat, Z., Bouratbine, A ., ,“Visceral leishmaniasis in North African Countries. *Parasitologists United Journal*”(2013), 6, 1, 35-38.
- Arias, J.R., Monteiro, P.S. et Zicker, F., “The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil”. *Emerging Infectious Diseases*, (1996), (2): 145-146. 133.
- Bachi F (2006) aspect epidemiologiques et clinique des leishmaniose en algerie *La lettre de l’infectiologue* 21 (1) p 09_15) .
- BADARO.R FALCOFF – E BADARO.F.S ?CARVALHO .E.M. PEDRAL.D? SAMPAIOBARRALA CARVALHO .J.S BARRAL NETTD.M .BRAANDEL Y .M :reatment of visceral leishmaniasis withpentavalent antimony an interferon Gamma. *N- Engl ,j.Med* 1990.332.4-21.
- Baneth G. (2002). A review of the treatment of canine leishmaniasis. In: *Intervet, Proceedings of the Second International Canine Leishmaniasis forum, Séville, 15-19.*
- Banuls A.L, 2010
- Belazzoug S., Mahzoul D., Rioux J.A. (1986c) : Les phlébotomes (*Diptera: Psychodidae*) de M’sila et Bou-Saada. *Arch. Inst. Past. Alger*, 55, 117-124.
- Belkaïd M., Harrat Z. (1997) : La leishmaniose en Algérie. Mise au point. *Rev. Méd. Phar.* ; 43-46.

- Bellazougs, Ammar Khoudja et al (1985) La leishmaniose cutanée du nord de l'Algérie Bull soc pathol exot ;78 : p615_622.
- Berenguer, J., Gomez-campdera, F., Padilla, B., Rodriguezferro, M., Anaya, F., Moreno, S., Valderrabano, F., Visceral leishmaniasis (kala-Azar) in transplant recipients: case report and review, Transplant, V.65, n°10, (1998), 1401-1404. *Revue Nationale Vétérinaire d'Alfort, Service de Parasitologie.* (1992), 186p
- BERMAN et coll : pharmacokinetics for pentavalent anti mony (PEN TOSAM) in hamsters .A.M.J.trop .med.h.yg.1988:44-45.
- Blaise (2007). Comment diagnostiquer la leishmaniose canine. *Le Point Vétérinaire.* Vol. 270, 37, Pp 54-59.
- Bonjorno, G.Habluetzel, Akhoury, c,Maroli .M.«Hostpreferences of phlebotomine sand flies at a hypo endemic focus of canine leishmanioses in central Italy» *Acta trop.* 88 (2003) 109 – 116.
- Boudghene strambouli O et Merad-boudia A , (1991) : l'extension de la leishmaniose cutanée en Algérie : 25 cas observés dans la wilaya de Tlemcen (ouest ALGERIE ° Bull soc path ,Ex , p53-69.
- boudidis S , Arrat Z , et al (1998) Description of dermatropic leishmania close to L . killicki in Algeria trans R. soc . Trop . Med . Hyg 103(7) : p716-720.
- BOURDEAU P. Actualités épidémiologiques des maladies vectorielles canines en France. *Revue Proceeding Symposium, 2007, n°10 avril, Maladies vectorielles canines : un sujet d'actualité et d'avenir...*, p3-5.
- BOURDEAU P. Elements pratiques du diagnostic de la leishmaniose canine. *Point Vét,* 1983, n°15, p43-50.
- Bourdoiseau G. (1993a). La leishmaniose canine. Fascicule destiné aux étudiants des écoles vétérinaires, Rhône –Mérieux, Lyon, 37p.
- Bourdoiseau G., Denerolle P et Chabanne L. (2008). La leishmaniose du chien en questions. *Point vétérinaire.* 285, 51-53.
- Bourdoiseau, G. (2000) Parasitologie clinique du chien. Créteil : NEVA., pp. 325-362.
- Bourdoiseau, G. (2007) Actualités - la leishmaniose canine à *Leishmania infantum*, points de confirmation et d'interrogation. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire.* Février-Avril, pp. 49-54.
- Boussaa, S., "Épidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc : effet de l'urbanisation sur la répartition spatio-temporelle des Phlébotomes et

caractérisation moléculaire de leurs populations”, Thèse Présentée pour obtenir le grade de Docteur de l’université Louis Pasteur Strasbourg I, (2008), 181p.

- Bussiéras, J., Chermette, R. *Parasitologie vétérinaire. Fascicule 2. Protozoologie*. Polycopié. Ec
- Camuset G, Remy V, Hansmann Y, Christmann D, Gomes de Albuquerque C, Sena Casseb GA. Leishmaniose cutanéomuqueuse en Amazonie brésilienne. *Med Mal Infect*. 2007 ; 37 : 343-6.
- CHHEB.S .GUESSOUS –IDRESSI leishmaniose cutanée ,leishmania tropical dans un foyer emergent au nord du maroc :nouvelle forme cliniques ,Annale de dermatologie et de v n riologie 1999. Vol 126(5) :419 – 422.
- CIVATTE .J. Histopathologie cutanée leishmaniose cutanée . paris : flammarion 1967 vol. 24 : 2381 – 2391.
- COULIBALY E, HEINIS V, CAMPOS C, OZON C, BOURDOISEAU G, HAAS P, MARTY P. Enquête descriptive sur la leishmaniose canine dans le sud de la France en 2000. *Revue Pratique Médicale et Chirurgicale de l’Animal de Compagnie*, 2004, N 4 Tome 39, p35-40.
- Davies, C. R., Llanos-Cuentas, E. A., Pyke, S. D. M. et Dye, C.,. “Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: An epidemiological study of infection and immunity”, *Epidemiology and Infection*, (1995), 14 (2): 297-318.
- Dedet J.P leishmaniose. EMC (Elevier Masson SAS.Paris) Maladie infectieuses 8-506-A10.2009.
- Dedet J.P. (1999). Les Leishmanioses. Edition Ellipses, 253pp.
- Dedet J-P. L’infestation humaine à leishmania infantum dans le sud de la France : modalités cliniques et épidémiologiques. *Revue Proceeding Symposium*, N 10 avril, Maladies vectorielles canines : un sujet d’actualité et d’avenir, 2007.
- Dedet, JP., “Leishmanias, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique”. *Maladies infectieuses*, (2009), 8-506-A-10.
- Degos.R .Dermatologie .9 me edition du petit précis entieriement revue et complétée .paris :malione , 1976 vol ;(19/1333)277p.
- DENEROLLE P. Traitement de la leishmaniose canine. *Médecine et armée*, 1994, n 22, p67-68.

- DESJ EUX-P / options thérapeutiques pour la leishmaniose Viscérale Medecine et maladies infectieuses 2005 . 35 S74-S76.
- Desjeux P. (1993). La lutte contre les maladies tropicales: la leishmaniose. Revue de l'OMS, Genève, 53 p.217.
- Desjeux, P et ALVAR, J. (2003) Leishmania/HIV co infections: epidemiology in Europe. Ann. Trop. Med. Parasitol. Vol. 97, Supplément n° 1, pp. 3-15.
- Desjeux, P., Ghosh, R.S., Dhalaria, P., Strub-Wourgaft, N., et Zijlstra, E., "Report of the Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL)", Consortium Meeting, New Delhi, India, June 27–29, 2012. *Parasit Vectors*. 2013;6:196.
- Dumon. H traitement de leishmaniose viscerale infantile A D CH.
- Dunan S., Mary C., Garbe L., Breton Y., Olivon B., Ferrey P. & Cabassu J.P. (1989). A propos d'un cas de leishmaniose chez un chat de la région marseillaise. Bull. Soc. Fr. Parasitol. 7 : 17-20.
- Epelbion loi c (2012) prise en charge de leishmaniose en Algerie.
- Eugénie Gay, Hélène Guagan , Marie Ameline . Jean –pierre Gangneux 2015 : les leishmanioses humaines : parasitose importées et antrehotones : p461-477.
- Fendri A H. Beldjondi W Ahraou S , Djaballah M (2011) les leishmanioses diagnostiquées au CHU Benbadis de constantine (Algerie) Bilan de cinq années (2006-2016) Bull .soc . path l Exat 105, p :46-48.
- Ferrer L. (1992). Leishmaniasis. In: Current veterinary therapy XI small animal practice. W. B. Saunders. Ed, Philadelphia, 266-270.
- Ferroglio E., Poggi M et Trisciuglio A. (2008). Evaluation of 65% permethrin spot-on and deltamethrin impregnated collars for canine *Leishmania infantum* infection prevention. *Zoonoses public Health*, 55,145-148.
- Gentilini M.DUFLO.BETAL. les leishmanioses .IN :médecine treepical ;paris. Edition Flammarion 1986 ;125 -133.
- Ginel P. J., Lucena R., Lopez R et Molleda J. M. (1998). Use of allopurinol for maintenance of remission in dogs with leishmaniasis. *J. Small. Anim. Pract.* 39, 271-274.
- Giraud P., Ranque J et Cabassu H. (1950). Epidémiologie de la Leishmaniose viscérale humaine méditerranéenne, en particulier dans ses rapports avec la Leishmaniose canine. *Rev. Path. Comp. Hyg. Gén.* 617 : 282-300.

- Golvan Y.J., Rioux J.A. et Chabaud A.G. (1963). Infestation spontanée de Phlébotomes par le Spiridie *Mastophorus muris* (Gmelin). *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* 38: 914.
- Griffin C.E et Rosser E.J., (1993). Sebaceous Adenitis, In *Current Veterinary Dermatology, The Science and Art of therapy.* In Mosby year book- St Louis- USA.
- Guerin, P. J., Olliaro, P., Sundar, S., Boelaert, M., Croft, S.L., Desjeux, P., Wasunna, M.K., et Bryceson, A.D.M., "Visceral leishmaniasis: Current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *The Lancet Infectious Diseases*", (2002), 494-501.
- Harrat .Z. Hamrioui B , et al (1995) ; point actuel sur l'épidémiologie des leishmanioses en Algérie ,*Bull soc pathol Exot* , 88, p180-184 .
- Harrat Z, Berrouane Y, Ben Abdesslam S, Belkaid M et Tabet-Derraz Z. (1992). La leishmaniose viscérale en Algérie. Evolution de la leishmaniose viscérale dans le foyer de Grande Kabylie. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 58: 255-272.
- Harrat, Z .,Hamrioui, B. , Belkaid, M., et Tabet-Derraz, O., (1995) : Point_actuel sur l'épidémiologie des leishmanioses en Algérie *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique.* T: 88., 180 -184.
- Hubert, B (2006) Comment diagnostiquer la leishmaniose canine. *Le Point Vétérinaire.* N°270 Novembre, pp. 54-73.
- IMPERATO –JP SOW .FOF ANA B Intradermo –reaction a la leishmanine dans le sercle de kita (mali) *Medecine d Afrique* ,1974, 120.
- Izri A., Marty P., Fauran P., Le Fichoux Y., Rousset J. (1994) : *Phlebotomus perfiliewi* Parrot, 1930 (*Diptera : Psychodidae*) dans le Sud-Est de la France. *Parasite* 1 : 286.
- Izri MA . BelazzougS ; pratlong F , Rioux JA (1992) , Isolement de leishmania major MoN25 de phlebotomus papatasi a Biskra , Algeie , *Ann parasitol Hum comp* , 67 : p31-32.
- J.Euzeby . leishmanioses : hisoire naturelle , *Medcine et armées* , 1994,22,1 : 11-14.
- khaldi . F , Achouri E . Gharbi et al (1991) la leishmaniose viscéral de l'enfant . Etude des cas hospitalisés de 1974 a 1988 a l'opital d'enfants de tunis . *Med ,Trop* 51 : p143-148.
- Killick –kendrick .R-"The birlogie) and control of phlebotomine sandflies"*Clinics in Dermatology.* Volume 17.Issue3 (may-June1999) page 279-289.

- Killick-Kendrick R. (1999): The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin. Dermatol.* 17, 279-289.
- Koutinas, A.F., Scott, D.W., Kantos, V et Lekkas, S. (1992). Skin lesions in canine leishmaniasis (Kala-Azar): a clinical and histopathological study on 22 spontaneous cases in Greece. *Vet. Dermatol.* 3: p. 121-130.
- LAGUNA.F /Treatment of leishmaniasis in H I V- positive patients *Annals of tropical Medicine and parasitology* 2003;79,(1):135-142.53.
- Lamothe J et Ribot X. (2004). Leishmanioses: actualités. *Bull. Bimestr. Soc. Vét. Prat. Fr.* 88, 24-44.
- leger N. Deparuit .J ;les phlebotomes et leur role dans la transmission des leishmanioses *Revue Francaise des laboratoires* n °338 (2001) 41 -48.
- LE-SCUE X .BONNARD.P) chandenier ECHIT J L. DAOUDI Y. leishmaniose. Cutanée de presentation atypique ; *presse medicale* .2002 ; vol (31/6) :259-261.
- Lewis D.T (2006) *Médecine clinique du chien et du chat. Chapitre 1 : Dermatologie.* P9-43. Mickael Schaer, traduction de l'Anglais par Florence Almosni-Le sueur. Edition Masson.
- Maia-Elkhoury, A.N.S., Alves, W. A., De Sousa-Gomes, M. L., De Sena, J. M. et Luna, E. A., "Visceral leishmaniasis in Brazil Trends and challenges". *Cadernos de Saúde Pública* (2008)24(12): 2941-2947. Médicale. *In : Précis d'entomologie médicale et vétérinaire*, 1985, Maloine, p157-175.
- MINODIER .P.FARAUT GAMBARELLI. F,PIARROUX.R,R GIRE.c . GARNIER . J M etDUMON . H traitement de leishmaniose viscerale infantile *A D CH. Pédiatre* 1999 ;6 :59 -66 .R44.
- Miro G., Galvez R., Mateo M., Montoya A., Descalzo M. A et Molina R. (2007). Evaluation of the efficacy of a topically administered combination of imidacloprid and permethrin against *Phlebotomus perniciosus* in dog. *Vet. Parasitol.* 143, 375–379.
- Monge-Mlaillo, B., Norman, F., Cruz, Alvar, J. et Lopez-Velez, R., "Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region" *Plos Neglected Tropical disease.* (2014). Vol 8 .8. | e3021.
- Oddo F.G and Gascio G. (1963). Il test di immunofluorescenza nelle leishmaniosi viscerale e cutanea. *Riv. Istitut. Sieroter. Italy.* 38 : 139-145.

- OMS - Organisation Mondiale de la Santé 2007 - 60^{ème} Assemblée Mondiale de la Santé. Lutte contre la leishmaniose canine. Rapport du secrétariat Point 12.3 de l'ordre du jour provisoire. A60/10. 22 Mars 2007.
- OMS : Organisation mondial de santé (oms) <https://www.who.int/leishmanioses>.
- OMS., Manuel pour la prise en charge de la leishmaniose cutanée dans la Méditerranée orientale . [http:// applications . emro.who. int/dsaf / EMROPUB \(2014\), FR_1608.pdf](http://applications.emro.who.int/dsaf/EMROPUB(2014)_FR_1608.pdf).
- Otranto D., Paradies P., Lia R. P., Latrofa M. S., Testini G., Cantacessi C., Mencke N., Galli G., Capelli G et Stanneck D. (2007). Efficacy of a combination of 10% imidacloprid/50% permethrin for the prevention of leishmaniasis in kennelled dogs in an endemic area. *Vet. Parasitol.* 144, 270–278.
- Papierok G. M. (2002). Diagnostic biologique de la leishmaniose canine et perspectives. *Nouv. Prat. Vét.* 7, 65-68. *Pédiatre* 1999; 6 :59 -66 .R44.
- Pinto M.C., Campbell-Lendrum D.H., Lozovei A.L., Teodoro U., Davies C.R. (2001): Phlebotomine sandfly responses to carbon dioxide and human odor in the field. *Revue Med. Vet. Entomol.* ; 15: 132-139.
- Quillici M, Toga I, Dunan S et Dumon H. (1968). L'immunofluorescence dans les leishmanioses. Comparaison avec la réaction de fixation du complément. *Méd. Trop.* 28 : 37-43.
- RAPPCC. SIMON . F, dordain .ML: lantimoine de N methyl glincamine on Glncantine . *medecine tropic* .2000,60 (4) : 324-343.
- Ready P. "Epidemiology of Visceral leishmaniasis", *Clinical Epidemiology* 2014;6 147–154.
- rioux .J-A et De la Roque S. «Climats, Leishmanioses, tripanosomoses : chargement climatiques, maladie infectieuse et allergiques »*Annales de l'institut Pasteur /actualités .paris ; Elsevier.*(2003) 41-62.
- RODHAIN F, PEREZ C. Les phlébotomes : systématique, biologie, importance
- Sanyal RK (1985). Leishmaniasis In the Indian sub. Continent In : Chang Kp, Bray . Rs editors' leishmaniasis. London: Elsevire: p443-467.
- Saridomichelakis M. N., Mylonakis M. E., Leontides L. S., Billinis C., Koutinas A. F., Galatos A. D., Gouletsou P., Diakou A et Kontos V. I. (2005). Periodic administration of allopurinol is not effective for the prevention of canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*) in the endemic areas. *Vet. Parasitol.* 130, 199–205.

- Sassot O. La leishmaniose n'est plus cantonnée au sud ! *article* sur www.portailveterinaire.com, 2008.
- Seaman J , Mercer AJ , Sondorp E (1996) the epidemie of visceral leishmaniasis in morthen sidan during 1984-1996 course Impact clinical outcome and corts . trans .R.Soc . Trop ;Med .Hyg: p90-122.
- Sergent E D et Sergent E T - (1910) Kala-azar. Existence de la leishmaniose chez les chiens d'Alger. Bull. Soc. Pathol. Exot. 3, 510-511.
- SUWDAR.S ,CHATTERGEE-M/VISCERAL leishmaniosis current therapentic modalifie. Indian .J. MED. RES. March 2006 123:345-352.
- Thakur .cp. Kumark (1992) past kala-azar dermal leishmaniasis , a neglected aspect of kala-azar control programmes . Ann, Trop. Med parasitol 86: p 355-359.
- THAKUR .CP.SINGH.R.K. HASSAN . SM.KUMAR.R .Amphotericine. B deoxychlate. TreAtement of vesceral Leishmaniasis with never modes of administration and preacutions :a stady of 938 cases trans .r. trop . med Hyg : 1999.93:319 -323.
- VABRES .PMARTYP KAUFFMAN LACROIX .C LARREGNE M.leishmaniose cutanée autochtone due a leishmania infantum confurmée par immunoei empreinte .Annales de dematologie et de vénériologie .2001.vol 128(10) :1047-1050.
- Werry M (1995) Les protozoaires parasites et le phénomène du parasitisme. In : Protozoologie médicale, De Boeck Université : Belgique Pp 29-32.
- World Health Organization. Leishmaniose et les co-infections Leishmania / HIV. Aide mémoire N°116, (2000).