

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE <<SAAD DAHLEB >> BLIDA

FACULTE DES SCIENCES AGRO -VETERINAIRES ET
BIOLOGIQUES

DEPARTEMENT DES SCIENCES VETERINAIRES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
VETERINAIRE.

Mémoire

CONTRIBUTION A L'EPIDEMIOLOGIE DE LA
LEISHMANIOSE EN TANT QUE ZONOSE
MAJEURE

Présenté par :

ASSAMEUR SAMIR

Membres du jury :

Président : KADOUR .A USDB MAA

Examinatrice : DAHMANI .K USDB MAB

Promoteur: SAIDANI K. USDB MAA

Promotion 2010-2011

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier ceux sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Je voudrais notamment exprimer toute ma gratitude à Saidani Khelaf pour son encadrement, sa disponibilité, ses corrections, son soutien dans les moments difficiles et surtout ses conseils qui m'ont permis de progresser.

Je voudrais remercier aussi les membres du jury pour avoir accepté d'examiner mon manuscrit avec leurs yeux expérimentés.

Je voudrais maintenant exprimer mon éternelle gratitude aux personnes et amis qui m'ont aidé dans ce travail.

Des chaleureux remerciements sont adressés à docteur Toudeft responsable de service épidémiologique de CHU de Tizi-Ouzou.

Je remercie enfin toute ma famille, mes parents mes frères et sœurs pour leur soutien inestimable.

Résumé

Les leishmanioses sont des maladies protozoaires dues au genre *Leishmania* qui se transmet d'un animal vertébré à un autre par pique d'insecte phlébotome parmi eux l'Homme et les chiens.

Les leishmanioses sont dangereuses par leur diversité clinique, la gravité de leur forme et la difficulté de leur traitement.

Dans cette étude nous exposons une enquête épidémiologique rétrospective sur la leishmaniose canine et son impact sur la santé humaine à Tizi Ouzou en se basant sur des données de la direction des services agricoles, la direction des services vétérinaire, la direction de la santé publique et le centre hospitalo- universitaire de Tizi-Ouzou.

Les communes de Tizi-Ouzou où a été enregistré le plus grand nombre de cas de leishmaniose animale d'après des données de la Direction des services vétérinaires sont : Draa El Mizan Boghnie, Tizi Ghnif du fait de l'urbanisation anarchique, de la modification de l'environnement, de la pullulation de rongeurs et de chiens errants.

Les enfants de [0-4 ans] sont les plus touchés, 58% par la leishmaniose cutanée 66% pour la leishmaniose viscérale.

L'incidence humaine à Tizi-Ouzou reste importante malgré l'utilisation d'insecticides.

Abstract

The leishmaniasis are protozoan diseases caused by Leishmania, it is transmitted to a vertebrate animal to another by sandfly bites, namely the man and dogs.

Leishmaniasis is dangerous due to their clinical diversity, the severity of their forms and the difficulty of their treatment.

In this study we present a retrospective epidemiological survey of canine leishmaniasis and its impact on human health in Tizi Ouzou. We rely on data management of agricultural services towards the direction of the animal health and public health teaching hospital Tizi - Ouzou.

The Tizi Ouzou communes with the most number of cases of leishmaniasis animal based on data from the Department of Animal Health are: Draa El Mizan, Boghni, Tizi Ghnif. Due to uncontrolled urbanization and changing environment, the proliferation of rodents and dogs.

Children [0-4 years] are most affected, 58% to 66% for cutaneous leishmaniasis. The human impact in Tizi-Ouzou remains high despite the use of insecticide.

ملخص

الليشمانيا أمراض طفيلية بروتوزويات (حيوانات أحادية الخلية) من نوع ليشمانيا ينتقل من حيوان فقري إلى آخر عن طريق لدغة حشرة ناقلة من فصيلة ذوات الجناحين phlébotome بينها الإنسان و الكلب .

الليشمانيا خطيرة لتنوع تشخيصها، خطورة أشكالها و صعوبة علاجها.

في دراستنا هذه نعرض نتائج البحث الإبيديمولوجي الإستعادي حول مدى تأثيرها على صحة الإنسان في ولاية تيزي وزو بمعطيات مديريةية الخدمات الفلاحة، البيطرة و الصحة العمومية و المستشفى الجامعي لولاية تيزي وزو.

الدوائر التي تكثر فيها الليشمانيا الحيوانية هي: ذراع الميزان، بوغني، تيزي غنيف لتطور المشاريع في مناطق ذات خطورة؛ العمران العشوائي، التغيرات الطارئة على البيئة، التغيرات المناخية تكاظم القوارض و الكلاب، نقص و تهاون في حملات تدمير بوؤور الحشرات.

يظهر لنا الأطفال من [0-4] سنوات أكثر عرضة لهذا المرض بنسبة 58% للليشمانيا الجلدية و 66% للليشمانيا الحشوية.

نسبة الوفيات في تيزي وزو عرفت في الآونة الأخيرة ارتفاعا رغم استعمال مبيد الحشرات

Liste des figures :

Figure I-1: Carte Régions endémiques des cas de leishmaniose cutanée, muco- cutanée et viscérale.	7
Figure I-2: Cycle épidémiologique de la leishmaniose	8
Figure II-1 : Forme promastigote schématisée	11
Figure II-2 : Nombreuses formes amastigotes dans un macrophage.....	11
Figure II - 3 : Forme amastigote schématisée	11
FigureII- 4 : Nombreuses formes amastigotes dans un macrophage	11
Figure II -5 : Cycle évolutif de <i>Leishmania infantum</i> modifié	12
Figure II -6 : Photo de phlébotome schéma morphologique d'un phlébotome mâle adulte.....	12
FigureII -7 : Cycle évolutif de vie de phlébotomes.....	13
Figure III-1 : Chien leishmanien cachectique	16
FigureIII-2: Squamosis et dépilations chez un chien leishmanien.....	17
Figure IV-3 : Ulcération profonde de la truffe d'un chien leishmanien.....	20
Figure IV - 1 : lésions ulcératives de la leishmaniose viscérale.....	21
Figure IV - 2 : Espundia lésions mucocutanées.....	21
Figure IV-3 : Leishmaniose cutanée diffuse.....	22
Figure IV - 4 : Enfant atteint de leishmaniose viscérale.....	22
Figure VII- 1 : Découpage Administratif de la Wilaya de Tizi -Ouzou	32
Figure VII -3 : Pertinence de leishmaniose selon les symptômes clinique observés chez les chiens.....	34
Figure VII-4 : Modélisation de fréquence des symptômes observée.....	35
Figure VII-5 : Méthode de diagnostique utilisées	36
Figure VII- 6 : Répartition des cas de leishmaniose canin selon wilayas	37
FigureVII- 7 : Evolution de la leishmaniose viscérale dans la wilaya de Tizi–Ouzou.....	37
FigureVII-8 : Répartition de leishmaniose cutanée selon le sexe.....	40
FigureVII-9 : Graphe taux d'incidence des leishmanioses enregistrée dans la wilaya de Tizi -Ouzou...	40
FigureVII-10 : Nombre cas de lc 2000-2007 par tranche d'âge CHU de T- O).....	41
Figure VII-11 : Taux d'incidence par secteurs sanitaire (1985- 2007 CHU de T- O).....	41
FigureVII-12 : La pertinence de leishmaniose viscérale selon le sexe.....	42

FigureVII-13 : Incidence de la leishmaniose cutanée par 100 milles habitantes selon troncche d'âge de (2000-2007).....	42
FigureVI-14 : Répartition mensuelle des cas de leishmaniose humaine, de 2003 à 2010	43

Liste des tableaux :

Chapitre : I

Tableau 1 : Des déférentes espèces de leishmania	4
Tableau 2 : Leishmania spp . Responsables de lieshmaniose humaine dans le monde.....	5
Tableau 3 : Leishmania .spp .Responsables de leishmaniose humaine en Amérique du sud ,.....	6

Chapitre III :

Tableau III.1 : Symptômes observés lors de la leishmaniose.....	16
---	----

Chapitre VI :

Tableaux VII- 1 : Répartition de cas de leishmaniose canine selon les daïra enregistrée dans la wilaya de Tizi- Ouzou	33
Tableaux VII- 2 : Taux d'incidence des leishmanioses enregistrée dans la wilaya de T- O.....	39

List des cartes géographiques :

Carte 1: Régions endémiques des cas de leishmaniose cutanée, muco-cutanée et viscérale.....	7
Carte VII- 1 : Découpage Administratif de la Wilaya de Tizi-Ouzou.....	32

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I: Généralités :	
1-Définition de la leishmaniose	3
2- Historique :	3
3-Répartition géographique :	3
3-1-1) Les différentes espèces de <i>Leishmania</i> :	3
3-1 -2) Répartition géographique dans le monde.....	4
3-1-2) Les réservoirs du parasite selon le type de leishmaniose clinique dans le monde :	4
3-1-3) <i>Leishmania</i> spp. Responsables de leishmaniose humaine en Amérique du sud.....	5
3-2) En Algérie.....	7
4-Espèces affectées :	7
5- Mode de transmission.....	8
5-1) Transmission vectorielle.....	8
5-2) Transmission non vectorielle.....	8
5-2-1) Transmission vénérienne.....	8
5-2-2) Transmission par contact direct	9
5-2-3) Transmission par transfusion	9
Chapitre II : Morphologie et biologie du parasite	
1-Taxonomie.	10
2-Morphologie.....	10
3-Cycle de développement.....	12
4-Morphologie et biologie de phlébotome	13
4-1) Morphologie	13
4-2) Biologie.....	13
α) Habitat.....	13
β) Activité.....	13
c) Nutrition.....	13
Chapitre III: Manifestation de la leishmaniose chez le chien	
1) Clinique.....	15
1-a) Incubation.....	15
1-b) Symptômes et lésions.....	15
1-2) Symptômes généraux	16
1-3) Lésions cutanéomuqueuses.....	16
1-4) Lésions intéressant le système des phagocytes mononuclées.....	17
1-5) Lésions oculaires	18
1-6) Symptômes intéressant l'appareil urinaire.....	18
1-8) Lésions ostéoarticulaires.....	18
1-9) Modifications sanguines.....	18
1-9-a) Modifications humorales.....	18
1-9-b) Modifications cellulaires.....	19
1-10) Lésions atypiques.....	19
Chapitre IV : Manifestations cliniques de la maladie chez l'Homme	
1-Introduction	20

2-Leishmaniose cutanée (LC).....	20
3-Leishmaniose cutanéomuqueuse ou mucocutanée (LCM),.....	20
4-Leishmaniose cutanée diffuse (LCD),	21
5-Leishmaniose viscérale (LV),.....	21

Chapitre V: Diagnostic de la leishmaniose

1-Diagnostic clinique	23
1-1) Eléments épidémiologiques.....	23
1-2) Symptômes.....	23
2-Diagnostic expérimental.....	23
2-1-1) Observation directe de leishmanies en microscopie.....	23
2-1-2) PCR (polymérase chain reaction).....	23
2-1-3) Cultures de leishmanies.....	24
3) Mise en évidence indirecte de la présence de parasites.....	24
3-1) Méthodes non spécifiques	24
3-1-1) Examens hématologiques.....	24
3-1-2) Examens biochimiques.....	24
3-2) Méthodes spécifiques.....	24
3-2-1) IFI (Immunofluorescence indirecte).....	24
3-2-2) ELISA (Enzyme linked Immuno- sorbent assay).....	25
3-2-3) Western blot.....	25
3-2-4) Electrosynères.....	25
3-2-5) Tests rapide.....	26

Chapitre VI: Traitements contre les leishmanioses et prophylaxie

1 -Traitements contre les leishmanioses.....	27
2-Prophylaxie	29
2-1 - Contrôle et prévention	29
2-1-1. Prophylaxie défensive	29
2-1-1.a) Chez l'homme.....	29
2-1-1.b) Chez le chien.....	29
2-1-2) Prophylaxie offensive.....	30
2-1-2.a) Sur le vecteur.....	30
2-1-2.b) Sur les espèces réservoir.....	30
2-1-2.b1) Les rongeurs.....	30
2-1-2.b2) Le chien.....	30

Chapitre VI : Partie expérimentale

1) Objectif.....	32
2) Matériel et méthodes	32
3) Résultats.....	32
3-1) Situation épidémiologique	32
3-2) Répartition de cas de leishmaniose canine selon les daïras enregistrée dans la wilaya de Tizi- Ouzou (DSV 2000-2010).....	33
3-3) Etude selon la nature de diagnostic chez le chien (DSA 2000-2010).....	34
3-4) Etude de la symptomatologie	34
3-5) Explication de la pertinence de leishmaniose selon les symptômes clinique observés chez les chiens (2000-2010 DSA).....	35
3-6) Modélisation de fréquence des symptômes observés.....	35
3-7) Pertinence des symptômes observés dans l'établissement du diagnostic.....	35

3-8) Méthodes de diagnostic utilisées (nombre de cas : DSA 2000-2010).....	37
3-9) Répartition des cas de leishmaniose canin selon wilayas (DSV 2001-2010).....	37
3-10) La leishmaniose chez l'homme	37
3-1-1 Taux d'incidence de leishmaniose cutanée par 100 000 habitants par secteur sanitaire (1985-2007).....	37
3-10-2-Evolution de la leishmaniose viscérale dans la wilaya de Tizi -Ouzou	38
3-10-3 Contraintes identifiées	38
3-10-4 Taux d'incidence des leishmanioses enregistrée dans la wilaya de Tizi-Ouzou par 100000 habitants selon la tranche d'âge (de 2000 à 2007, CHU TO).....	38
3-10-5: Répartition de leishmaniose cutanée selon le sexe (2003-2010 DSV).....	40
3-10-6 : Evaluation de l'incidence de leishmaniose cutanée dans la wilaya de Tizi –Ouzou de 2000-2007 selon la tranche d'âge	40
3-10-7 Nombre de cas de LC 2000-2007 par tranche d'âge CHU de Tizi- Ouzou.....	41
3-10-8 Taux d'incidence par secteurs sanitaire (1985- 2007 CHU).....	41
3-10-9 La pertinence de leishmaniose viscérale selon le sexe.....	42
3-10-10 Incidence de la leishmaniose cutanée par 100 mille habitants selon tranche d'âge de (2000-2007).....	42
3-10-11 : Répartition mensuelle des cas de leishmaniose humaine, de 2003 à 2010 (DSP, 2010).....	43
Discussion	44
Conclusion.....	46

Introduction

La leishmaniose est une protozoose due au développement dans les cellules du système des phagocytes mononuclées des parasites du genre *Leishmania*. Cette maladie est transmise par des insectes diptères du genre *phlebotomus*. Le chien constitue le réservoir de la maladie, le parasite y proliférant de manière abondante. La leishmaniose se manifeste de plusieurs façons, sous trois formes chez l'Homme (forme viscérale, cutanée et cutanéomuqueuse), et sous les traits d'une maladie protéiforme chez le chien. La leishmaniose menace les êtres humains dans quatre vingt huit pays du monde, son incidence annuelle est particulièrement élevée (deux million de personnes contaminées chaque année). Cette affection est présente sur quatre continents, on la trouve dans le sud de l'Europe de façon endémique. L'Homme a de tous temps été à l'origine de modifications du milieu dans lequel il évolue, ainsi, les changements structuraux du paysage, les changements éco-climatiques sont autant de facteurs pouvant influencer sur la répartition des maladies vectorielles ainsi que sur leurs modalités d'épidémiologiques et transmission. Afin d'améliorer les connaissances cliniques, ainsi que les méthodes de diagnostics et prophylactiques sur l'ensemble du territoire européen, un projet de recherche épidémiologique intégré a été mis en place. L'Algérie, qui compte parmi les pays les plus touchés, est concernée par cette zoonose qui sévit à l'état endémique sous trois formes cliniques : la leishmaniose viscérale (LV), la leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ). La leishmaniose cutanée occupe, en Algérie, deux zones bioclimatique distinctes : au sud, à l'étage aride sévit de façon endémo-endémique due à *Leishmania major* dont les principaux réservoirs sont *psammomys obsus* et *Merion chawi* et insecte vecteur est *phlebotomus papatasi*. Au nord, à l'étage sub-humide, s'observe une forme endémique dont l'agent pathogène est un variant enzymatique de *Leishmania infantum* responsable de la leishmaniose viscérale dont le réservoir est le chien. Après être cantonnée dans deux foyers de Biskra et Abdala, la LCZ progresse vers les haut plateaux et les régions steppiques du pays, les souches isolées étant *Leishmania major* MON -25. Quant à la LCN, elle est de plus en plus fréquente et le parasite responsable appartient au complexe *Leishmania infantum*, la majorité des cas observés en Algérie ont été attribués aux zymodèmes dermatropes MON -24 et MON 80. Cependant, le zymodème MON 1a a été isolé de la majorité des cas de LV, mais aussi de quelque cas de LC.

La Leishmaniose viscérale, en Algérie, est une affection de type rural affectant principalement le jeune enfant. Elle sévit à l'état endémique au nord du pays à l'étage bioclimatique sub-humide et semi-aride. Le nombre annuelle de nouveaux cas est estimé à 400 et comme vecteur principal *Phlebotomus Perniciosus*.

D'autres agents appartenant au même complexe : *Leishmania Infantum* MON -34 et MON- 80 ont été également signalés chez les patients immuno-compétents. La wilaya de Tizi -Ouzou présente un taux d'incidence très important causé par cette maladie .Dans la partie expérimentale nous sommes basés sur les données des DSA , DSV, DSP ,et le service épidémiologique de CHU de la wilaya de Tizi-Ouzou .



Chapitre I :

Généralités

Chapitre I : Généralités

1-Définition de la leishmaniose : sont des affections causées par différentes espèces de protozoaires flagellés de la famille des trypanosomatidae , c'est une zoonose transmise à un hôte vertèbre (animal ou homme) par piqueur d'insectes vecteurs de la famille des Psychodidae, Les leishmanioses présentent des manifestations cliniques différentes , comprenant la leishmaniose viscérale LV , la leishmaniose cutanée LC , la leishmaniose cutaneo-muqueuse LCM.

2-Historique : L'individualisation des formes viscérales et la mise en évidence des agents pathogènes n'ont pu se faire qu'au ^{emmes}IXX^{siècle}. Ainsi les leishmanioses tégumentaires de l'ancien monde sont des affections dermatologiques connues depuis longtemps. La première description clinique est celle de NC Naught en 1882 et c'est Cunnighan en 1885 qu'il découvrit le parasite dans le prélèvement du bouton d'orient. Le parasite *Leishmania* fut découvert par Sir William Leishman en 1900 dans des frottis de rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-dum en Inde, alors il publia ce résultat en 1903, Charles Donovan identifia le même parasite dans une biopsie de rate. Le parasite fut nommé *Leishmania Donovan* en leur honneur et la forme amastigote du parasite est communément appelée corps de lieshman –Donovan. La première culture fut obtenue par Nicolle et Cire en 1903 et conclurent <<la presque identifia en point de vue morphologique du parasite >> de Leishman – Donovan et celui de Wright n'est pas contestable. En 1921 le frère Sergent et ses collaborateurs établissent le rôle de vecteurs des phlébotomes en ressuant la transmission de bouton d'orient par application des broyats de ces insectes sur scarification cutanées, mais la transmission par la piqueur ne fut prouvée qu'en 1924 .Pour le kala Azar, Parrot et Donatien le font pour la leishmaniose canine en 1930.

3-Répartition géographique :

3-1-Répartition géographique dans le monde :

3-1-1-Les différentes espèces de *Leishmania* :

Espèce	Distribution géographique
Leishmaniose cutanée : <i>L .Major</i>	Ethiopie et Kenya Afrique et Asie
<i>L .mexicana</i>	Amérique centrale et sud Europe, et
<i>L .tropica</i>	Afrique de sud.
<i>L .etiopica</i>	

Espèce	Distribution géographique
Leishmaniose Muco- cutanée : <i>L. brasiliensis</i> <i>L. puriviana</i>	Amérique centrale et sud Amérique de sud.
Leishmania viscérale : <i>L. chagasi</i> <i>L. donovani</i> <i>L. Infantum</i>	Amérique du sud, Afrique, sud du bassin méditerranéen.

Tableau I.1 : des différentes espèces de leishmania.

3-1-2 -Les réservoirs du parasite selon le type de leishmaniose clinique dans le monde :

Forme Cliniques	espèces	Distri b- ution	Vecteur(s)	Réservoir(s)
Kala -azar (LV)	<i>L. donovani</i>	Inde Asie du sud-est, Chin, Népal ; Afrique de l'Est	Phlebotomus argentipes	Homme, chien , rongeurs

Forme Clinique	espèces	Distribution	Vecteur(s)	Réservoir(s)
LC du Vieux Monde	<i>L. tropica mineure</i>	Littoral Méditerranéen occidental ; Afrique de l'Est ; Asie du Sud-ouest jusqu'à l'Inde.	<i>P. sergenti</i>	Rongeurs
	<i>L. tropica major</i>	Asie centrale et du Sud-ouest ; Afrique du Nord, de l'Est et du Sud ; moyen orient.	<i>P. papatasi</i> , <i>P. perfilieri</i> , <i>P. caucasicus</i>	Rongeurs
LC diffuse (Vieux Monde)	<i>L. aethiopica</i>	Ethiopie, Kenya	<i>P. longipes</i>	Procaviacapensis, Rongeurs ?

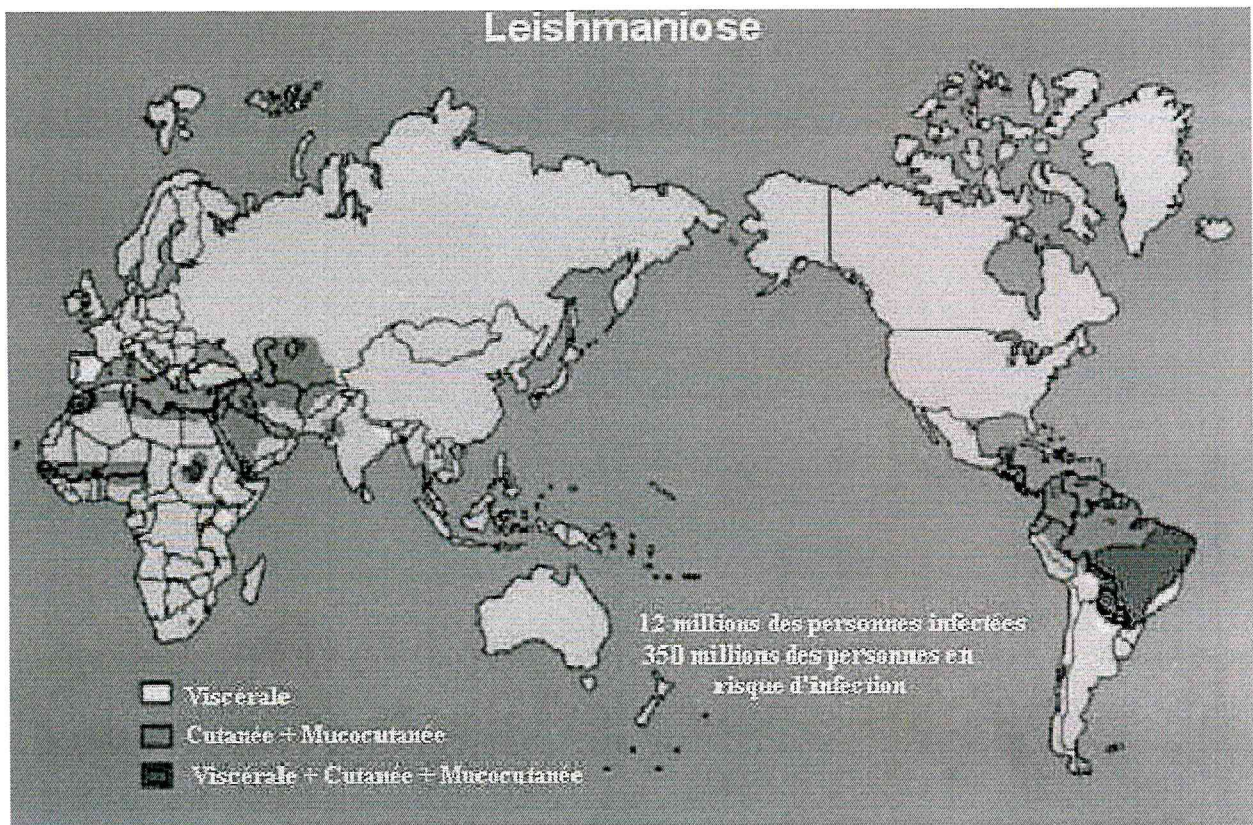
Tableau I. 2 : Leishmania spp . Responsables de leishmaniose humaine d'après Krauss, Weber et al.2003 dans le monde.

3-1-3- Leishmania .spp. responsables de leishmaniose humaine en Amérique du sud.

Formes cliniques	Espèces	distribution	Vecteur(s)	Réservoir(s)
espandia	<i>L. brasilliansis</i> <i>brasilliansis</i>	Brasile ; est de Landes : Pérou, Bolivie, Chili, équateur, Colombie, Venezuela, Paraguay	Lutzomyia spp	Rongeurs, chiens (0-1%) infectés tatous

Leishmaniose panaméenne	<i>L. panamensis</i>	Panama, colombie	Lutzomyia spp	Rats des bois kinkajous, olingos, paresseux, singes
Plan bois	<i>L. brasilliansis</i> <i>guyanensis</i>	Guyane français, Surinam, Venezuela, Nord Du Brésil	Lutzomyia spp	Rats sauvages
Uta	<i>L. peruviana</i>	Pérou, bolivie, équateur	Lutzomyia olmeca	Chiens (50%)
Ulcères chicleros	<i>L. mexicana mexicana</i>	Mexique Honduras, Guatemala	Lutzomyia	Rongeurs arboricoles
LC diffuse (nouveau monde)	<i>L. mexicana</i> <i>L. venezuelensis</i> <i>L. amazonensis</i>	Nord-ouest du brésil, République dominicaine, Venezuela et bassin amazonien	Lutzomyia spp	Rongeurs sauvages, chat
Leishmaniose panaméenne	<i>L. panamensis</i>	Panama, colombie	Lutzomyia spp	Rats des bois kinkajous, olingos, paresseux, singes

Tableau I. 3 : leishmania .spp.responsables de leishmaniose humaine en Amérique de sud d'après (krauss, Weber et Al ,2003).



Carte 1: Régions endémiques des cas de leishmaniose cutanée, muco-cutanée et viscérale.

3-2-En Algérie: Il existe deux entités nosoépidémiologiques distinctes. La leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ) due à *L. major* et la leishmaniose cutanée du Nord (LCN) due à *L. infantum* variant enzymatique (Bachi, 2001). La LCZ ou « clou de Biskra » qui sévit à l'état endémo-épidémique à l'étage bioclimatique aride et semi aride. Les foyers anciennement connus étant Biskra à l'Est et Abadla à l'Ouest. Cette forme cutanée connaît une véritable extension vers les hauts plateaux avec une survenue d'épidémie, en 1982 à M'sila (Belazzoug, 1982) suivie d'une autre en 1985 à Ksar chellal (Tiaret) (Belazzoug, 1986). Cependant, d'autres foyers sont apparus, notamment, ceux d'El Oued, Ghardaïa, Bechar et Laghouat (Sud) et Batna, Médéa, Tiaret Borj Bou Ariridj (Nord). La LCN, décrite sous le nom de « clou de Mila » par Sergent et Gueidon (1923), sévit à l'état endémique le long du littoral et du Tell Algérien et sa répartition géographique se confond avec celle de la leishmaniose viscérale. Elle est signalée dans des régions qui, jusque là étaient indemnes (Harrat et Al., 1995) : Oran, Tlemcen (Ouest), Annaba, Sétif, Collo (Est). Les foyers de Tizi Ouzou, Bouira, Béjaïa, Constantine, Jijel, Mila et Ténès étant responsables du plus grand nombre de cas signalés (Harrat, IXème Journée Nationale de Parasitologie, Mai 2005).

4 -Espèces affectées : La propagation des cas de leishmaniose est basée sur deux formes éco-épidémiologiques. Dans la première forme ou forme zoonotique, les mammifères sauvages ou

domestiques (surtout le chien) interviennent en tant que réservoirs naturels, où l'être humain joue le rôle d'hôte facultatif lorsqu'il s'expose accidentellement au cycle de transmission. Ensuite, la deuxième forme ou forme anthroponotique est caractérisée par la présence d'un seul réservoir qui est aussi source d'infection : l'homme [Dedet, 1999; Desjeux, 2001, 2004; Ouellette et al., 2003] (figure 1) plusieurs autres mammifères sont infectés mais n'expriment jamais la maladie comme les bovins, les ovins et même caprins (Bourdoiseau, 2000).

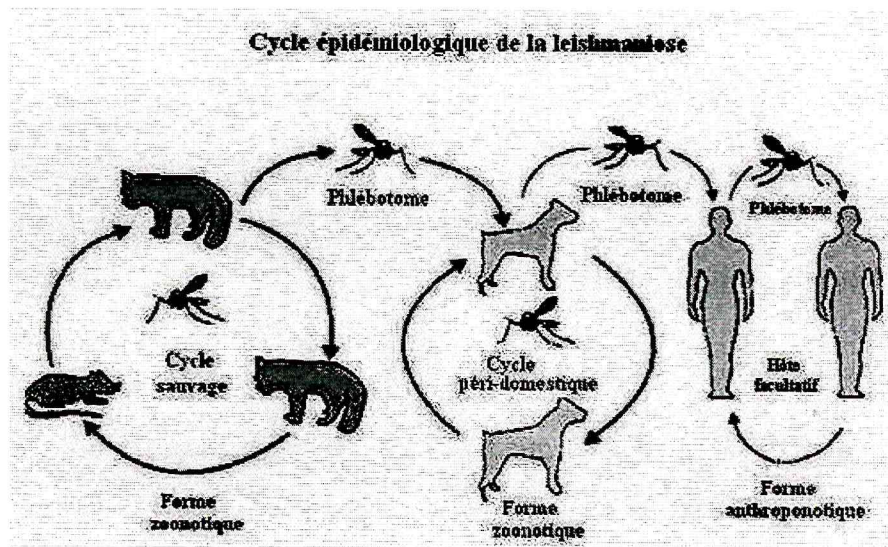


Figure I. 1. : Cycle épidémiologique de la leishmaniose [Unanleon].

5-Mode de transmission :

5-1) Transmission vectorielle : Que ce soit chez l'homme ou le chien, la transmission des leishmanies se fait par la piqûre infectante de phlébotomes. Aucun autre arthropode n'a, dans les conditions naturelles, été impliqué dans la transmission (Bourdoiseau et Franc, 2008) mais on a montré que les puces pouvaient héberger des leishmanies.

5-2) Transmission non vectorielle :

5-2-1) Transmission vénérienne : Une étude réalisée par Diniz et coll. a montré la présence d'ADN leishmanien, par l'utilisation d'une PCR, dans la semence de chiens leishmaniens (sérologie positive). De l'ADN leishmanien a été détecté dans 8 échantillons de semence sur les 22 étudiés (Diniz et coll., 2005). Une étude très récente portant cependant sur *Leishmania chagasi* vient appuyer ces résultats : Silva et coll. ont fait copuler 12 chiennes saines avec des chiens infectés naturellement par *Leishmania chagasi*. L'analyse PCR de la semence des chiens est positive mais la sécrétion des leishmanies y est intermittente. Au final, trois chiennes sont devenues séropositives et six d'entre elles positives à l'analyse PCR effectuée sur divers organes (résultats 165 jours après la période de copulation) (Silva et coll., 2009). *Leishmania infantum* possède donc un tropisme pour le système génital mâle.

Leishmania chagasi peut avoir une transmission vénérienne qui n'a aucun lien avec le cycle vectoriel. On peut donc imaginer que *Leishmania infantum*, très proche de *Leishmania chagasi*, pourrait être transmis par la voie vénérienne même si aucune publication ne le démontre. Le retrait des chiens mâles leishmaniens de la reproduction est donc recommandé.

5-2-2) Transmission par contact direct : Les leishmanies ne résistent pas dans le milieu extérieur, c'est-à-dire dans de la lymphe qui sourd à la surface de la peau, ce qui fait que la transmission directe, si elle est possible, est très rare .

5-2-3) Transmission par transfusion : Owens et coll. montrent tout de même qu'une transmission par transfusion de sang de chiens (Foxhounds) infectés de leishmaniose à des chiens sains est possible. 25 chiens sur 25 recevant du sang de donneurs sérologiquement négatifs sont restés négatifs, alors que 3 des 7 chiens initialement sains recevant du sang de donneurs sérologiquement positifs se sont révélés atteints de leishmaniose. Bien que l'échantillon de cette étude soit petit, il existe bel et bien un risque de transmission de *Leishmania infantum* par transfusion sanguine. Une étude expérimentale plus récente montrant la transmission par transfusion sanguine de chiens contaminés asymptomatiques à des hamsters vient confirmer ce risque.

5-2-4) Transmission verticale :

Une autre forme de transmission non vectorielle est la transmission verticale. Le fœtus s'infecte durant la gestation ou à la naissance. En 2005, une étude (Rosypal et coll. 2005) a montré qu'une transmission transplacentaire de *Leishmania infantum* était possible chez des chiens de race Beagle infectés expérimentalement. Puis, Gibson-Corley et coll. (2008) ont montré que deux chiots Fox Hound d'une même portée ont été infectés par leur mère devenue séropositive durant la gestation. Il s'agit du premier rapport d'infection naturelle par *Leishmania infantum* possiblement relié à une transmission verticale en Amérique du Nord.

Chapitre II :
Morphologie et
biologie du parasite

Chapitre II : Morphologie et biologie du parasite

1-Taxonomie :

La leishmaniose c'est la maladie due aux protozoaires appartenant au genre *Leishmania* (Ross, 1903). La place de ce genre dans la classification de Levine et al., 1980 est la suivante :

Règne : protiste Haeckel, 1866

Sous-règne : Protozoa (Goldfuss, 1817 emend siebolde, 1848)

Embranchement : Sarcostigophora Diesing, 1866

Classe : Zoomastigophorea Calkins, 1909

Ordre : Kinetoplastida (Honigberg, 1963 Emand. Vickerman, 1976)

Sous-Ordre : Trypanosomatina (Kent, 1880)

Famille : Trypanosomatidae (Doflein, 1901)

Genre : *Leishmania* (Ross, 1903)

Une nouvelle classification est élaborée par Adl et al., (2005) en se basant sur l'étude de l'ultrastructure de Levine et al., (1980) ainsi que des études moléculaires phylogénétiques.

Ordre : Euglenozoa Cavalier-Smith, 1981, emend. Simpson, 1997.

Sous-ordre : Kinetoplastea Honigberg, 1963.

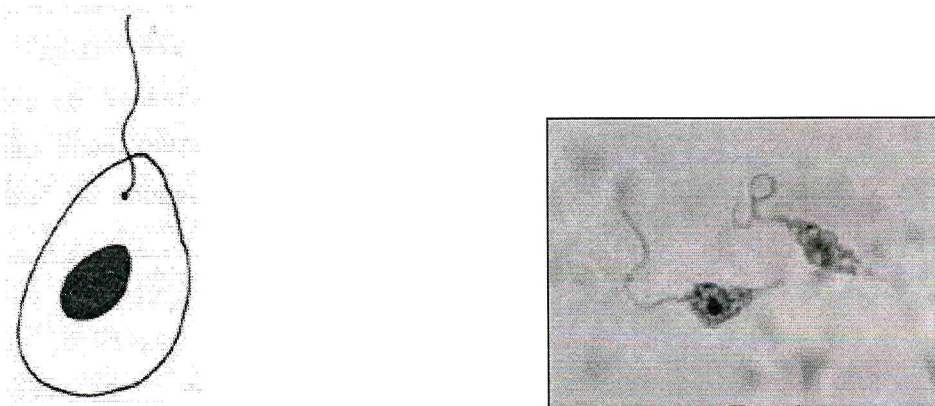
Famille: Metakinetoplastina Vickerman in Moreira, Lopez-Garcia, and Vickerman, 2004 Le genre *Leishmania* est subdivisé en deux sous-genres, *Leishmania* et *Viannia*, selon que le parasite se développe dans la partie centrale ou postérieure de l'intestin du vecteur, respectivement. Le genre *Leishmania* est composé de plusieurs espèces qui, bien qu'elles soient toutes de morphologie similaire, sont à l'origine de manifestations cliniques allant d'affectations cutanées qui se résorbent d'elles-mêmes à des infections viscérales fatales en passant par des exacerbations inflammatoires causant de graves défigurations. On regroupe habituellement les espèces de *Leishmania* liées à leurs isoenzymes.

2-Morphologie :

Les leishmanies se rencontrent sous deux formes (Bourdoiseau, 2000) :

En culture et chez le vecteur, la leishmanie se présente sous forme promastigote (figure n°2) : fusiforme, allongée, elle mesure 15 à 20 µm de longueur et est munie d'un flagelle développé avec une portion libre importante. La membrane ondulante est absente et un kinétosome est en position postéro-nucléaire.

Figure II.2 : Forme promastigote schématisée (à gauche) (Euzéby, 1986) et en photo (à droite) (Photo laboratoire de parasitologie - ENVL).



En lésion, chez le sujet parasité, la leishmanie apparaît sous une forme dépourvue de flagelle : c'est la forme amastigote (figures n°3 et n°4). Cette forme est arrondie ou ovoïde, de 3-4 μm de diamètre, avec un noyau volumineux, un kinétosome punctiforme. Le flagelle strictement intracytoplasmique est appelé rhizoplaste. Elle est intracellulaire chez les sujets parasités, elle est présente dans les vacuoles parasitophores, au sein des cellules du système des phagocytes mononuclés (macrophages, histiocytes, cellules de Küppfer et monocytes). Ce parasite est donc largement dispersé dans l'organisme de l'hôte et est retrouvé dans la peau, les nœuds lymphatiques, les cellules souches de la moelle osseuse et divers organes tels que le foie et la rate mais très peu dans le sang.

Figure II.3 : Forme amastigote schématisée (Euzéby, 1986)

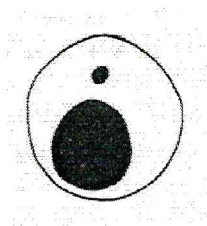
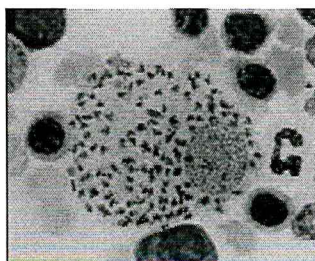


Figure II.4 : Nombreuses formes amastigotes dans un macrophage



Ces leishmanies sont colorables par la technique de May-Grünwald et Giemsa. On met alors en évidence un cytoplasme violacé, un noyau et un kinétoplaste rouge sombre. Au microscope optique, elle apparaît comme un cercle rouge associé à un petit point de même couleur, le tout entouré d'un halo bleuâtre peu développé qui est le cytoplasme.

3-Cycle de développement :

Le cycle évolutif (figure n°5) est de type dixène et fait intervenir : un hôte mammifère parasité (le chien dans le cas présent) hébergeant des formes amastigotes dans les macrophages de la lymphe dermique, un hôte arthropode vecteur hébergeant les formes promastigotes dans son tube digestif: psychodidé appartenant au genre *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde, *Lutzomyia* pour le Nouveau Monde (Bourdoiseau, 2000).

Il débute par le repas sanguin du phlébotome femelle sur un vertébré leishmanien. L'insecte ingère par telmophagie un mélange de sang et de lymphe où se trouvent les vacuoles parasitophores (forme amastigote) dans les macrophages.

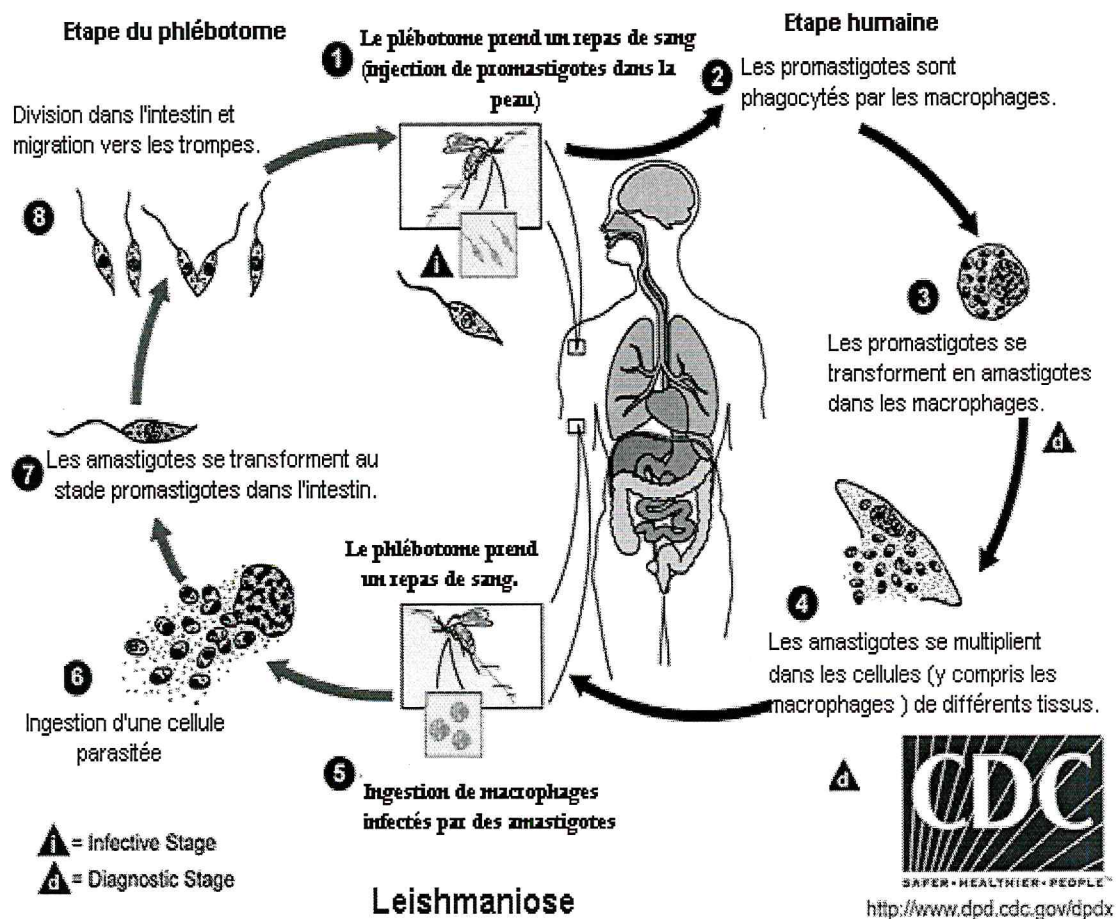


Figure II. 5 : Cycle évolutif de *Leishmania infantum* (modifié d'après (site Nature Review microbiology))

4-Morphologie et biologie de phlébotome :

4-1-Morphologie :

Le phlébotome (figures n°6) est un insecte de petite taille, environ 2 à 4 mm, très velu, lancéolé, bossu et de couleur jaunâtre. Ses ailes sont aussi très velues dressées en forme de V au repos (Bourdoiseau, 2000). Sa faible dimension, sa pâleur et son vol silencieux fait qu'il est rarement remarqué (Marty et coll., 2009).

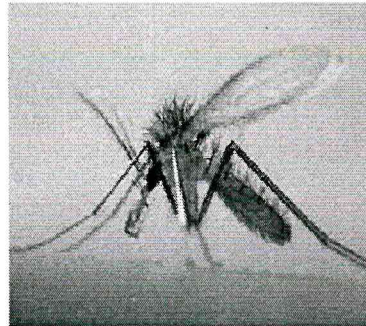


Figure. II. 6 : Photo de Phlébotome (<http://lesraidsforum.chez-alice.fr/ete/leishmaniose.htm>)

4-2) Biologie :

α) Habitat :

Les phlébotomes ont une répartition géographique très vaste et sont présents en France jusqu'à la vallée de la Loire et remontent occasionnellement un peu plus au Nord en fonction de la température.

Cependant, chaque espèce de phlébotome a une répartition plutôt localisée. Ces localisations, qui conditionnent l'épidémiologie des leishmanioses, sont donc importantes à connaître. Dans les zones d'endémie françaises, les vecteurs sont nombreux dans les zones peu ventées et abritées, où les variations de température sont faibles et le degré d'hygrométrie élevé. La végétation joue aussi un rôle important, l'étage de la chênaie mixte étant riche en phlébotomes (Bourdoiseau, 2000).

Les larves de phlébotomes sont détriticoles et affectionnent particulièrement les crottes de lapin. On a donc tendance à les trouver dans les bois, les terriers, ou les clapiers.

β) Activité :

Leur activité est plutôt crépusculaire et estivale, la survie hivernale étant assurée par les stades larvaires en diapause. Elle repose sur la recherche du sang. Les déplacements nécessaires pourraient atteindre 1 km dans des conditions idéales (Bourdoiseau, 2000).

c) Nutrition :

Lors de la piqure, les pièces buccales forment un lac hémolympatique (mélange de sang et de lymphes) à partir duquel l'insecte se nourrit (Euzéby, 1986).

Les phlébotomes mâles et femelles se nourrissent de sucs végétaux et on trouve dans leur jabot un liquide sucré. Les sources directes de parasites sont représentées par les phlébotomes femelles infestés. Le phlébotome femelle est alors un vecteur biologique. Il est infestant au terme d'un temps de latence de 15 jours environ à 15°C, et le reste toute sa vie.

Les femelles prennent un repas de sang car il est nécessaire à la reproduction (les mâles, privés de mandibule, ne peuvent pas percer la peau). La nutrition est alors l'hématophagie de type telmophagerepas se déroule pendant quelques minutes et est facilement interrompue. Plusieurs piqûres sont nécessaires sur le même chien en divers endroits, préférentiellement les zones dépourvues de poils, pour qu'il y ait inoculation de leishmanies (Bourdoiseau, 2000). Normalement, les femelles ne prennent qu'un repas durant toute l'ovogenèse, mais en milieu sec elles en prennent plusieurs pour pallier à la perte d'eau qu'elles subissent par évaporation (Euzéby, 1986).

Chez tous les hôtes, ce sont les régions dépourvues de poils qui sont exposées aux piqûres (museau et face interne des oreilles chez le chien). Les phlébotomes du Nouveau Monde piquent plus de 100 fois par heure, ceux de l'Ancien Monde sont moins actifs : 10 fois par heure (Euzéby, 1986).

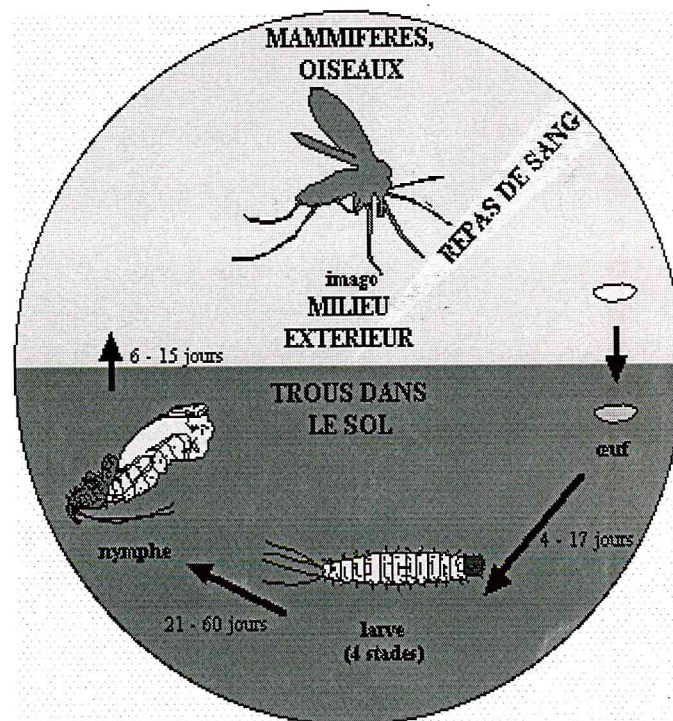


Figure II.7 : Cycle évolutif de vie des phlébotomes.



Chapitre III :
Manifestation de
leishmaniose chez
le chien

Chapitre III: manifestation de leishmaniose chez le chien

1) Clinique :

1-A) Incubation :

L'incubation est très longue, de l'ordre de plusieurs mois à plusieurs années. On comprend ainsi la difficulté pour le praticien de relier un évènement (par exemple un voyage en zone d'endémie) à la survenue de la maladie. L'évolution est lente, et est fréquemment fatale.

1-B) Symptômes et lésions :

La clinique associe les différents symptômes décrits par la suite, sachant que toutes les associations sont possibles.

Localisation	Symptômes et lésions
Etat général	Abattement, prostration, anorexie. Amaigrissement. Hyperthermie irrégulière, fugace et modérée (39° à 39,5°).
Peau et Phanères	Alopécie Chancre d'inoculation, inconstant et fugace. Hyperkératose, Parakératose. Onychogryphose. Ulcères cutanéomuqueux. Granulomes, nodules multiples non adhérents.
Système des Phagocytes Mononuclées	Adénomégalie indolore, symétrique Splénomégalie, modérée et inconstante. Envahissement de la moelle osseuse.
Œil	Uvéite antérieure non granulomateuse, associée à de la photophobie. Conjonctivite et leishmaniomes. Kératite banale ou stromale.
Appareil urinaire	Insuffisance rénale (glomérulonéphrite).
Système sanguin	Hyperprotéïnémie avec hypoalbuminémie et hypergammaglobulinémie. Anémie normochrome, leucocytose puis leucopénie, monocytose.
Squelette	Ostéolyse et ostéoprolifération des diaphyses. Sclérose. Polyarthrite, synovite.
Muscles	Amyotrophie. Granulomes.

Localisation	Symptômes et lésions
Système nerveux	Dégénération neuronale, amyloïdose de l'encéphale et du cervelet. Rupture de la barrière hémato-méningée. Pas de symptôme associé aux lésions.
Appareil respiratoire	Rhinite, pneumonie. Inflammation des muqueuses.
Appareil digestif	Entérite. Colite chronique. Ulcères et granulomes.

Tableau III.1 : Symptômes observés lors de la leishmaniose.

1-2) Symptômes généraux :

On observe fréquemment :

- Les symptômes intéressant plus particulièrement les muscles temporaux, et pouvant aller un amaigrissement jusqu'à la cachexie.
- Un abattement, qui peut aller en fin d'évolution jusqu'à la prostration.



Figure III-1 : Chien leishmanien cachectique .

On peut également observer :

- Une hyperthermie, mais celle-ci est transitoire et modérée (39 à 39,5°C).
- Une anémie, pouvant être arégénérative (due à l'envahissement de la moelle osseuse par les leishmanies) et étant à l'origine de l'abattement.

1-3) Lésions cutané muqueuses :

On peut observer :

- Une dépilation pouvant aller jusqu'à l'alopecie, au niveau des faces latérales de la tête et du tronc.
- Une hypopigmentation au niveau de la truffe.
- Un chancre d'inoculation, inconstant et fugace, siégeant au niveau de la face ou sur la face interne des pavillons auriculaires.

- Des modifications de l'épiderme : hyperkératose (au niveau du chanfrein, de la truffe et des coussinets plantaires), parakératose à l'origine du furfur leishmanien (squames de grande taille, sur la totalité ou une partie du corps de l'animal).

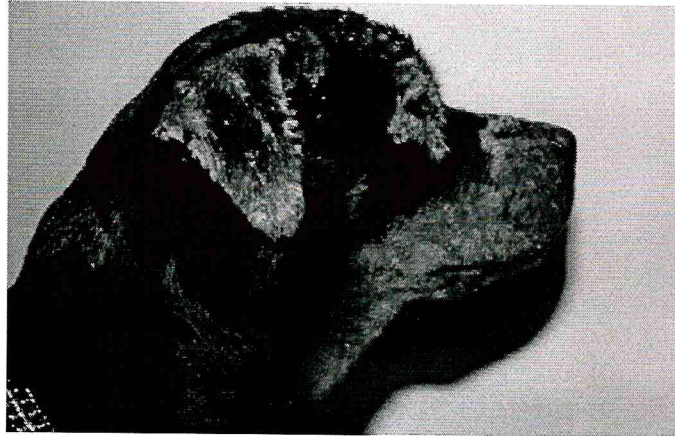


Figure III-2: Squamosis et dépilations chez un chien leishmanien (Photo : Didier Pin)

- Une onychogryphose (hypertrophie irrégulière des griffes).
- Des ulcères Cutanés, situés sur tout le corps mais apparaissant préférentiellement en regard des articulations et autres points de pression, des régions interdigitales et de la truffe ; non douloureux et prurigineux mais qui cicatrisent mal.

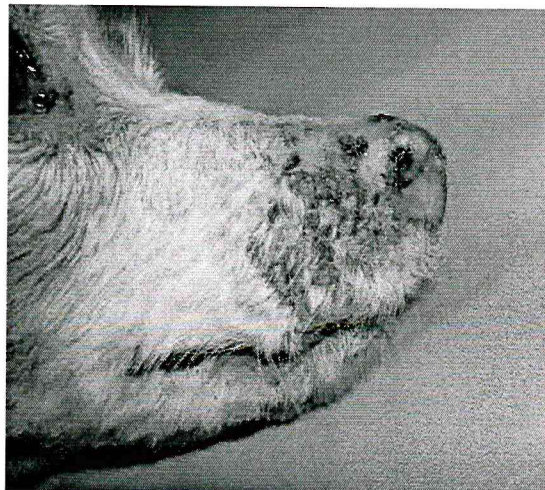


Figure III- 3 : Ulcération profonde de la truffe d'un chien leishmanien (Photo : Unité de Dermatologie - ENVL)

- Des ulcères muqueux, qui saignent facilement et sont à l'origine entre autres d'épistaxis, d'hémorragies digestives.
- Des granulomes multiples cutanés ou sous-cutanés, dont la taille peut augmenter rapidement de manière importante (de quelques millimètres à plusieurs centimètres), non adhérents, généralement indolores et non prurigineux. Ces nodules sont rarement observés, et ce type de lésion semble

- tout intéresser particulièrement les chiens de race Boxer, Teckel à poils durs ou encore Bullmastiff

1-4) Lésions intéressant le système des phagocytes mononucléés :

On peut observer :

- Une adénomégalie souvent multiple, intéressant essentiellement les nœuds lymphatiques superficiels, qui sont indolores et non adhérents au plan profond.
- Une splénomégalie modérée.
- Un envahissement de la moelle osseuse par des parasites.

1-5) Lésions oculaires :

Les symptômes oculaires pouvant être observés sont :

- Une uvéite souvent antérieure et non granulomateuse, liée à de la photophobie, et pouvant dans le plus grave des cas se compliquer en glaucome.
- Une conjonctivite bilatérale, avec une hyperhémie, pouvant être mucopurulente, parfois un chémosis ou des granulomes localisés au bord libre des paupières (leishmaniomes).
- Une kératite superficielle, stromale ou endothéliale mais rarement isolée, s'associant souvent à une uvéite (kérato-uvéite).

1-6) Symptômes intéressant l'appareil urinaire :

Les symptômes concernant l'appareil urinaire sont :

- Une polyuro-polydipsie.
- Une insuffisance rénale causée par une glomérulonéphrite quasiment constante.

1-7) Symptômes digestifs :

Les symptômes digestifs observés peuvent être :

- Une entérite diarrhéique plus ou moins hémorragique (en fonction du nombre et de la localisation des ulcères digestifs).
- Une colite chronique.

1-8) Lésions ostéoarticulaires

On peut observer :

- Une polyarthrite souvent bilatérale, à l'origine d'une boiterie. Les atteintes osseuses et articulaires peuvent être de grande importance (ostéolyse pouvant aller jusqu'à la disparition des surfaces articulaires).
- Une synovite ainsi qu'un œdème des articulations.

1-9) Modifications sanguines :

1-9.A) Modifications humorales :

On observe une hyperprotéïnémie liée à une hypergammaglobulinémie et une hypoalbuminémie.

1-9.B) Modifications cellulaires :

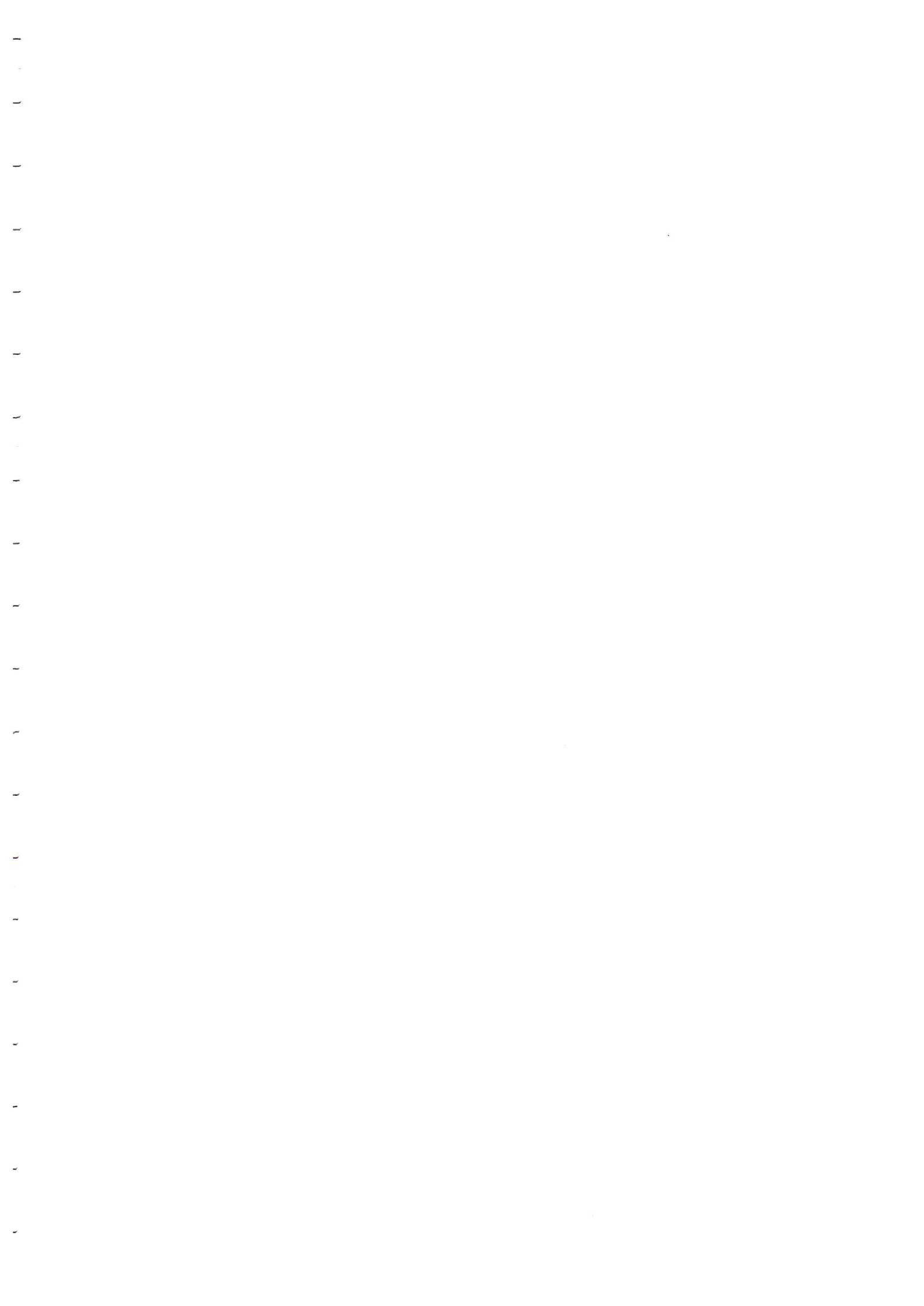
On peut observer :

- Une anémie normochrome, initialement régénérative puis devenant leishmanies. Celle-ci peut être aggravée par les différentes hémorragies et la thrombocytopénie.
- Une thrombocytopénie.
- Une leucocytose puis une leucopénie (liée à l’envahissement de la moelle osseuse).
- Une monocytose.

A noter : Certains des symptômes décrits précédemment sont à relier avec la présence en grande quantité d’immuns complexes dans l’organisme (l’uvéite, la glomérulonéphrite, les arthropathies).

1-10) Lésions atypiques :

On peut ainsi noter des cas d’atteinte de la sphère génitale, des cas de méningite.



CHAPITRE VI :
Traitement contre les
leishmanioses et
prophylaxie

Chapitre IV : Manifestations cliniques de la maladie chez l'homme

1-Introduction :

Le parasite du genre *Leishmania* est, selon les espèces, responsable de différentes pathologies et représente une cause importante de morbidité et mortalité en médecine humaine et vétérinaire [Ouellette et al., 2003]. Les manifestations symptomatiques peuvent être classées en quatre groupes [Desjeux, 1996, 2004].

2-Leishmaniose cutanée (LC) : cette manifestation clinique était autrefois appelée bouton d'Orient, elle se caractérise par la formation d'une petite papule prurigineuse rouge sombre qui apparaît au site de piqûre. Puis, elle s'ulcère, s'infiltré en profondeur et se recouvre d'une mince croûte évoluant très lentement sous forme sèche ou forme humide. Le tout se résorbe généralement après quelques mois voire un an, en laissant, malheureusement, de profondes cicatrices non pigmentées. Dans le cas de *L. mexicana*, les lésions guérissent spontanément sauf lors d'une infection au niveau du pavillon de l'oreille qui peut durer plusieurs années (certaines datent de 40 ans) connu comme « ulcéra del chiclero » [Dedet, 1999; Desjeux, 1996; Roberts et al., 2000].



Lésion de pavillon de l'oreille : Lésion ulcérate visage

Figure IV : 1- Lésions ulcérate de la leishmaniose viscérale.

3-Leishmaniose cutanéomuqueuse ou mucocutanée (LCM) : connue sous le nom d'espundia, il s'agit d'une zoonose où les manifestations cliniques, de façon générale, se présentent en deux temps : d'une part, l'apparition d'ulcères cutanés initiaux, similaires à ceux de la leishmaniose cutanée, qui finissent par se résorber spontanément entre six mois et un an. D'autre part, une deuxième infection peut s'installer avant la guérison de la première ou apparaître plusieurs années plus tard. Elle provoque des lésions pouvant conduire à une destruction étendue et mutilante des muqueuses du nez, de la

bouche et de la gorge. Ces lésions nécrosées peuvent entraîner des infections bactériennes et le tout peut engendrer une grande difformité due à la perte des lèvres, nez, palais et pharynx. La mort du patient peut également survenir à cause d'infections secondaires ou de problèmes de respiration (Figure IV – 2) [Desjeux, 1996; Roberts *et Al.*, 2000].



Figure IV -2: Espundia : Lésions mucocutanées

4-Leishmaniose cutanée diffuse (LCD) : Elle est caractérisée par la dissémination des lésions nodulaires ou en plaque qui ressemblent fortement à des formes lèproïdes, souvent présentes au niveau du visage ou des membres. Ces lésions ne guérissent pas de façon spontanée et sont plus fréquentes chez des individus ayant un système immunitaire défectueux (figure : IV -3) .



Figure IV -3 : Leishmaniose cutanée

5-Leishmaniose viscérale (LV) : également appelée kala-azar, un mot indien signifiant fièvre noire. Représente la forme la plus grave de la maladie, avec une mortalité d'environ 100% en l'absence de traitement. Les parasites ne restent pas au site de piqûre, ils migrent vers les organes lymphoïdes (le foie, la rate et la moelle osseuse), via les systèmes sanguin et lymphatique. Elle se caractérise par des

poussées de fièvre irrégulières, une perte de poids, une hépato-splénomégalie, une lymphoadénopathie et une anémie. La mort survient chez les patients non-traités de 6 mois à quelques années suivant l'infection (Figure IV -4) (Roberts *et al.*,2000).

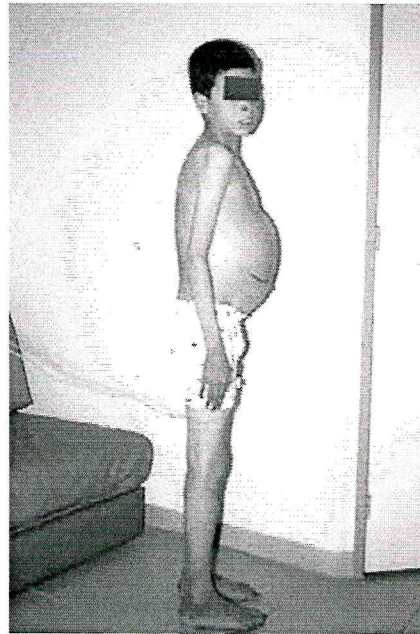


Figure IV -4 : Enfant atteint de leishmaniose viscérale



**Chapitre IV :
Manifestations
cliniques de la maladie
chez l'Homme**

Chapitre V :
Diagnostic de
leishmaniose

Chapitre V : Diagnostic de leishmaniose

1-Diagnostic clinique :

Le diagnostic peut être établi à partir des éléments épidémiologiques, ainsi que des symptômes observés. Il reste toutefois compromis par la durée d'incubation, ainsi que par le caractère protéiforme de la maladie.

1-1) Eléments épidémiologiques :

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.

1-2) Symptômes :

En matière de leishmaniose, toute combinaison de symptômes est possible : un unique symptôme peut amener à suspecter la maladie, comme toute combinaison de symptômes généraux et spécifiques des différents appareils cités ci-dessus.

2- Diagnostic expérimental :

2-1) Mise en évidence directe des parasites :

2-1-1) Observation directe de leishmanies en microscopie :

L'observation du parasite permettra toujours un diagnostic de certitude, et ce quel que soit le type de prélèvement. Dans le cas contraire aucune conclusion ne peut être apportée. 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... Il faudra ensuite fixer les lames à l'alcool et les colorer de façon classique (RAL, Diff-Quik ou May-Grünwald-Giemsa). C'est un acte réalisable et interprétable rapidement chez le praticien, au sein même de la clinique vétérinaire, mais il manque de sensibilité (60%).

2-1-2) PCR (Polymérase Chain Reaction) :

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). En effet, de très nombreux prélèvements de peau issus de chiens asymptomatiques sont positifs car il contiennent de l'ADN leishmanien, amené par le phlébotome au cours de son repas, sans pour autant que le parasite ne soit vivant et le chien infecté. Cette technique, nécessitant un recours au laboratoire ne peut être retenue comme unique outil diagnostique.

2-1-3) Culture de leishmanies :

La culture du parasite se réalise en milieu NNN (Nicolle-Novy-Mc Neal) et nécessite plusieurs semaines d'incubation, on procède à cette technique en laboratoire de recherches.

3) Mise en évidence indirecte de la présence de parasites :

3-1) Méthodes non spécifiques :

3-1-1) Examens hématologiques :

On peut réaliser :

- Une Numération-Formule révélant 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).

3-1-2) 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 gamma 3 alpha 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.

3-2) Méthodes spécifiques :

Ces méthodes sont basées sur diverses techniques immunologiques qui mettent en évidence les anticorps anti leishmaniens circulants (réponse immunitaire humorale à l'infection).

3-2-1) IFI (Immunofluorescences Indirecte) :

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. Les antigènes utilisés consistent en une suspension de promastigotes déposée en plots sur une lame, auxquels on ajoute du sérum d'animal suspect à différentes dilutions. Les lames sont ensuite traitées par un composé fluorescent se fixant sur les immunoglobulines canines. La sensibilité (de l'ordre de 95%) ainsi que la spécificité sont les meilleures des tests utilisables. Ce test est la première réaction à se positiver en cas de contamination, ainsi qu'en cas de rechute.

3-2-2) 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). Cependant, une grande technicité est nécessaire pour réaliser ce test, il faut donc en confier la responsabilité à un laboratoire compétent.

3-1-3) Western Blot :

C'est une méthode qualitative très spécifique et très sensible qui détecte les immunoglobulines spécifiques d'antigènes de *Leishmania infantum* préalablement séparées des autres par électrophorèse. Grâce à sa très forte sensibilité, ce test permet de dépister les porteurs asymptomatiques, et de différencier les chiens malades vivant en zone endémique des chiens asymptomatiques vivant en zone d'endémie ou non. On utilise pour statuer sur le résultat des témoins négatifs (sérum de chien appartenant à une zone non enzootique et n'ayant jamais voyagé dans le Sud-Est de la France) ainsi que des témoins positifs (sérum de chien appartenant à une zone enzootique et ayant déclaré une leishmaniose).

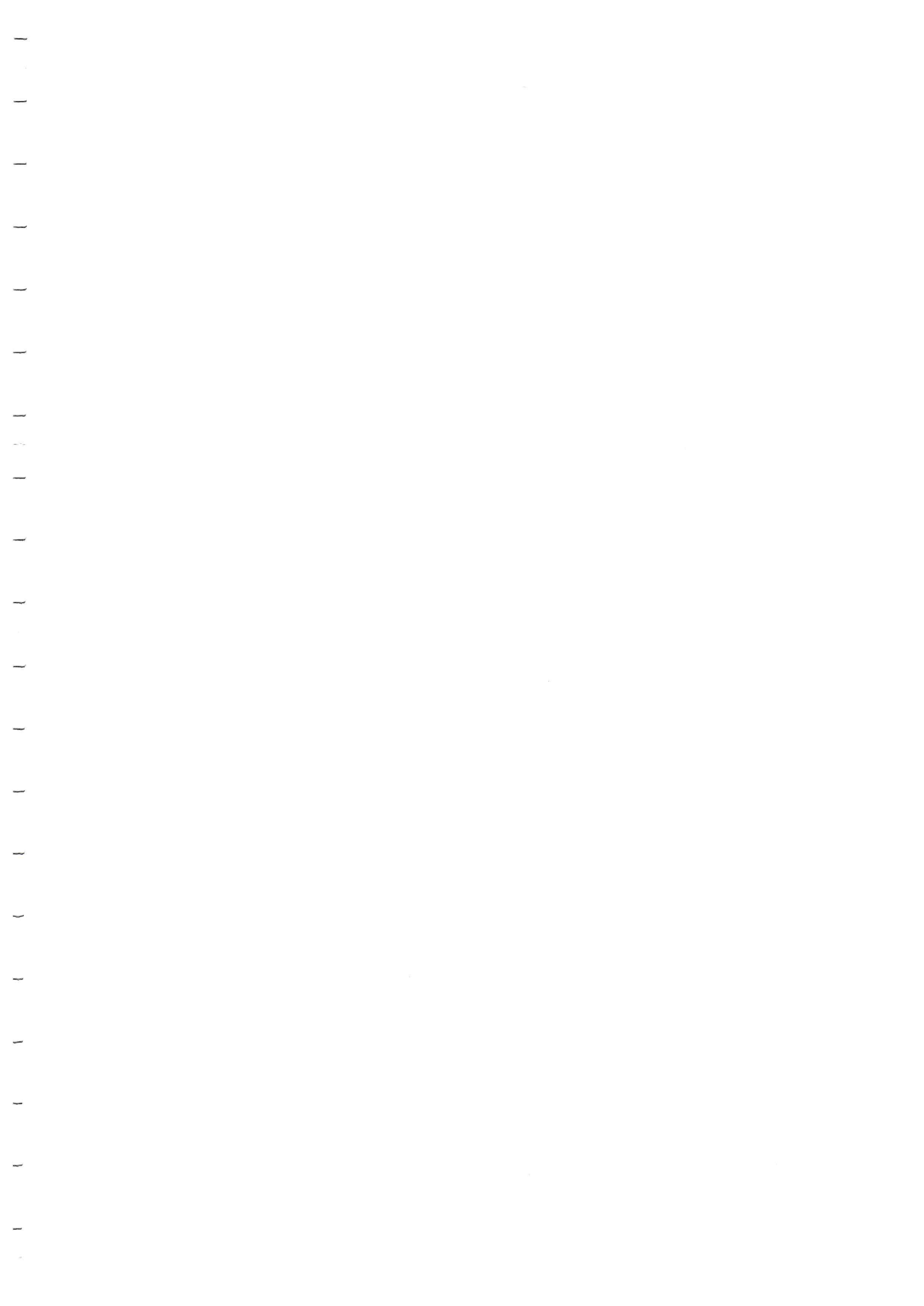
3-1-4) Electrosynérèse :

Cette méthode qualitative consiste en la réaction des antigènes solubles de promastigote avec les immunoglobulines du sérum canin, puis en la migration en 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 mais la lourdeur de cette technique en limite son usage à quelques laboratoires.

3-2-5) Tests rapides :

Ces tests sont réalisables par le praticien sans matériel particulier, dans un laps de temps relativement court et pour un faible coût. 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. Le test sera choisi en fonction de la zone où le praticien se situe (à savoir zone endémique ou non), ainsi qu'en fonction de ses habitudes.



Chapitre V I: Traitements contre les leishmanioses et prophylaxie

1-Traitements contre les leishmanioses :

L'antimoine trivalent fut la première molécule utilisée mais elle a été vite abandonnée à cause de sa toxicité. Depuis 1940, les médicaments de première ligne les plus utilisés sont des antimoines pentavalents, le N-méthyl glucamine (**Glucantime®**) avec une teneur d'antimoine de 8.5% (85 mg/ml) et le stibogluconate de sodium (**Pentostam®**) dont la teneur en antimoine est de 10% (100 mg/ml). Ces produits ont une action inhibitrice sur la synthèse de l'ADN, sur l'oxydation glycolytique et sur celle des acides gras, de plus ils ne sont actifs in vivo qu'après conversion en antimoine trivalent. Ces traitements ont plusieurs désavantages, d'une part, de l'hyperthermie, tachycardie et des hémorragies. Les autres surviennent en fin de cure et le patient doit être hospitalisé car l'administration intraveineuse ou intramusculaire est échelonnée entre 20 à 28 jours. D'autre part, ces médicaments montrent plusieurs effets secondaires qui peuvent être regroupées en deux catégories : des signes de stibio-intolérance et/ou des signes de stibio-intoxication. Les premiers se manifestent dès les premières injections et sont de type anaphylactique comme des douleurs musculaires, des éruptions cutanées, des vomissements, se traduisent par des signes généraux, des troubles cardiaques, hépatiques, pancréatique, rénaux et hématologiques. De plus, le problème majeur est la résistance qui commence à émerger chez les parasites. En effet, dans la province du Bihar en Inde, où la leishmaniose viscérale est endémique, 65% des nouveaux cas sont dus à des souches résistantes. Sur le continent américain, certaines souches responsables de la leishmaniose cutanée et mucocutanée montrent également des résistances à ces médicaments.

Dans les cas où ces médicaments ne sont pas efficaces, les traitements de deuxième intention sont **l'Amphotéricine B** et la **pentamidine**. L'Amphotericine B est un antibiotique, un polyénique, puissant antifongique utilisé dans le traitement des mycoses systémiques, et qui inhibe l'ergostérol utilisée surtout dans le cas de la leishmaniose viscérale.

Ce médicament est très efficace avec un taux de guérison de 97% et aucune résistance n'a encore été rapportée. L'administration s'effectue par perfusion intraveineuse. Malheureusement elle montre des effets toxiques rénaux et hématologiques non négligeables. Pour diminuer cette toxicité, certaines formulations lipidiques d'Amphotéricine B ont été élaborées, comme par exemple des liposomes, des dispersions colloïdales ou des complexes lipidiques. Les liposomes (**AmBisome®**) sont les plus efficaces (une dose de 15 mg/kg permet un taux de guérison de 95% sur des patients atteints de LV, et les moins toxiques mais les coûts extrêmement élevés de l'ensemble de ces produits ne permettent pas leur usage dans les pays en voie de développement.

La **pentamidine**, est une diamine aromatique synthétisée qui inhibe la synthèse de l'ADN parasite par blocage de la thymidine synthétase et par fixation sur l'ARN de transfert. L'administration se fait par perfusion lente, et les effets toxiques dépendants de la dose, apparaissent au cours du traitement atteignant le rein, le pancréas ou les lignées sanguines . La pentamidine à des doses faibles de 4mg/kg n'a montré qu'un taux de guérison modéré de 74%. Afin d'atténuer ses effets toxiques, la pentamidine a été testée en alternance avec **l'allupurinol** (2mg/kg de pentamidine pendant 30 jours en combinaison avec l'allupurinol à 15 mg/kg/jours), le taux de guérison obtenu fut bien plus important, de l'ordre de 90% .

Récemment, de nouveaux produits montrent des résultats très intéressants. Tout d'abord la **Miltéfosine**, un hexadécylphosphocholine, dont on ne connaît pas avec exactitude le mode d'action mais qui est supposé agir sur la biosynthèse de la phosphatidylcholine, les signaux de transduction et la homostase du calcium. Cette molécule qui est un agent antinéoplasique vient d'être approuvée en Inde. Son grand avantage, par rapport aux autres produits, est qu'elle est administrée oralement à une dose de 2,5 mg/kg/jours pendant 28 jours avec 98% de succès, de plus elle montre des effets secondaires négligeables . Après des essais cliniques en Phase IV, le gouvernement indien a décidé de l'utiliser comme traitement de première ligne depuis 2002 pour traiter surtout la leishmaniose viscérale .La miltéfosine a été utilisée en Colombie, avec un taux de guérison de 94% Cette même molécule a fait l'objet d'une étude en Bolivie avec un taux de guérison de 71% sur des patients atteints de LV .

La Paromomycine, quant à elle, est un antibiotique aminoglycosidique qui inhibe les fonctions de la mitochondrie ainsi que celles des ribosomes, elle est administrée par voie parentérale dans des régions où la résistance aux antimonies est très forte. De plus, des études sur l'efficacité des combinaisons entre la paromomycine et des antimonies, ont été effectuées en Inde avec 94% de réussite (la dose testée était de 18 mg paromomycine/kg/jour et 20 mg antimoine/kg/jour pendant une période de 21 jours) . Des formulations conditionnées sous forme de crème ont été testées (15% de Paromomycin et 0,5 % de gentamicine) en Colombie sur des patients ayant des lésions cutanées avec un taux de succès de 64% .

D'autre part, la **Sitamaquine** ou dérivé 8-aminoquinoline a été développée par Glaxo Smithkline et le Walter Reed Army Institute of Research pendant la deuxième guerre mondiale. Ce composé est un analogue de la primaquine qui est administré oralement. Des essais cliniques en Phase II ont été complétés. Une première étude réalisée au Kenya a montré une diminution encourageante de la parasitémie (dose entre 0,75 – 1 mg/kg/jours pendant 28 jours). Ces résultats ont été confirmés par une autre étude en Phase II montrant une efficacité de 83 % sur 95 patients atteints de LV au Kenya.

Ces études ont démontré des effets secondaires au niveau rénal à des doses entre 2,5 mg/kg/jour et 3,0 mg/kg/jour . Résultats aussi confirmés par une autre étude réalisée sur des patients atteints de LV en Inde, avec 87% de succès. Par contre des essais cliniques effectués au Brésil n'ont montré aucune efficacité et de plus des effets néphrologiques ont été confirmés à doses entre 2,5 mg/kg/jour à 3 mg/kg/jour.

L'imiquimod, une imidazoquinoline qui induit la production d'oxyde nitrique, est utilisée dans les formulations des crèmes pour les verrues génitales. Comme une concentration trop élevée de NO est toxique pour les parasites, des études sur l'administration orale de ce médicament ont montré de taux de guérison de 60% à une dose de 5mg/kg (test in vivo sur des souris parasitées avec de *L. donovani*). Ce médicament a été testé topiquement en combinaison avec des antimoine montrant un incrément sur le temps de guérison des patients atteints de LC . Ce médicament est actuellement en phase II de tests cliniques.

Finalement, le **Fluconazole**, administré de façon orale également, serait efficace et plutôt bien tolérée contre la leishmaniose cutanée causée par *L. major*.

2-Prophylaxie :

2-1 : Contrôle et prévention :

2-1-1 : Prophylaxie défensive :

2-1-1-A : Chez l'homme :

Il n'existe pour le moment aucun vaccin ni médicament prophylactique, mais la recherche d'un vaccin est active, notamment en Iran, au Venezuela et au Brésil). Il n'existe pas de chimioprophylaxie efficace. Il faut donc utiliser une prophylaxie individuelle pour éviter les piqûres des phlébotomes pendant leur période d'activité nocturne (8H). On utilise des répulsifs tels que le diethyl-m-toluamide et l'hexamethylbetamide, ces deux molécules peuvent également s'employer pour l'imprégnation des moustiquaires fines. Le port de vêtements légers mais longs également Imprégnés est indispensable. Ces mesures de prophylaxie rejoignent celles du paludisme.

2-1-1-B : Chez le chien :

Aucune molécule prophylactique n'a prouvé son efficacité dans le contrôle de l'infestation et aucune molécule thérapeutique n'a la propriété de stériliser parasitologiquement les animaux atteints.

Les meilleures méthodes sont donc de confiner l'animal à l'intérieur une heure avant le coucher du soleil jusqu'à une heure après le lever du jour, d'utiliser des moustiquaires fines pour interdire l'entrée des chenils aux phlébotomes et l'emploi d'insecticides topiques avec un effet knockdown important perméthrine/pyroproxifène (Duowin®) ou Imidaclopride/Permethrine (Advantix®) ou des colliers de Deltaméthrine (Scalibor®) qui protègent l'animal de 90% des piqûres d'insectes pendant 8 mois . La vaccination des chiens contre la LV pourrait être un moyen de prévention majeur. Des essais ont été menés durant les 4 dernières décennies avec plusieurs supports : parasites atténués ou tués, des fractions de parasites, des antigènes recombinants, des bactéries vivantes exprimant des antigènes de *Leishmania*, des vaccins à ADN et l'usage de nombreux adjuvants. Un vaccin est maintenant disponible au Brésil et un vaccin devrait voir le jour sous peu en Europe.

2-1-2 : Prophylaxie offensive :

2-1-2-A : Sur le vecteur :

De même, l'éradication des vecteurs en luttant sur leur milieu de reproduction est illusoire et aurait peu d'effet sur la dissémination de la maladie car ce sont des insectes sédentaires (1km par rapport à leur lieu de naissance) la dissémination est donc assurée par le mouvement des hôtes définitifs (chiens, Hommes). Les phlébotomes vecteurs de la LV sont des insectes d'extérieurs donc les méthodes de protection intérieures (insecticides) n'ont aucun effet. Cependant une désinsectisation intérieure et autour des chenils pourrait avoir un effet limitatif.

2-1-2-B : Sur les espèces réservoirs :

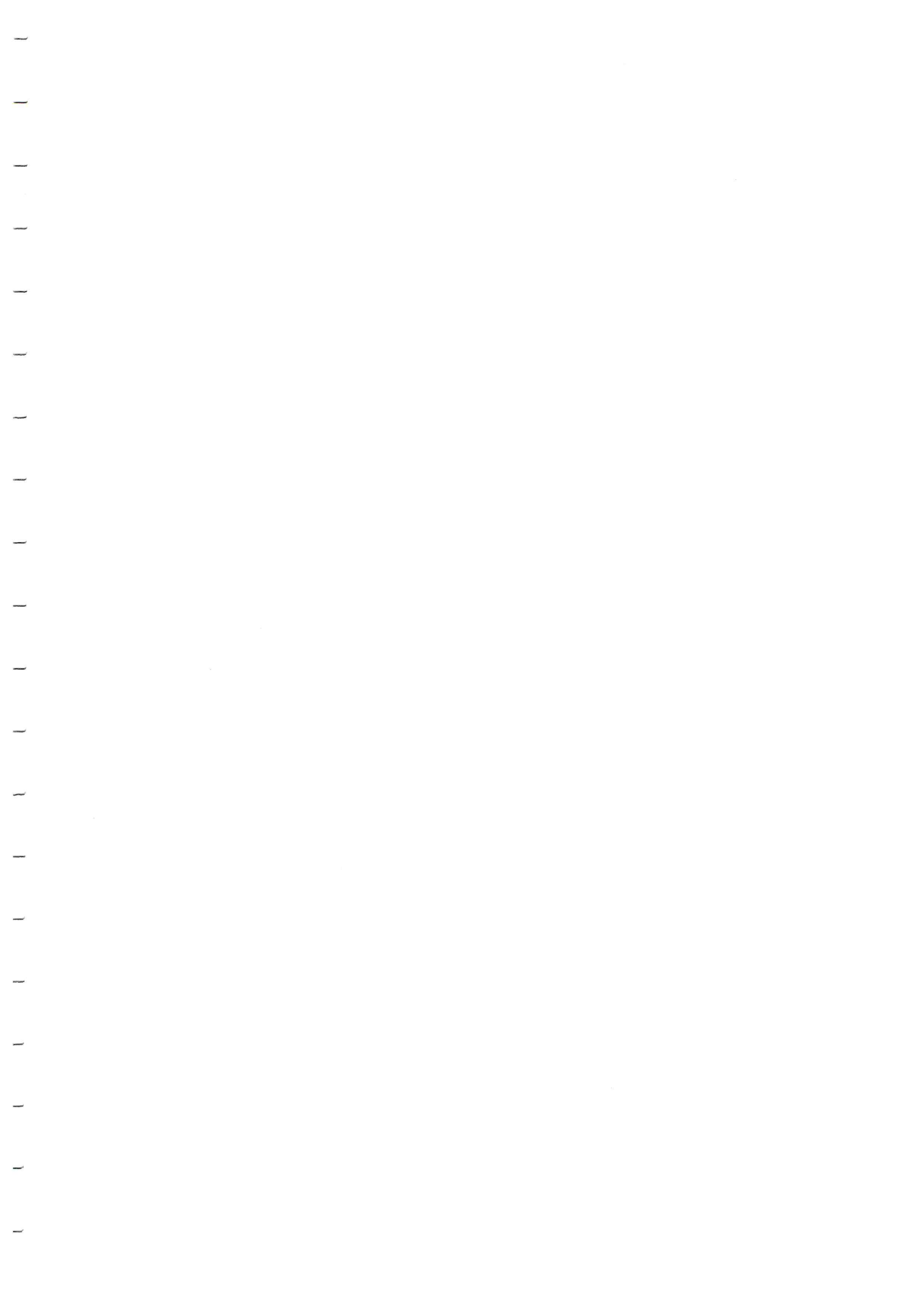
2-1-2-B1 : Les rongeurs :

En ce qui concerne les rongeurs qui sont réservoirs principaux de la LC mais secondaires de la LV, le contrôle des populations via les campagnes de dératisation dans les villes et certaines campagnes est nécessaire mais non suffisante. Il faut également limiter les contacts en fournissant un habitat moins adapté aux rongeurs et en éduquant la population locale.

2-1-2-B2 : Le chien :

Les efforts pour contrôler la leishmaniose canine dans les pays endémiques ne sont pas considérés comme une réussite. Les vétérinaires se sont rencontrés pour établir un protocole de traitement pour la leishmaniose pour le chien que les médecins ne contestent pas : le Glucantime à la dose de

100mg/kg en SC tous les jours pendant 28 jour associé à l'allopurinol à 30mg/kg/j PO à vie. Par contre l'utilisation de molécules à usage hospitalier et la déviation du protocole sont des pratiques à bannir.



Chapitre VII : Partie expérimentale

Chapitre VII: Partie expérimentale :

1) **Objectif** : c'est l'étude épidémiologique de la leishmaniose humaine et la leishmaniose chez le chien à Tizi-Ouzou en se basant sur des données épidémiologique.



Figure VII- 1 : Découpage Administratif de la Wilaya de Tizi-Ouzou.

2) Matériels et méthodes :

Les informations ont été reçues à partir de données épidémiologique des services de la santé humaine et de la santé animale à partir des données statistiques :

- Direction des services agricoles (DSA)
- Direction de santé et de la population (DSP)
- Direction des services vétérinaire (DSV)
- Centre hospitalo- universitaire de Tizi-Ouzou (CHU TO)
- Exploitation d'un questionnaire rempli par les vétérinaires de différentes communes de la wilaya de Tizi-Ouzou.

3) Résultats :

3-1) Situation épidémiologique : L'analyse de la situation des leishmanioses dans la wilaya de Tizi-Ouzou sur la base des déclarations et enquête épidémiologique parvenues au service de prévention générale de la wilaya , montre dans ces dernières évolutions un mode endémique avec une recrudescence printano- estivale .

3-2) Répartition de cas de leishmaniose canine selon les daïra enregistrée dans la wilaya de Tizi- Ouzou (DSV 2000-2010) : Les daïras les plus touchées par les leishmanioses canines : Tizi- Ouzou , Draa Ben kheda, et moyennement touchée Boughnie, Beni Douala et les autres régions comme Antoudert Sidi Naaman Mechtras Tirmethine Souk Elthenine Iflissen Makouda D-E-M Azfoune Adeni Irdjan présentent les nombre des cas les moins fréquents.

Tableaux VI- 1 : Répartition de cas de leishmaniose canine selon les daïra enregistrée dans la wilaya de Tizi- Ouzou (DSV 2000-2010).

Région	Nombre des cas
Tizi Ouzou	4
DBK	4
Boughnie	2
Beni -Douala	2
Antoudert	1
Sidi -Naaman	1
Mechtras	1
Tirmethine	1
Souk- Elthenine	1
Iflissen	1
Makouda	1
D-E-M	1
Azffoune	1
Aideni	1
Irdjan	1

3-3) Etude selon la nature de diagnostic chez le chien (DSA 2000-2010) :

Le diagnostic de laboratoire est une technique très sensible qui permet un dépistage précoce de la maladie en zone endémique par apport au diagnostic clinique.



Figure VII-2 : Etude selon la nature de diagnostic chez le chien (DSA 2000-2010)

3-4) Etude de la symptomatologie : Les vétérinaires ayant répondu au questionnaire ont eu à remplir un tableau recensant les différents symptômes observés lors de leishmaniose. Ils avaient à renseigner une partie portant sur la fréquence de ces signes observés, puis une partie intitulée « Importance dans la suspicion diagnostique ». Cette dernière partie visait à noter la pertinence du signe clinique observé dans l'établissement du diagnostic, pour exemple un signe pathognomonique aurait eu à cette question la réponse la plus élevée, +++.

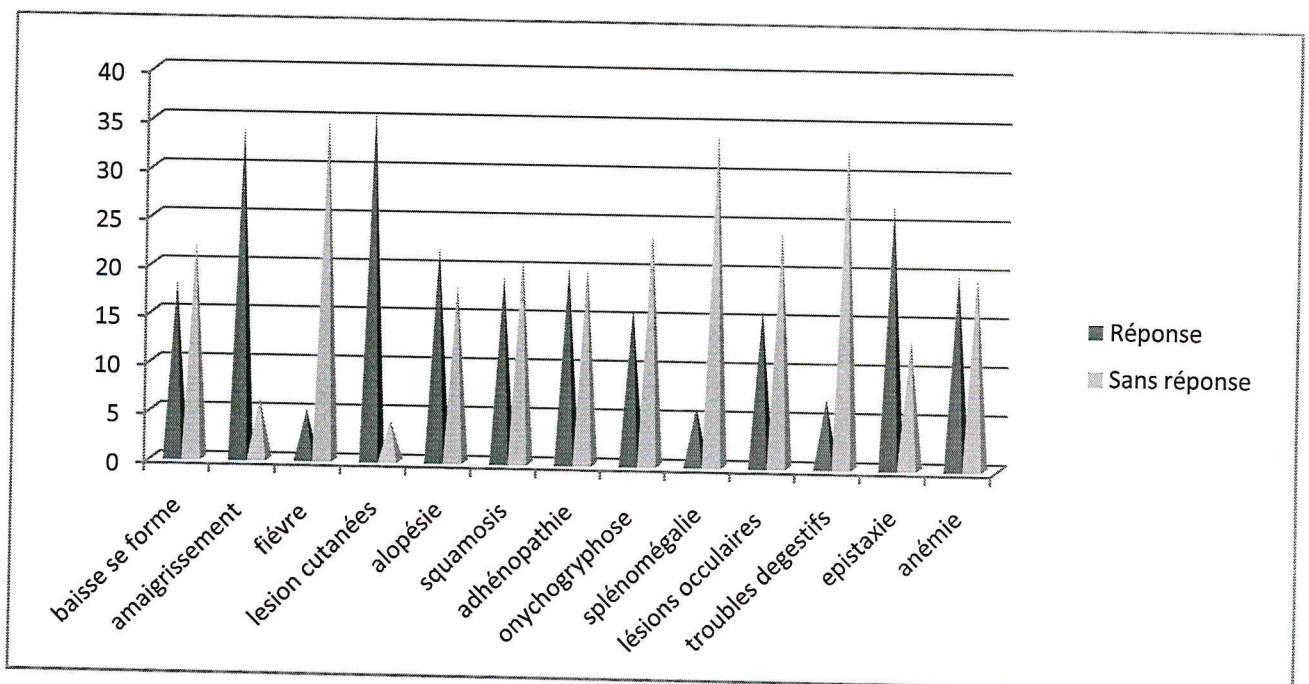


Figure VII .3 : Pertinence de leishmaniose selon les symptômes cliniques observés chez les chiens (2000-2010 DSA).

3-5) Explication de la Pertinence de leishmaniose selon les symptômes cliniques observés chez les chiens (2000-2010 DSA) :

Les symptômes les plus souvent rencontrés par les vétérinaires sont les adénopathies, le squamosis, l'amaigrissement et l'abattement. Viennent ensuite l'alopecie localisée, l'onychogryphose, et les ulcères. Ensuite sont rapportés les troubles rénaux, les troubles oculaires, l'anémie et la splénomégalie. Enfin, l'épistaxis et l'hyperthermie sont les symptômes les plus rarement retrouvés.

3-6) Modélisation de fréquence des symptômes observée :

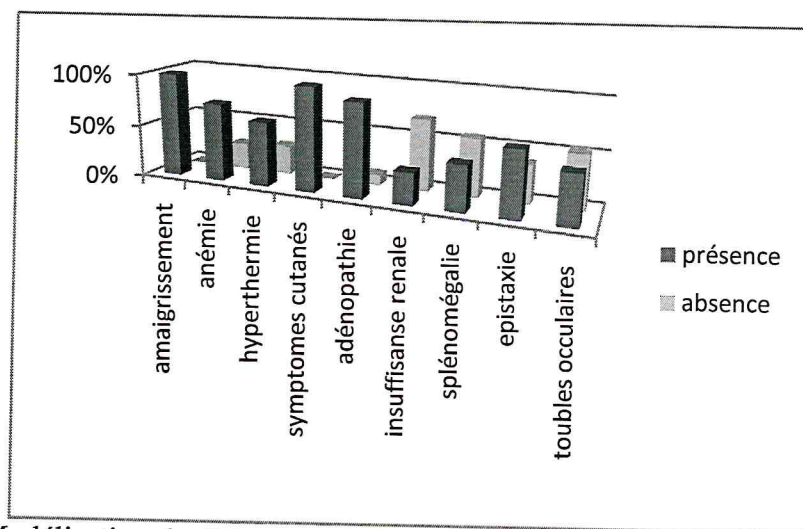


Figure VII-4 : Modélisation de fréquence des symptômes observée.

3-7) Pertinence des symptômes observés dans l'établissement du diagnostic :

Les vétérinaires sondés sont interrogés sur l'« importance dans la suspicion diagnostique », comme nous l'avons souligné précédemment il semble que le mot « pertinence » soit plus adapté au sens réel de la question. L'importance que les vétérinaires accordent aux symptômes observés décroît de la manière suivante : Adénopathies > Squamosis > Onychogryphose > Amaigrissement > Epistaxis > Ulcération > Alopecie localisée > Abattement > Troubles rénaux > Troubles oculaires > Splénomégalie > Anémie > Hyperthermie. Le caractère pertinent accordé à l'hyperthermie est tout particulièrement faible, ce qui s'explique sans doute par le fait que l'hyperthermie est un symptôme général rencontré dans de très nombreuses affections, et de plus est transitoire. La synthèse de la fréquence des symptômes observés et de leur pertinence nous montre que les symptômes principaux sont les adénopathies, le squamosis, et l'amaigrissement, Suivent : l'onychogryphose, l'alopecie localisée et l'ulcération, Tous ces symptômes sont ceux classiquement évoqués en cas de leishmaniose. Certains vétérinaires ont rapporté une amyotrophie localisée à l'origine d'un faciès de vieux chien, des douleurs articulaires (arthrite ou polyarthrite) à l'origine de boiteries, ou encore une diarrhée chronique. Dans notre enquête épidémiologique nous constatons que les symptômes

les plus fréquents lors du diagnostic clinique sont : amaigrissement, lésions cutanées épitaxies, alopecie, baisse de forme, lésions oculaires, anémie onchylogriphose, squamosis, et les symptômes les moins fréquents sont : fièvre, trouble digestif, splénomégalie.

3-8) Méthode diagnostique utilisée (nombre de cas : DSA 2000-2010) :

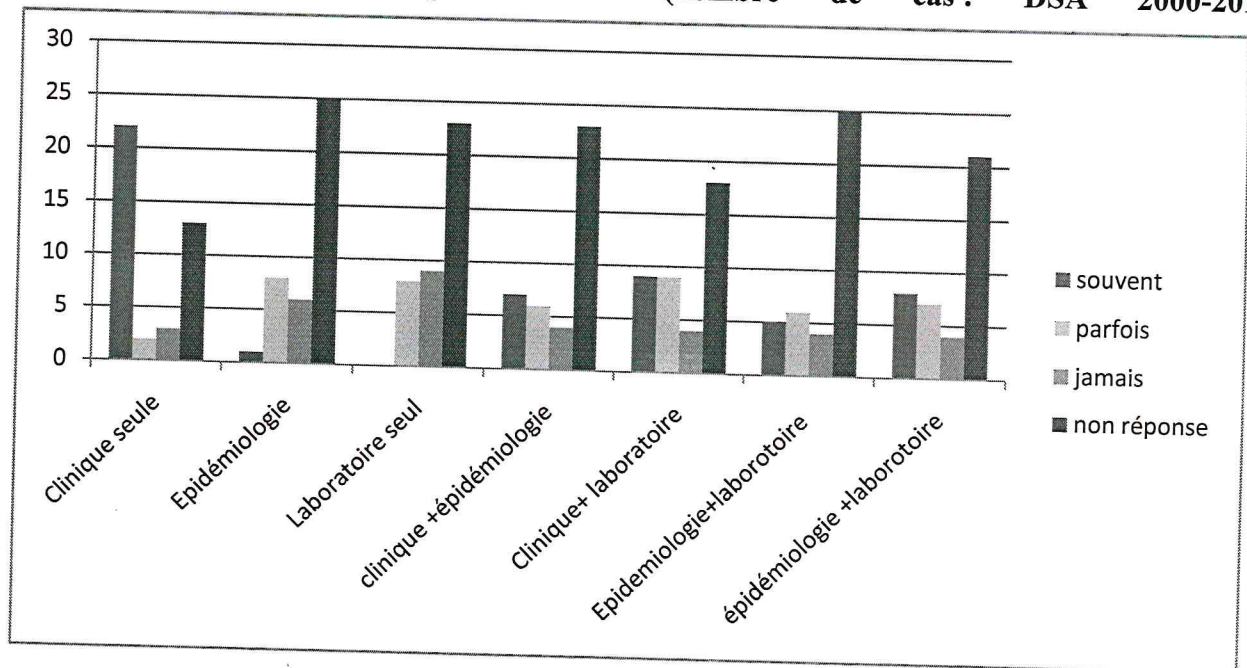


Figure VII.5 : Méthode de diagnostic utilisée (nombre de cas : DSA 2000-2010)

La sérologie est de loin la méthode privilégiée pour le diagnostic de la leishmaniose étudiée soit l'ELISA, l'immunofluorescence indirecte ou les kits de diagnostic rapide. De plus, une majorité des vétérinaires n'a recours qu'aux techniques sérologiques pour confirmer son diagnostic et des vétérinaires les utilisent mais ont aussi recours à d'autres techniques. Les méthodes reposant sur l'observation des parasites dans divers prélèvements (ponction de moelle, de ganglions, de nodules cutanés ou calques cutanées) sont ensuite fréquemment utilisées. Cependant la plupart des vétérinaires utilisant ces méthodes a également répondu qu'elle avait recours à des techniques sérologiques ou une PCR pour confirmer le diagnostic. Il semblerait donc que les cliniques rencontrent de nombreux cas à cause de l'absence d'utilisation de techniques de confirmation que celles rencontrant occasionnellement la maladie. Les cliniques se situant dans des zones où l'incidence est importante doivent adapter au mieux le choix des techniques au cas présenté en consultation : chien présentant des symptômes, le chien sans symptômes mais appartenant à un propriétaire inquiet en fin de saison estivale. De plus d'après ce que nous avons vu dans notre bibliographie pour confirmer un diagnostic sur un chien au tableau clinique évocateur, il est parfois

nécessaire d'utiliser parallèlement plusieurs méthodes, notamment dans les zones où l'incidence de la maladie est importante.

3-9) Répartition des cas de leishmaniose canine selon les wilayas (DSV 2001-2010) :

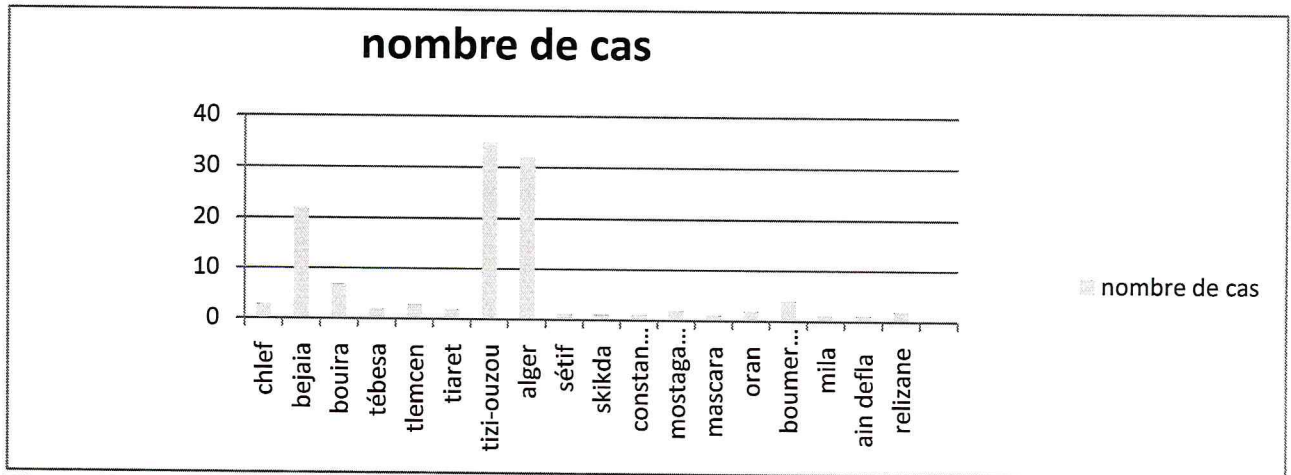


Figure VII- 6 : Répartition des cas de leishmaniose canin selon les wilayas (DSV 2001-2010)

Les wilayas Tizi-Ouzou, Alger, et Bejaia sont les plus touchées par la leishmaniose canine.

3-10) la leishmaniose chez l'homme :

3-10-1) Taux d'incidence de leishmaniose cutanée par 100 000 habitants par secteur sanitaire (1985-2007) :

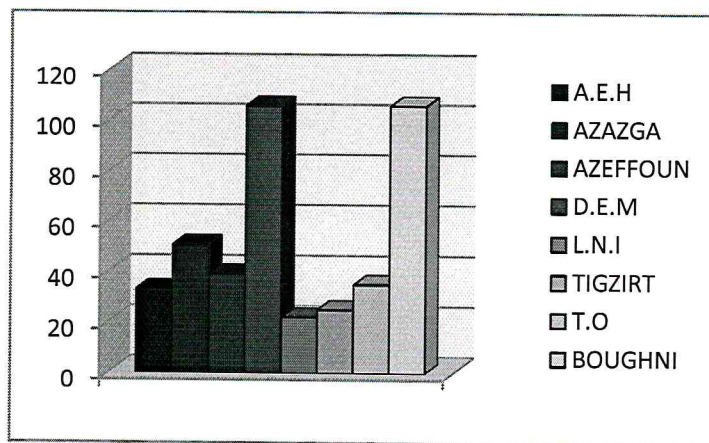


Figure VII- 7 : Taux d'incidence de leishmaniose cutanée par 100 000 habitants par secteur sanitaire (1985-2007).

Le taux d'incidence dans les secteurs sanitaires de Draa El Mizan ,Tigzirt est très élevé en raison de manques des moyens hospitaliers et de certaines contraintes .

3-10-2) Evolution de la leishmaniose viscérale dans la wilaya de Tizi -Ouzou :

Elle évolue sous forme endémique avec des pics de fréquence en Février- Mars –Juin. Vu période d’incubation (intervalle entre la pollution estivale des phlébotomies et l’apparition des cas clinique) est de 2-4 mois , et vu le retard au diagnostic clinique des cas , la période de l’infestation se situerait en été (Août -Septembre).

3-10-3) Contraintes identifiées :

- L’insuffisance de déclarations de la part des médecins de la santé publique, voire son absence de la part des laborantins et praticiens privés.
- L’insuffisance des moyens de diagnostic de laboratoire au niveau de wilaya (sérologie de la leishmaniose).
- Absence des déclarations de la leishmaniose chez les animaux.
- Manque de coordination intersectorielle pour la lutte contre les zoonoses en général et la leishmaniose en particulier.
- Ruptures fréquentes de stock des dérivés de l’antimoine.

3-10-4) Taux d’incidence des leishmanioses enregistrée dans la wilaya de Tizi -Ouzou par 100000 habitants selon la tranche d’âge (de 2000 à 2007, CHU TO) :

On constate dans les années 2001 et 2002 qu’il y a augmentation du taux d’incidence très importante surtout concernant les enfants de 0-4 ans et de 5-9 ans en raison dans un première temps de la situation sécuritaire et des conditions socio –économique qu’a vécues notre pays dan le deuxième temps , de la méconnaissance de la maladie notamment la leishmaniose cutanée par les praticiens d’une part et par la population. Après 2003 il y a renforcement du personnel médical, notamment des pédiatres au niveau des zones touchées par ce fléau, ceci a permis une amélioration du diagnostic clinique des leishmanioses par conséquent leur déclaration. Sans oublier le rôle au cours de ces dernières années du programme de lutte antipaludéenne (au cours de sa phase d’entretien) dans les campagnes de luttés anti vectorielles ont eu un rôle important dans la lutte contre la transmission de leishmaniose en gênant le contact Phlébotome- Homme, mais le taux d’incidence de leishmaniose demeure très élevée au cours de ces dernières années.

Tableaux VII- 3 : Taux d'incidence des leishmanioses enregistrée dans la wilaya de Tizi -Ouzou par 100000 habitant selon la tranche d'âge (de 2000 à 2007 , CHU TO.

Tranche D'âge	Forme De leishmaniose	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
0-4 ans	LC	13.2	16.06	4.18	17.47	16.18	20.23	13.93	4.7
	LV	18.7	17.14	0	8.22	7.07	4.05	0	0
5-9 ans	LC	3.41	1.67	0	2.4	0.79	2.3	3.38	1.11
	LV	0.85	1.67	0	0	0.8	0	0	0
10-14 ans	LC	0.68	1.35	0	1.31	0.64	1.86	2.74	0.9
	LV	1	2	0	0	0	0	0	0
15-19 ans	LC	1.38	0	0	1.27	0.63	0.73	3.6	0
	LV	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24 ans	LC	0	0	0.74	0.73	0.72	0.66	0.65	1.91
	LV	0	0	0	0	0	0	0	0.64
25-29 ans	LC	0	0	0	0.89	0	0.72	0.7	0.69
	LV	0	0	0	0	0	0	0	0.7
30-34 ans	LC	0	0	0	0	0	0.86	0.85	1.67
	LV	0	0	0	0	0	0.86	0	0
35-39 ans	LC	0	0	0	0	0	0	0	0
	LV	0	1	0	0	0	0	0	
40-44 ans	LC	0	0	0	0	0	0	0	0
	LV	0	1.8	0	0	0	0	0	0
45-49 ans	LC	0	0	0	1.9	0	0	1.88	0
	LV	0	0	0	0	0	0	0	0

3-10-5) Répartition de leishmaniose cutanée selon le sexe (2003-2010 DSV)

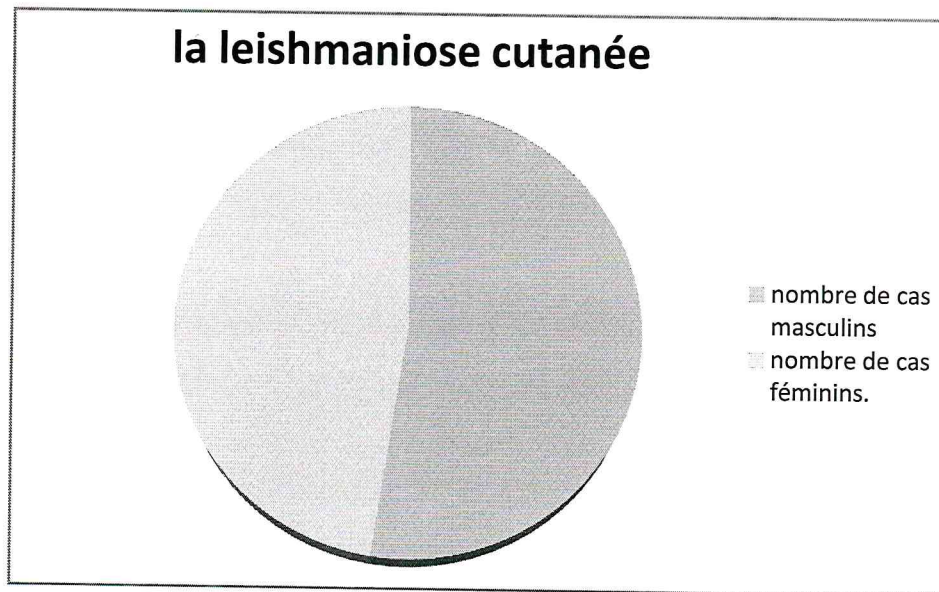


Figure VII-8 : Répartition de leishmaniose cutanée selon le sexe (2003-2010 DSV)

La leishmaniose cutanée est indépendante des deux sexes.

3-10-6) Evaluation de l'incidence de leishmaniose cutanée dans la wilaya de Tizi –Ouzou de 2000 à 2007 selon la tranche d'âge (CHU de Tizi-Ouzou) :

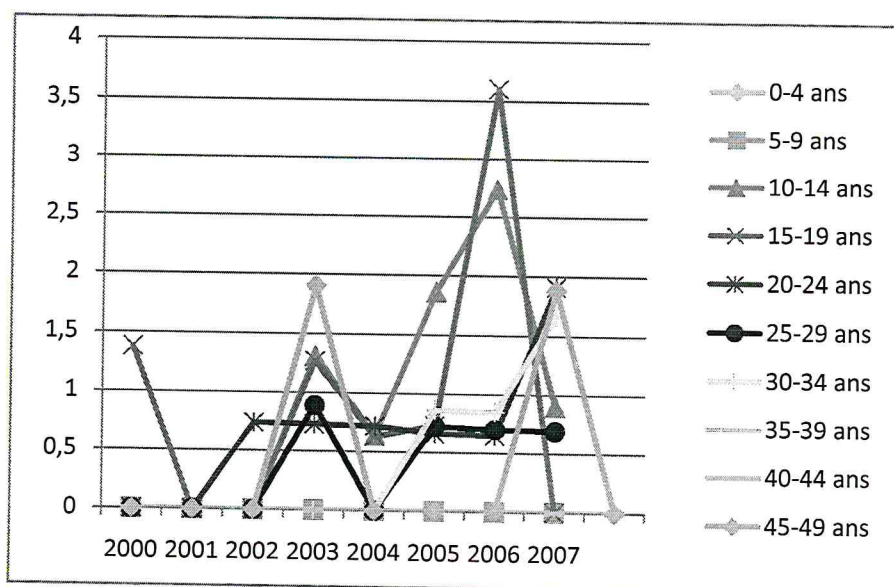


Figure VII-9 : Taux d'incidence des leishmanioses enregistrées dans la wilaya de Tizi -Ouzou par 100000 habitants selon la tranche d'âge de 2000 à 2007.

Le taux d'incidence par 100 mille habitants est très important pour les catégories 10-14 ans et 15-19 ans 20-24 ans parce que cette population compte des étudiants qui sortent souvent et le taux le moins important pour les catégories de 25 jusqu'à 44 ans et la population de 45-49 ans présente la population des travailleurs et puisque la population algérienne est une population de nombre des jeunes très importante. Et le taux d'incidence pour la catégorie 5-9 ans est moins important parce que leur immunité s'est bien développée et bien protégée du fait qu'ils ne sortent pas de la maison.

3-10-7) Nombre cas LC 2000-2007 par tranche d'âge CHU de Tizi-Ouzou :

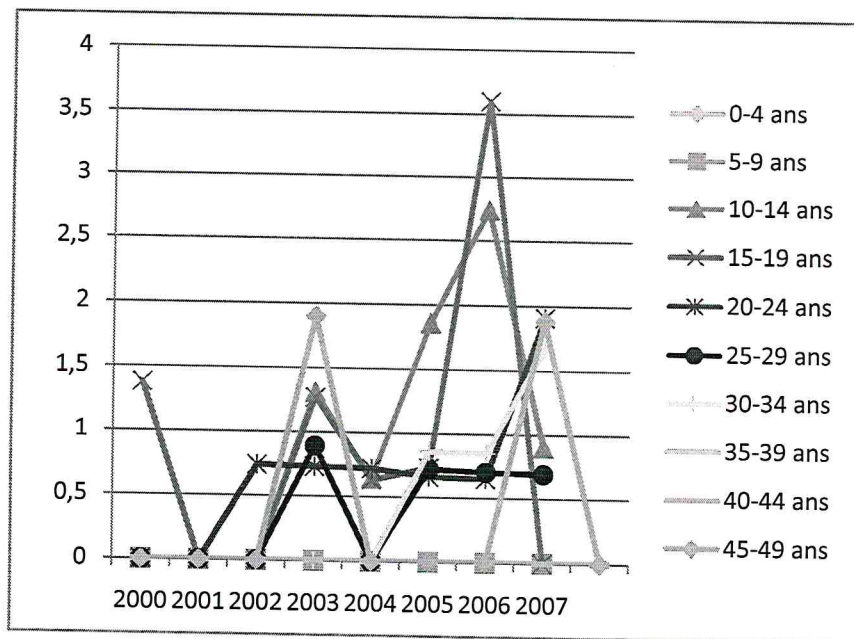


Figure VII-10 : Nombre de cas de LC 2000-2007 par tranche d'âge (CHU de Tizi-Ouzou).

3-10-8) Taux d'incidence par secteurs sanitaires (1985- 2007 CHU T-O) :

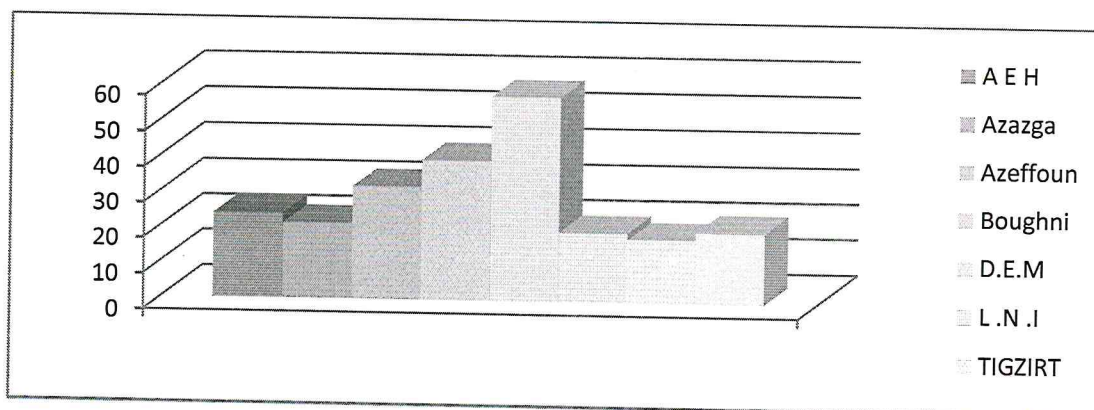


Figure VII-11 : Taux d'incidence par secteurs sanitaire (1985- 2007 CHU T-O)

Les secteurs sanitaires de Tigzirt et Azeffoun et Draa El Mizan présentent les taux les plus élevés d'incidence en raison du manque de moyens hospitaliers.

3-10-9) La pertinence de leishmaniose viscérale selon le sexe : La leishmaniose viscérale indifférenciée entre les deux sexes.

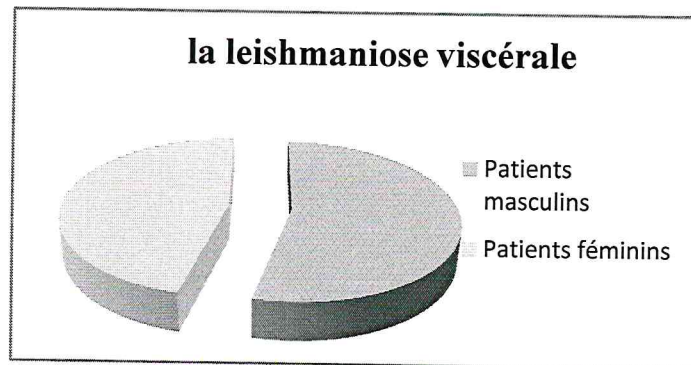


Figure VII-12 : La pertinence de leishmaniose viscérale selon le sexe.

3-10-10) Incidence de la leishmaniose cutanée par 100 mille habitants selon tranche d'âge de (2000-2007) :

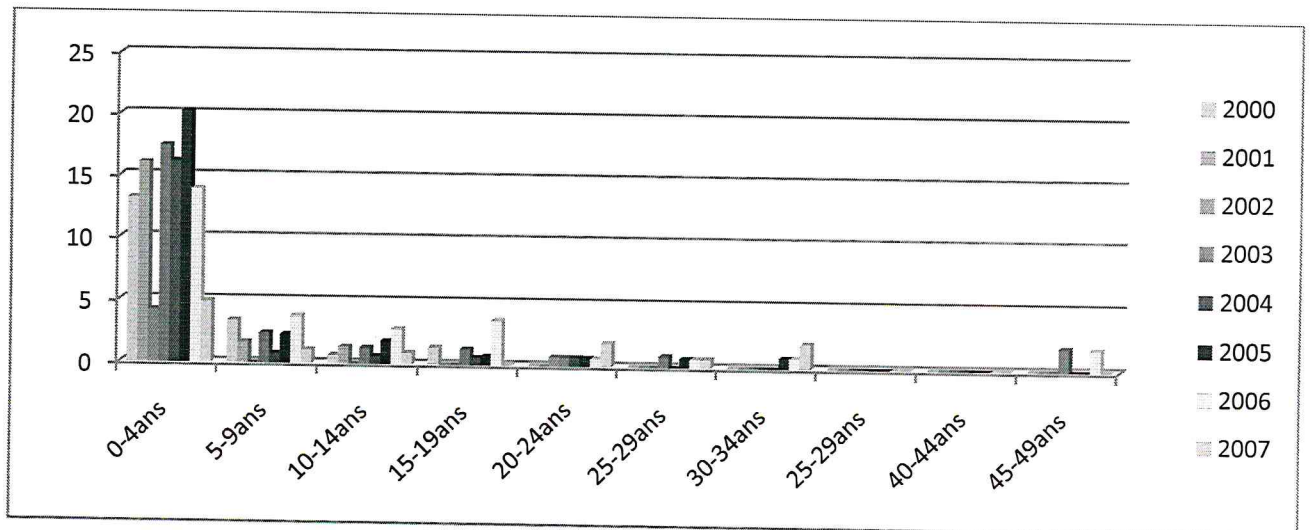


Figure VII-13 : Incidence de la leishmaniose cutanée par 100 mille habitants selon tranche d'âge de (2000-2007).

L'incidence chez les enfants de [0 - 4 années] avec la fréquence de 66% pour la leishmaniose viscérale et 54% pour la leishmaniose cutanée est très importante en raison de l'immunité des enfants qui n'est pas encore bien développée comme chez les adultes, et la peau des enfants très mince et souple rend les enfants plus exposés à la pique de phlébotomes.

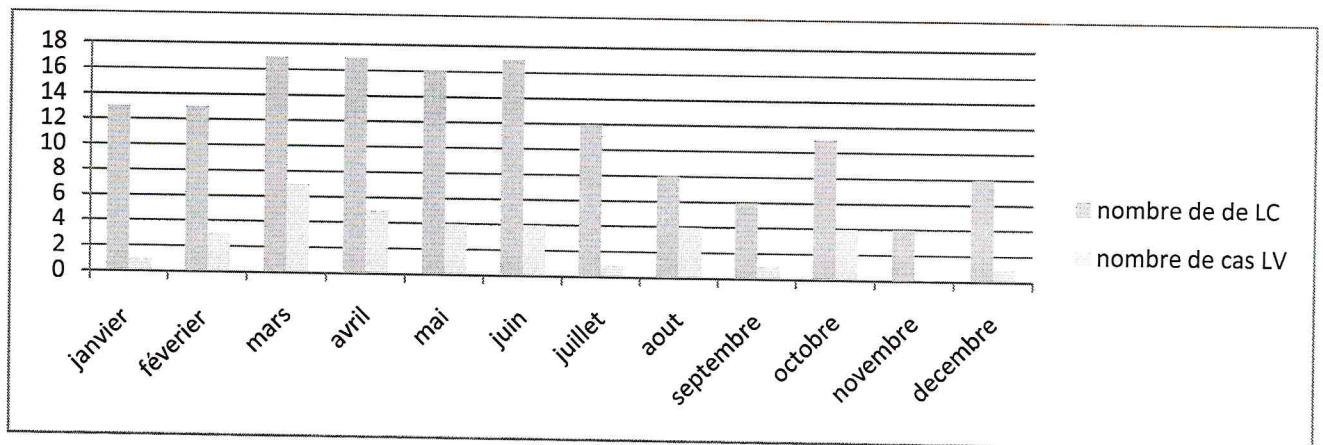
3-10-11): Répartition mensuelle des cas de leishmaniose humaine, (DSP 2010) :

Figure VII-14 : répartition mensuelle des cas de leishmaniose humaine, de 2003 à 2010 (DSP2010).

La leishmaniose cutanée sévit de façon endémique durant l'année avec recrudescence en période printemps-été, avec un pic de fréquence entre Mars et Juin. La leishmaniose viscérale marque un pic de fréquence en Mars et Avril.



DISCUSSION

Discussion

La Leishmaniose à Tizi-Ouzou demeure une zoonose majeure qui sévit de façon endémique. Par ailleurs un écart important est observé au niveau de la prévalence de l'infection entre des zones géographique très proches : la localité de Draa El Mizan, Boughnie, Tizi-Ghenif apparaissent les plus touchées en raison de la présence de nombreux chiens errants, de l'absence d'hygiène et présence de points d'eau usée non desséchés.

Puisque la maladie a des caractéristiques saisonnière, la recrudescence des cas en mai juin et juillet pour la leishmaniose cutanée, qui constitue le mode habituel d'évolution (la contamination se faisant en Février –Mars , et Septembre et Octobre période correspondant aux périodes de populations des phlébotomes et la période d'incubation relativement longue de la maladie expliquerait le mode de l'évolution.

Pour la *kala* Azar, les cas observés en Février –Mars et Mai –Juin pourraient être dus au retard de diagnostic clinique difficile donnant souvent des tableaux trompeurs qui nécessitent plusieurs explorations.

Par ailleurs, les deux types de la maladie sont observés dans la majorité des cas chez les enfants de 0-4 ans, plus particulièrement la catégorie de 0-1 ans. Nous pouvons donc suggérer que les vecteurs de ces maladies (phlébotomes) sont d'une concentration intradomiciliaire ,du fait que les nourrissons de 0-1 ans sont souvent confinés à la maison .Les deux formes de leishmaniose confèrent chacune une immunité spécifique et durable et distincte l'une de l'autre (pas d'immunité croisée). On peut alors les observer dans une même localité, voire même chez le même malade, ce qui expliquerait l'observation des cas des deux pathologies à Draa El-Mizan et Boughnie .

Concernant le diagnostic, les vétérinaires se basent sur le diagnostic clinique (80% des cas). Ainsi, le diagnostic de laboratoire est rare (20% des cas diagnostiqués), il est basé sur les résultats de laboratoire de Draa Ben Kheda (DSA 2010), bien que ce type de diagnostic donne de très bons résultats.

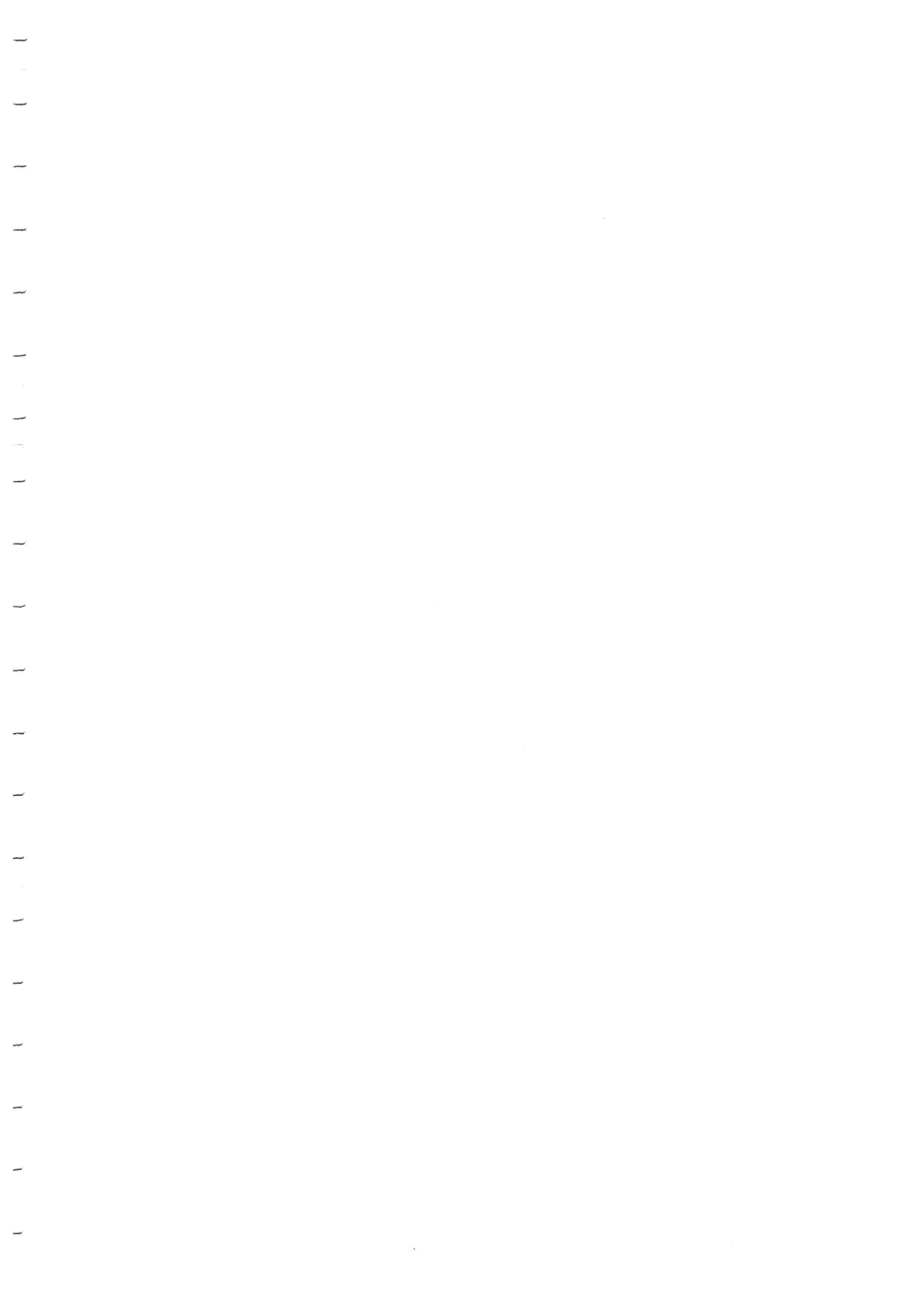
En effet, la lutte contre le réservoir humain nécessite :

- la lutte contre le réservoir animal par la déclaration obligatoire des chiens atteints par leur propriétaire et leur surveillance sanitaire obligatoire et gratuite.

- la déclaration rapide de la leishmaniose
- la surveillance sanitaire obligatoire et gratuite, une visite annuelle doit être instituée au cours de laquelle le chien serait vacciné contre la rage, vermifugé pour l'élimination de *Echinococcus granulosus* et subirait une prise de sang pour diagnostic immunologique.
- l'abattage des chiens errants.
- l'abattage systématique du chien domestique atteint de leishmaniose. Lutte contre la transmission.
- Mettre en place des campagnes de lutte anti vectorielles, concernant le réservoir humain et dans le cas de leishmaniose cutanée déclaration. et traitement avec glucantime mononocine ,
- Isolement et désinfection (sans objet) lutte contre le réservoir animal, concernant la leishmaniose viscérale déclaration, traitement avec des dérivés d'antimoine Glucantime et penrostam,
- Isolement désinfection (sans objet) lutte contre le réservoir animal, abattage des chiens errants et malades.
- Concernant la leishmaniose cutanée, traitement avec Glucantime 0,1g/ kg en IM 12-15 injections.

Les insecticides utilisés, c'est la Deltaméthrine entre 15 Avril et 15 Mai et deuxième application début du mois de Septembre, sa dose est de 0.125 g/m² , sa rémanence étant de 6 mois avec formulation en poudre mouillable 25% ,25 g/L d'eau.

La perméthrine avec sa dose d'emploi de 0.125 g/m² a une rémanence de 3 mois présente en poudre mouillable 25% (250 g/L d'eau), son avantage c'est qu'elle est active, d'action rapide, peu toxique et mais présente comme inconvénient une rémanence limitée.



CONCLUSION

Conclusion :

La situation épidémiologique à Tizi-Ouzou évolue sous forme endémique avec recrudescence Printano-estivale.

L'évaluation de l'importance de la leishmaniose se base sur la déclaration et enquête épidémiologique effectuée par DSA, DSV, et les résultats obtenus par le laboratoire régional de Draa Ben Kheda.

L'influence des facteurs environnementaux, climat chaud et les chiens errants, la mauvaise hygiène et l'absence d'urbanisation et l'assainissement du milieu et l'absence de séchage des points d'eau favorisent la survie des phlébotomes et le maintien des foyers de leishmaniose.

Le vétérinaire préfère le diagnostic clinique et conseille les propriétaires des chiens de ne pas sortir leurs animaux la nuit et l'utilisation de collier anti-parasitaire.

Pour prévenir la leishmaniose humaine nous conseillons les habitants de l'hygiène des milieux urbains et de l'utilisation de moustiquaires.

Comme stratégie de lutte, l'Algérie recourt à la pulvérisation du daltamétrine aux doses de 0.125g/m², application annuelle de 15 Avril au 15 Mai et de 15 Septembre au 15 Octobre (DSP, 2010).

La leishmaniose humaine est une zoonose majeure se manifestant sous forme endémique et nécessitant la prise en charge de l'Etat.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

1-ANTONIOTTI J.M.J.(1993).contribution a l'étude d'un antigène circulant lieishmanien chez les chien en zone d'endémie .thèse pour doctorat vétérinaire (diplôme d'état) ENV d'alfort .P :5-8 , 18-25.

2- BARSOUN RS. Tropical parasitic nephropathies. Nephrol Dial Transplant1999; 14 (Suppl. 3) : 79-91.

3- BELKAID PM, HARRAT Z, HAMRIOUI B et Coll - A propos milieu simple pour l'isolement et la culture des leishmanies. Bull Soc d'un Pathol Exot 1996 ; 89 : 276-277

4- BLAVIER, A, et al. Atypical Forms of Canine Leishmniosis. The Veterinay Journal. 2001, 162, pp. 108-120.

5-BOUCHERY Nicolas :Soin des leishmanioses dans le sud du Honduras une alternative Clematis dioica Université de Lille 2 p :47.

6-BIZARD FLORENT : épidémiologie sur 10 ans de trois zoonoses majeures chez les rongeurs commensaux en France Thèse vétérinaire : Lyon, le 11 décembre 2009.

7-Bull. Soc. Pharm. Bordeaux prix de thèse de la société de pharmacie de bordeaux, 2008, 147, 71-110.

8- BOUSSAA Samia: Epidémiologie 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.

9- BOURDOISEAU G. et °° DENEROLLE Ph. Traitement de la leishmaniose canine synthèse scientifique actualités* Professeur, Unité de Parasitologie, École Nationale Vétérinaire de Lyon, B.P. 83, 1, Docteur vétérinaire, Clinique vétérinaire, 14, boulevard Stalingrad, F-83500 La Seyne /Mer:avenue Bourgelat, F-69280 Marcy l'Étoile.

10-DJEZZAR-MIHOUBI Ilhem :Etude des leishmaniose diagnostique au centre hospitalo – universitaire Ben Baddis de Constantine thèse Doctorat d'Etat en Microbiologie ,07 Décembre 2006 , p :13-16-27.

- 11- DURPOIX Dorine : étude épidémiologique de la leishmaniose canine dans le sud de France : technique de diagnostics, prophylaxie et définition de la zone d'enzootie, influence des facteurs environnementaux , école nationale vétérinaire Lyon 02 décembre 2008:p 30.
- 12-DEDET JP, LAMBERT M, PRATLONG F - Leishmaniose et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Presse Med 1995; 22 .
- 13-DEDET JP. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-506-A-10, 2001, 11 p.
- 14- DEREURE J, PRATLONG F, DEDET JP - Geographical distribution and identification of parasites causing canine leishmaniasis in the Mediterranean basin. – In «KILLICK-KENDRICK R - Canine leishmaniasis: an update proceedings of the international Canine leishmaniasis forum». Hoechst Roussel ed, Wiesbaden, 1999, pp 18-25.
- 15- DURPOIX Dorine: étude épidémiologique de la leishmaniose canine dans le sud de France : technique zone d'enzootie.influence des facteurs environnementaux thèse pour doctorat vétérinaire à l'université Claude – Bernard-Lyon . I(médecin pharmacie) p :23-24-30.
- 16-DUVIC Ch, Nedelec G, Debord Th, Herody M, Didelot F. la littérature récente. Néphropathies parasitaires importées : mise au point à partir de Néphrologie 1998;19: 65- 74 .
- 17-Didier Basset, Francine Pratlong, Christophe Ravel, Jacques Dereure et Jean- Pierre Dedet Les leishmanioses en France : synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au Centre national de référence des Leishmania parasito@univ-montpl.fr.
- 18- DJERBOUH Amel, TOUDJINE M ,DJOUDI M, ,BENIKHLEF R ,HARRAT Z. La leishmaniose canine en Algérie .Essai de traitement par l'allopurinol.
- 19- DEDET Jean-Pierre Professeur : rapport annuel d'activité 2009 Laboratoire de Parasitologie-Mycologie CHU de Montpellier39, Avenue Charles Flahault39, Avenue Charles Flahault 34295 Montpellier cedex p : 90.
- 20- Emeline HALLOIN : Epidémiologie de la symptomatologie de la leishmaniose canine dans le sud de France et de l'influence sur des facteurs environnementaux thèse présentée à l'université Lyon , 12 décembre 2008 (Médecine - Pharmacie) p :36-40-43
- 21-Elise RAQUIN : étude rétrospective de cas leishmaniose canine à L'ENVA de 2000 à 2009 école nationale d'Alfold Année 2010 p :26-27.

- 22- Le Fichoux Y., Marty P. & Kubar J. (1999). Diagnostic des leishmanioses. In : Dedet J.P. Ed. Les leishmanioses. Paris : Ellipses ; 190-203.
- 23- Florent BIZARD : épidémiologie sur 10 ans de trois zoonoses majeures chez les rongeurs commensaux en France thèse présentée à l'université Claude Bernard-Lyon 1 (médecine – pharmacie), le 11 décembre 2009 p :58-60 , 62-65 .
- 24-Forget G. (2004). Etude des mécanismes de régulation négative utilisés par *Leishmania* pour contrer la réponse immunitaire innée. Thèse de Doctorat en microbiologie-immunologie. Faculté de Médecine. Université Laval. France.
- 25-HALLOIN, E. étude épidémiologique de la symptomatologie de la leishmaniose canine dans le sud de la France et de l'influence des facteurs environnementaux. Lyon : thèse de doctorat vétérinaire, 2008.
- 26-HUSSON, M C. Monographie ZYLORIC 300 MG, comprimé. banque de données sur le médicament Theraque. [En ligne] CNHIM, 9 Avril 2004. [Citation : 11 Novembre 2008.].
- 27-HUBERT, B. Comment diagnostiquer la leishmaniose canine. Le Point Vétérinaire. Novembre 2006, pp. 70-73.
- 28- HUSSON, M C. monographie glucantime 1,5mg/5ml sol inj en ampoule. banque de données sur le médicament Theraque. [en ligne] cnhim, 9 avril 2004. [citation : 11 novembre 2008.] <http://www.theraque.org/infomedicaments/home.cfm>.
- 29-Izri M.A., Belazzoug S., Boudjebba Y., Dereure ., Pratlong F., Belmonte A. & Rious J.A. (1990). *Leishmania infantum* MON-1 isolé de *Phlebotomus perniciosus* en Kabylie (Algérie). Ann Parasitol Hum Comp, 65 (3) : 151-152.
- 30-Ivone Lucia ACEBEY CASTELLON : caractérisation de terpènes antileishmaniens isolés par bioguidage d'une plante bolivienne *Hedyosmum angustifolium* (Ruiz & Pavon) Solms. thèse doctorat de l'université de Toulouse 19 décembre 2007 p : 37-40.
- 31- Jamarin C. (1991). Leishmaniose et phlébotomes (Dipteria psychodidae) dans la région des Baronnies. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Faculté de Pharmacie. Université Claude- Bernard-Lyon 1.
- 32-KANNICHE S.(2000).Mémoire : la leishmaniose 2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-17-18-64-65.

33-LANOTTE G. ;RIOUX J.A ;VOLHARDT ,et GROSET H. .(1974) ;Ecologie des leishmaniose dans le sud de la France ,dépistage de l'enzootie canine par les méthodes immuno-sérologique. Ann.

34-LARIVIERE M ;BEAUVAIS B . ; BEROUIN F .et TRAORE F.(1987).Parasitologie médicale .PP55-195.Edition marketing.

35- Lortholary O, Christiaens D, Mechali D, Babinet P. Leishmaniose viscérale et immunodépression. Ann Med Interne 1991; 142 : 215-7.

36-LAMOTH .ET RIBOT X. (1996) leishmaniose canine, du diagnostic au traitement .1996.

37-LAMOTHE J.et RIBOT X.(2004).leishmaniose :actualités.Bull.bimestr.Soc.vét.prat.fr.,88,24-44.

38-Leger N. & Depaquit J. (1999) . Les phlébotomes. In : Dedet J.P. Ed. Les leishmanioses. Paris : Ellipses ; 89-108.

39-MALLET, M. Situation actuelle de la leishmaniose canine en France : enquête nationale auprès des cliniques vétérinaires. Nantes : Thèse de Doctorat Vétérinaire, 2006.

40-Montpellier, C. Centre National de Référence des Leishmania, <http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/>.

41-MARTY P, FUZIBET JG, PRATLONG Fet Coll - Leishmaniose viscérale causée par une souche dermo trope de Leishmania infantum chez un sidéen. Bull Soc Pathol Exot 1991; 84 : 365-367.

42-MAAZOUN R. (1982). Identification des leishmanies dans l'ancien monde. Signification de la variation isozymique. Thèse de Doctorat de 3ème cycle en Parasitologie, Pathologie et Relation éco-physiologiques. . Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

43-M, Cassuto E, Marty P, Dellamonica P. Acute renal failure as initial presentation of visceral leishmaniasis in an HIV-1-infected patient. Scand J Infect Dis 2002 ,p :34 .

44-MOULAHM T. (1999). Le foyer de leishmanioses de Constantine. Etude épidémiologique et entomologique. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Faculté de Médecine. Université de Constantine.

- 45-Meunier, A. (2007). Etude épidémiologique de la leishmaniose et de l'influence des facteurs environnementaux (en France depuis 1965, dans le sud-ouest en 2006). Toulouse Université Paul Sabatier. Thèse de Doctorat Vétérinaire 103p.
- 46-MOREAU Y.1994.La leishmaniose humaine et animale, difficulté de vaccination. Med. Arm. P 88-89.
- 47-MALLET M. (2006).situation actuelle de la leishmaniose canine en France : enquête nationale auprès des cliniques vétérinaires .Nantes : Thèse de doctorat vétérinaire .
- 48-NIETO CG, NAVARRETE I, HABELA MA, Serrano F, Redondo E. Pathological changes in kidneys of dogs with natural Leishmania infection. Vet Parasitol 1992; 45 :33-47.
- 49-NOLI C .G ; la leishmaniose canine .WALTMAN FOCUS. ; P : 9,16-24.
- 50-NOZAIS, J.P ; DARTY, A .et MARTIN, D(1996). Traité de parasitologie médicale p : 213-240.
- 51-NATHALIE CARRE', MARIANNE COLLOT, PAULINE GUILLARD, MATHILDE HORELLOU, JEAN-PIERRE GANGNEUX La leishmaniose viscerale Epidemiologie, diagnostic, traitement et prophylaxie Laboratoire de parasito-mycologie, Faculté de médecine, EA 4427, Université Rennes1 <jean-pierre.gangneux@univ-rennes1.fr> .
- 52-Pr. G. BOURDOISEAU. Docteur vétérinaire, dip. EVPC Parasitologie – maladies parasitaires Equipe JE Hémopathogènes vectorisés.
- 53-Piére Mâlé : etude sur ariage etude eco –epidemiologique d'un foyer de lieshmaniose trascon sur ariage lyon p :35-37.
- 54-Poli A, Abramo F, Mancianti F, Nigro M, Pieri S, Bionda A. Renal Involvement in Canine Leishmaniasis. Ephron 1991; 57 : 444-52.
- 55-Pratlong F., Lambert M., Bastien P. & Dedet J.P. (1997) . Leishmaniose et immunodépression : Aspects biochimiques actuels. Rev. Fran. Lab. ; (291) : 161-168.
- 56-Poitras E. & Houde A. (2002). La PCR en temps réel : principe et applications. Rev Biol Biotechnol., 2(2) : 2-11.

57-RIOUX JA, LANOTTE G, SERRES E et Coll - Taxonomy of lieshmania Use of iosenzymes. Suggestions for a new classification. Ann Parasitol Hum Comp 1990 ; 65 : 111-125.

58-ROUE, Y et GRANGE-PONTE, P. Hist-Géo.com. [En ligne] [Citation : 29 Août 2008.] <http://www.hist-geo.com>.

59-Sergent E. & GUEIDON E. (1923). Chronique du Bouton d'Orient en Algérie, Le clou de Mila. Arch inst pasteur Alger: 1-3. Soins des leishmanioses dans le sud du Honduras Une alternative : clematis dioica université de Lille 2 Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques.

60-VENET, B .La leishmaniose féline : dépistage en région toulousaine. Lyon : Thèse de Doctorat vétérinaire, 2006. p. 124.