



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



**Mémoire élaboré en vue de l'obtention du diplôme
Master
En Science vétérinaire**

Synthèse bibliographique sur la leishmaniose animale en Algérie

Présenté par
Naghib Inès

Devant le jury :

Président(e) :	LAFRI I.	M.C.A	ISV Blida 1
Examinatrice :	LAGHOUATI A.	M.A.B	ISV Blida 1
Promoteur :	KHELIFI N.A.	M.C.A	ISV Blida 1
Co-promoteur :	OUCHENE N.	Professeur	ISV Blida 1

Année : 2020/2021

Remerciements

En préambule à ce mémoire, je veux exprimer mes remerciements, avant tout à **ALLAH** qui m'a donné le courage, l'aide, la patience et la force à fin d'accomplir ce modeste travail.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements et mes très profondes grâtes au président du jury Monsieur **LAFRI ISMAIL**, et l'examinatrice Madame **LAGHOUATI AMEL** pour l'intérêt qu'ils ont porté à cette recherche en acceptant d'examiner mon travail.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements à Madame **KHELIFI NADJET AMINA** Maître de conférence A à l'institut des sciences vétérinaires Blida d'avoir accepté d'encadrer mon P.F.E et je la remercie pour l'attention qu'elle avait portée à ce travail et pour ses précieux conseils et remarques, pour sa disponibilité et sa patience, sincères remerciements.

A monsieur le Professeur **OUCHENE NASSIM**, Professeur à l'institut des sciences vétérinaires Blida, Je voudrai lui exprimer ici mes sincères remerciements pour avoir accepté de Co-encadrer mon travail et Je le remercie vivement pour sa disponibilité à l'évolution de mon P.F.E et pour ses précieux conseils et remarques.

Mes remerciements à toute l'équipe pédagogique de l'université de Blida et à tous les professeurs et les enseignants responsable de notre formation depuis le début de nos premier cycle d'étude jusqu'à la fin de cinquième année universitaire.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*A Ma très chère Mère **Assia Nacéra Boughedaoui**, Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour moi et pour mon bien être, Tu es un exemple de la femme la plus courageuse, la plus belle et la plus combattante et tu représentes pour moi la source inépuisable de patience, de gentillesse et de sacrifice. Que dieu te protège et te garde pour moi et J'espère ne jamais te décevoir.*

*A mon très cher père **Mohammed**, aucun dédicace ne serait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours pour vous, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Que dieu te protège et te garde pour moi.*

*A Mes frères **Ismail et Adel**, permettez-moi de vous exprimer mon amour le plus profond et mes vœux de réussite dans la vie.*

*A ma promotrice **Madame Khelifi Nadjet-Amina** pour son aide, son encouragement et sa gentillesse. Je vous souhaite le succès et la réussite dans la vie.*

*A toute la Famille **Naghieb et Boughedaoui**, à ma Grand-mère hadja Fatima, à Souad, Ghania, Salima, Amina, djidji, Ibtissem et Syrine et à toutes mes tantes, et mes oncles, mes cousins et cousines.*

A tous mes amis avec qui j'ai passé des bons moments.

A tous ceux que je porte dans mon cœur et à tous ce qui me porte dans leurs cœurs.

Résumé

La leishmaniose est une maladie vectorielle, parasitaire, zoonotique dont l'agent pathogène est un protozoaire du genre *leishmania*, transmis à son hôte par un vecteur phlébotome femelle.

Le chien est la principale espèce parasitée par *Leishmania Infantum* et constitue son principal réservoir. S'agissant d'une zoonose, l'homme peut être lui aussi infecté. Les manifestations cliniques sont générales chez le chien difficile à diagnostiquer, alors qu'elles sont majoritairement viscérales chez l'homme.

La certitude du diagnostic repose sur la mise en évidence directe du parasite dans des prélèvements (sang, ponction de nœuds lymphatiques, biopsie du derme ou de moelle osseuse); par des techniques de sérologie (indirecte) (agglutination, immunofluorescence indirecte, ELISA, western-blot) et PCR, identification enzymatique ou par détection d'antigènes spécifiques.

La thérapeutique des leishmanioses reste encore difficile à mettre en place et le pronostic est toujours réservé.

La présente étude est une synthèse d'articles publiés concernant la leishmaniose animale en Algérie, dans le but de démontrer l'étendue de la prévalence de cette parasitose et en particulier de cibler la séroprévalence et de déterminer les facteurs de risques associés à cette maladie.

Mots clé :

Leishmaniose – Chien – *Leishmania infantum* – Protozoaire - Phlébotome – Réservoir – Zoonose.

ملخص

الليشمانيا هومرض طفيلي حيواني المنشأ سببه الليشمانيا ،وينتقل عن طريق أنثى الذبابة. الكلب هو النوع الرئيسي ويشكل حامله الرئيسي .،كما يمكن أن يصاب البشر أيضا ب *L. Infantum*.
العلامات السريرية العامة عند الكلاب ،يصعب تشخيصها ،في حين أنها تصيب الاحشاء بشكل رئيسي عند البشر.
يعتمد اليقين في التشخيص على الكشف المباشر عن الطفيل في عينات (الدم، الغدد الليمفاوية ،خزعة الأدمة أو نخاع العظم) التحديد الأنزيمي أو عن طريق تقنيات الامصال (غير المباشرة) (التراص ، التآلق المناعي غير المباشر، و الكشف عن مستضدات معينة في حين لا يزال علاج داء الليشمانيا و التشخيص صعب التنفيذ الهدف من هذه الدراسة هو اجراء تحليل متعمق حول انتشار داء الليشمانيا الحيواني عند الكلاب.

الكلمات المفتاحية

L. Infantum-الليشمانيا – داء الليشمانيا-كلب - الطفيليات – الذبابة-خزان حيواني

Abstract

Leishmaniasis is a zoonotic parasitic vector-borne disease whose pathogen is a protozoan of the genus *Leishmania*, transmitted to its host by a female sand-fly vector. The dog is the main species parasitized by *L. Infantum* and constitutes its main reservoir. As this is a zoonosis, humans can also be infected. The clinical manifestations are general in dogs and difficult to diagnose, whereas in humans they are mainly visceral.

The certainty of the diagnosis is based on direct evidence of the parasite in samples (blood, lymph node puncture, dermal or bone marrow biopsy); by (indirect) serology techniques (agglutination, indirect immunofluorescence, ELISA, western blot) and PCR, enzymatic identification or by detecting specific antigens.

The treatment of leishmaniasis is still difficult to implement and the prognosis is always reserved.

The objective of this study is to carry out an in-depth analysis of the prevalence of animal leishmaniasis in the canine species in Algeria.

Keywords:

Leishmaniasis, Dog, *Leishmania infantum*, Protozoa, Phlebotomine, Reservoir, Zoonosis.

SOMMAIRE

Introduction	1
<i>PARTIE 1</i>	2
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	2
1. Définition de la leishmaniose	3
. Leishmaniose humaine	3
. Leishmaniose canine	3
2. Historique	3
2.1. Leishmaniose dans le monde.....	3
2.2. Leishmaniose en Algérie	4
3. Le parasite <i>Leishmania</i>	4
3.1. Taxonomie	5
3.2. Morphologie	6
3.2.1. Forme Amastigote	6
3.2.2. Forme Promastigote	7
4. Cycle biologique de la <i>leishmania</i>	8
5. Le vecteur	9
5.1. Taxonomie :.....	10
5.2. Bio-écologie et reproduction	11
5.3. Habitat et activité des phlébotomes	12
6. Réservoir du parasite.....	13
6.1. Les canidés réservoirs	13
6.2. Les rongeurs réservoirs de parasites	14
7. La transmission de la leishmaniose	15
8. Signes cliniques.....	16
8.1. Chez l'Homme	16
8.1.1. Leishmaniose viscérale	16
8.1.2. Leishmaniose cutanée	17
8.2. Chez le chien	18
9. Méthode de diagnostic.....	20
9.1. Chez l'Homme	20
9.2. Chez le chien	21
9.2.1. Diagnostic clinique	21

9.2.2. Diagnostic de laboratoire.....	21
9.2.2.1. Direct :.....	21
9.2.2.2. Indirect.....	22
10. Pronostic.....	24
11. Traitement.....	24
11.1. Traitement chez l'homme.....	25
11.1.1. Traitement de la leishmaniose viscérale	25
11.1.2. Traitement de leishmaniose cutanée	27
11.2. Traitement chez le chien.....	27
11.2.1. Traitement symptomatique.....	27
11.2.2. Traitement spécifique.....	28
12. Le suivi	28
13. Prophylaxie	29
<i>PARTIE 2</i>	30
Synthèse bibliographique sur la leishmaniose animale en Algérie.....	30
Résumé	31
Introduction.....	32
Matériels et méthodes	33
Collecte de données	36
Analyse des données	36
Résultats et discussion :	37
Conclusion	41
Références bibliographiques.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des agents des leishmanioses	5
Tableau 2. Principaux complexes du genre <i>leishmania</i> répartis selon le sous genre	6
Tableau 3. Taxonomie du phlébotome	10
Tableau 4. Symptômes et lésions dans différentes localisation corporelle chez le chien.....	18
Tableau 5. Techniques de diagnostic de la leishmaniose humaine	20
Tableau 6. Molécules de la 1 ^{ere} intention.....	25
Tableau 7. Molécules de la 2 ^{eme} intention	26
Tableau 8.Posologie des médicaments utilisés dans le traitement contre la leishmaniose cutanée	27
Tableau 9. Caractéristiques de base des études incluses	35
Tableau 10. Séroprévalence de la leishmaniose canine dans les différentes régions d'algerie par IFI, IFAT, PCR et DAT.....	38

Liste des figures

Figure 1. Stades amastigotes de leishmanies dans un macrophage, colorés au giemsa	7
figure 2. Forme promastigote	7
figure 3.Cycle biologique de <i>leishmania</i>	9
figure 4. Morphologie general de phlebotome adulte	10
figure 5. Cycle de vie d'un phlebotome	12
figure 6. Canides sauvages (<i>canis lupus</i>).	13
figure 7. <i>Canis aureus</i> capture en grande kabylie.....	13
figure 8. Renard genre <i>vulpes</i>	14
figure 9. Chien viverrin	14
figure 10 .Amaigrissement	19
figure 11.Mise en évidence de nodules palpébraux chez un chien atteint de leishmaniose	19
figure 12.Ulcère et squamosis	19
figure 13.Griffose. Ongles de fakir	19
figure 14.Chancre d'inoculation au niveau du chanfrein.....	19
figure15.Chancre d'inoculation a la face interne de l'oreille chanfrein	19
figure 16. Schéma de la sélection des études.....	34

LISTE DES ABREVIATIONS

L : *Leishmania*.

IV: Intraveineuse.

IM : Intramusculaire

AC: Anticorps.

ADN: Acide Désoxyribonucléique.

ARN: Acide Ribonucléique.

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

IFI: Immunofluorescence Indirecte

Ig: Immunoglobuline.

Km: kilomètre.

O. M. S.: Organisation Mondiale de la Santé.

P: Phlebotomus.

PCR: Polymérase Chain Réaction.

DAT : LE TEST D'AGGLUTINATION DIRECT

IFAT : TEST D'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

PAGIA : L'IMMUNO-ESSAI SUR GEL DE PARTICULES

Introduction

La leishmaniose est une maladie parasitaire, vectorielle, tropicale négligée, émergente ou ré-émergente ces dernières années, qui présente un problème de santé majeur. Elle est due à un protozoaire du genre *leishmania*, et est transmise à l'homme et à divers mammifères par la piqure d'un diptère hématophage, le phlébotome (Dedet, 2013). 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 (formes viscérale, cutanée et cutanéomuqueuse), Chez le chien la maladie associe la plupart du temps des lésions viscérales à des lésions cutanées (Euzéby, 1986; Bourdoiseau, 2002); elle est donc qualifiée de « générale », le traitement est onéreux et difficile à mettre en place il engendre fréquemment des effets secondaires indésirables pour l'animal conduisant à des rechutes fréquentes et au portage asymptomatique du parasite par les chiens .pour cette raison le pronostic reste toujours réservé.

La gravité de la maladie est amplifiée par la difficulté du diagnostic, liée à l'existence de porteurs asymptomatiques, à une durée d'incubation parfois très longue ainsi qu'à une absence quasi présente de séroconversion (Raquin, 2010).

Tandis que les moyens prophylactiques mis à la disposition des propriétaires restent limités par l'absence de vaccination, mais aussi par la lutte anti-vectorielle.

L'estimation de l'incidence annuelle mondiale est de 1.3 millions de nouveaux cas, et elle est endémique dans 88 pays (andrade *et al*, 2018).

L'Algérie est le deuxième plus grand foyer de la leishmaniose classée après l'Afghanistan avec une incidence de la leishmaniose cutané (Irzi *et al*, 2014), elle représente le pays le plus touché dans le bassin méditerranéen et au monde, avec une moyenne de 14 752 cas de leishmaniose cutanée et 200 leishmaniose viscérale par an (Eddaikra *et al*, 2013).

PARTIE 1

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Définition de la leishmaniose

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires vectorielles causées par plus de 20 espèces de parasites du genre *Leishmania* (Kinetoplastida : Trypanosomatidae). Ces parasites sont transmis par un vecteur, le phlébotome (femelle) à l'homme et à autres mammifères (Bennai *et al*, 2018). Ce sont des maladies infectieuses dues au parasitisme des cellules mononuclées par des protozoaires flagellés (Ashford, 2000).

. Leishmaniose humaine

Les leishmanioses humaines représentent un problème de santé publique en raison de leur incidence annuelle élevée. On estime que 700 000 à 1 million de nouveaux cas se déclarent chaque année. La leishmaniose se décline en 3 formes principales: viscérale (la plus sévère, souvent appelée kala-azar), cutanée (la plus fréquente) et cutanéomuqueuse. (OMS, 2010)

. Leishmaniose canine

Due à un flagellé *leishmania infantum* dont le chien est le principal réservoir du parasite (Lamoureux *et al*, 2016). La leishmaniose canine est une maladie qui peut prendre plusieurs formes, c'est une maladie terrible, multiforme, chronique, difficile à traiter et souvent récidivante, son pronostic est donc mauvais. Plusieurs méthodes pour lutte contre la leishmaniose canine sont curatives ou préventives. Sa gravité est amplifiée par la difficulté du diagnostic, lie à l'existence de porteurs asymptomatiques, à une durée d'incubation parfois très longue ainsi qu'à une absence quasi présente de séroconversion (Raquin, 2019)

2. Historique

2.1. Leishmaniose dans le monde

Les leishmanioses étaient connues depuis longtemps, la première description clinique moderne est celle de McNaught en 1882 et c'est Cunningham en 1885 qui a réalisé la première observation des leishmanies été dans un prélèvement de bouton d'Orient (Caumes E et Bourée P, 2008)

En 1903, le médecin britannique de William Leishman a observé le premier cas de leishmanie dans un Frottis de rate d'un soldat mort à Calcutta, en Inde ; la même année, le médecin irlandais Donovan a observé les mêmes formes provenant de ponctions de la rate d'un malade Sir Ronald Ross a créé le genre *Leishmania* et a distingué la *Leishmania donovani* (Dedet, 1999).

En Algérie, Grâce aux travaux des frères Sergent à l'Institut Pasteur le rôle vecteur des phlébotomes a été découvert en 1921, le premier cas de leishmaniose canine en 1910, et le premier cas viscéral en 1911 (Sergent, E, 1910).

2.2. Leishmaniose en Algérie

L'Algérie est considérée parmi les pays les plus concernée par la leishmaniose, qui s'avère être un vrai problème de santé publique (Harrat et Belkaid, 2002). En effet, les leishmanioses sont signalées sur tout le territoire national (Berchi *et al.* 2007).

Dans notre pays, les leishmanioses sont de deux types: la leishmaniose viscérale, due à *L. infantum*, qui a pour réservoir principal le chien et les leishmanioses cutanées qui sont dues à trois espèces de leishmanies *L. infantum*, responsable de la leishmaniose cutanée du nord, ayant pour réservoir le chien (Benikhlef *et al.*, 2004), *L. major*, admettant comme réservoirs *Psammomys obesus* et *Meriones shawi* (rongeurs sauvages) (Belazzoug, 1983) et enfin, *L. killicki* (Harrat *et al.*, 2009) et *L.tropica* (Mihoubi *et al.*, 2012) agents de la leishmaniose cutanée anthroponotique.

L'Algérie présente des conditions favorables à la propagation des deux formes de la maladie cutanée et viscérale, d'une part par sa grande population rurale, et d'autre part par ses différents couches bioclimatiques; allant du climat méditerranéen au Nord, des zones semi humides et semi-aride, jusqu'au climat Saharien au Sud (Dedet *et al.* 1984; Belazzoug 1991; Berchi 1990, Izri *et al.* 1994).

3. Le parasite *Leishmania*

Est un protozoaire flagellé appartenant à l'ordre des Kinétoplastidés et à la famille des Trypanosomatidae (Nzeli *et al.*, 2014), il existe plus de 20 espèces de *leishmanie*.

En 1900 Le parasite *Leishmania* a été découvert par Sir William Leishman dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-Dum (d'où l'ancien nom de la leishmaniose viscérale en Inde). Alors qu'il publiait ses résultats en 1903, Charles Donovan identifia le même parasite dans une biopsie de rate (Dedet, 1999). Le parasite fut nommé *Leishmania donovani* en leur honneur et la forme amastigote du parasite est communément appelée corps de *Leishman-Donovan* (Roberts *et Janovy*, 2000).

3.1. Taxonomie

Tableau 1. Classification des agents des leishmanioses (Cherif, 2014)

Règne	Protista
Sous-règne	Protozoa
Embranchement	Sarcomastigophora
Sous-Embranchement	Mastigophora
Classe	Zoomastigophorea
Ordre	Kinetoplastida
Sous-ordre	Trypanosomatina
Famille	Trypanosomarina
Genre	<i>Leishmania</i>

L'identification de *Leishmania* a longtemps été un problème en raison de leur morphologie et de leur pathogénicité qui ne permet pas de classification.

Initialement [entre 1916-1987] la taxonomie de *leishmanie* est basée sur les manifestations cliniques et les critères épidémiologiques (Charaa et al, 2015).

Aujourd'hui la classification des *leishmanies* utilise les caractères biochimiques (isoenzymes) (Rioux et al, 1990) et des marqueurs d'ADN (Banuls et al, 2007).

Grâce à cette technique une vingtaine d'espèces ont été identifiées et regroupées en deux sous genres distincts : (Bâchi, 2006)

Tableau 2. Principaux complexes du genre *Leishmania* répartis selon le sous genre (Bourée, 2014)

Genre <i>Leishmania</i>			
Sous-genre <i>Leishmania</i>		Sous-genre <i>Viannia</i>	
Complexe	Espèce	Complexe	Espèce
<i>L. Donovanii</i>	<i>L. chagasi</i> <i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. brasiliensis</i>	<i>L. brasiliensis</i> <i>L. peruviana</i>
<i>L. tropica</i>	<i>L. tropica</i> <i>L. killicki</i>	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i>
<i>L. major</i>	<i>L. major</i>	<i>L. naiffi</i>	<i>L. naiffi</i>
<i>L. aethiopica</i>	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. laisoni</i>	<i>L. laisoni</i>
<i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i>	<i>L. mexicana.</i> <i>L. amazonensis</i>	—	—

3.2. Morphologie

Les *Leishmanies* se multiplient principalement par reproduction asexuée et se présentent par deux formes :

1. la forme promastigote retrouvé dans le tube digestif du phlébotome et en culture,
2. le stade amastigote est intracellulaire, à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononuclées chez l'hôte vertébré (Hassania et al, 2011).

3.2.1. Forme Amastigote

Observée chez l'homme et les mammifères vertébrés, c'est une forme intracellulaire que l'on retrouve dans les cellules du système de phagocytes mononuclés, se présente en petit corpuscule arrondi ou ovalaire de 2 à 6 de diamètre (fig.1) avec un noyau et un kinetoplaste et un flagelle sous forme d'ébauche (Seridi N, 2008). On retrouve ce parasite dans la peau, les

cellules souches de la moelle osseuse, les noeuds lymphatiques et divers organes tels que le foie ou la rate (Nozais, 1999).

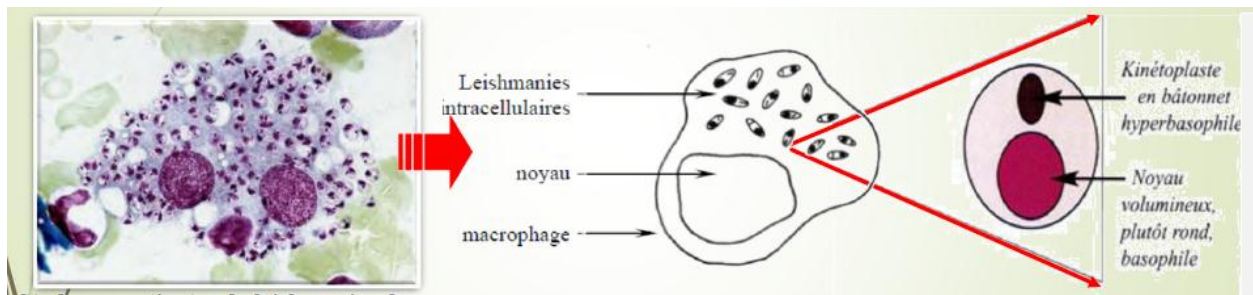


Figure 1. Stades amastigotes de leishmanies dans un macrophage, colorés au Giemsa (Triki R, 2019).

3.2.2. Forme Promastigote

Rencontrée dans le tube digestif du phlébotome vecteur (femelle) , cette forme se présente sous l'aspect d'élément a corps long fusiforme 15-25 et mince ,un noyau central , un kinetoplaste et un long flagelle libre antérieur (centre...)La coloration au Giemsa montre en Microscopie optique un cytoplasme bleu pâle, un noyau rouge violacé et un kinetoplaste en forme de bâtonnet de la même couleur ou parfois plus foncé que le noyau près duquel s'insère le flagelle (Antoine et *al.*, 1999).

Ce parasite se développe par scissiparité dans l'intestin moyen de phlébotome qui migre jusqu' au pharynx, il est régurgité par l'insecte au moment de son repas sanguin il a été estimé que la mouche régurgite environ 1000 promastigotes métacycliques (Rogers et al. , 2004).

La paroi des *leishmanies* est constituée de deux membranes externes et interne et renferme des composants jouant un rôle important dans l'endocytose des parasites et dans les phénomènes immunologiques accompagnant les infections leishmaniennes (Dedet, 2009).

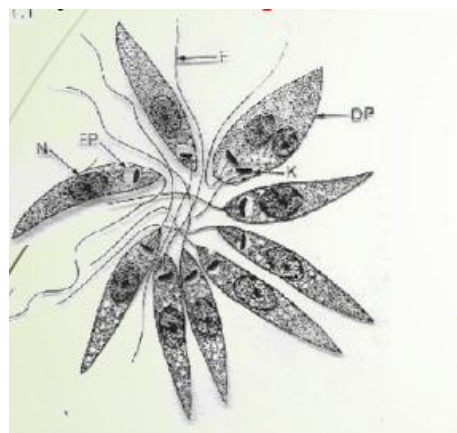


Figure 2. Forme promastigote (Triki R, 2019)

4. Cycle biologique de la *leishmania*

Premièrement, il a été découvert que *leishmania* sous sa forme promastigote se retrouve attaché aux cellules épithéliales de l'œsophage des phlébotomes. Ces promastigotes sont dits procycliques car ils se reproduisent rapidement et ne sont généralement pas très infectieux. Environ 7 jours après l'infection des phlébotomes, et selon un signal peu connu, il y a le déclenchement du méta cyclogenèse (Sacks, 1989). Dans cette étape, plusieurs modifications morphologiques et biochimiques rendent les promastigotes infectieux.

Parmi eux, il y a le doublement des unités répétées du lipophosphoglycan (LPG), le principal glycolipide présent à la surface du promastigote. L'insertion du LPG dans les microdomaines lipidiques de la membrane phagosomale et la désorganisation qui s'ensuit semblent être à la base de l'inhibition de la maturation du phagosome (Dermine JF, 2005, Winberg ME, 2009)

Le glycocalyx du promastigote passant d'environ 7 nm à 17 nm. En plus, des modifications dans la composition du LPG permettent le détachement du promastigote métacycliques du tractus alimentaire de la mouche et sa migration vers la partie antérieure du tube digestif. Ainsi, lors du repas sanguin suivant, les promastigotes métacycliques sont inoculés dans un hôte et rapidement phagocytés par les macrophages (Sacks, 1989, Sacks *et al.* 2000, Kamhawi, 2006).Après transmission, les parasites *Leishmania* sont absorbées par les neutrophiles et s'établissent ensuite à l'intérieur des macrophages (Peters *et al.* 2008),Une fois dans le phagosome du macrophage, les promastigotes se différencient en amastigotes, la forme pouvant survivre et proliférer dans l'environnement hostile du phagolysosome. La multiplication des amastigotes dans le macrophage entraîne ultimement sa lyse et le relargage des parasites dans la matrice extracellulaire. Ces amastigotes sont ensuite phagocytés par les macrophages environnants. Lorsqu'une mouche des sables prend un repas sanguin sur un hôte infecté, elle ingère ainsi des macrophages contenant les amastigotes. Dans la mouche des sables, les amastigotes se différencient sous leur forme promastigote, complétant ainsi le cycle de vie des *leishmanies*.

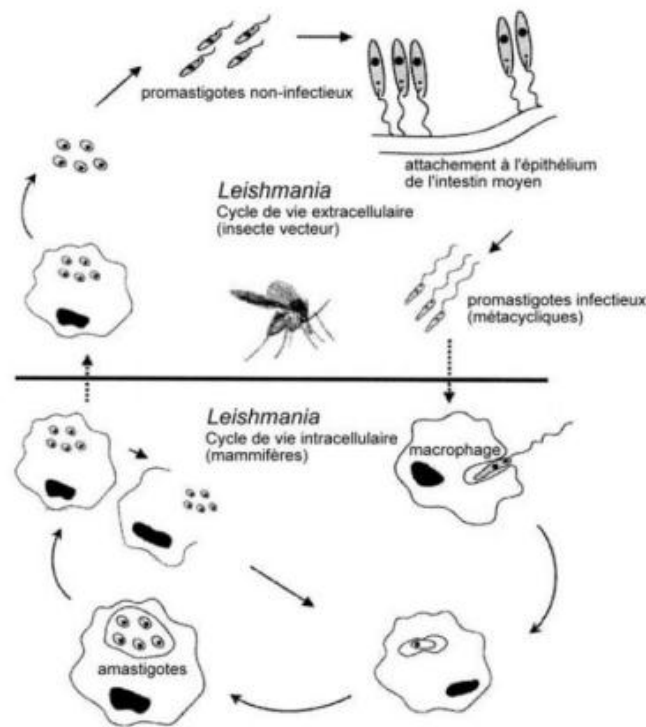


Figure 3.Cycle biologique de *Leishmania* (Kamhawi, 2006)

5. Le vecteur

Il y a environ 230 ans, l'Italie a décrit le premier phlébotome (Scopoli, 1783) et il existe aujourd'hui plus de 1000 espèces et sous-espèces (Depaquit J et Léger N, 2017). Ce sont des Insectes Diptère nématocère, de petite taille (2-3 mm), jaunâtre, au thorax bossu et très velu, aux ailes dressées en V au repos (Bourdoiseau G ET Chermette R, 2015).la distinction entre un adulte mâle et un adulte femelle est principalement permise à l'œil nu par la forme de l'abdomen, ses segments terminaux se différencient pour former l'appareil génital extrême et permettent aussi le dimorphisme sexuelle, où chez le mâle on trouve l'extrémité de l'abdomen recourbée vers le haut et porte des poils (Colnage 2011).

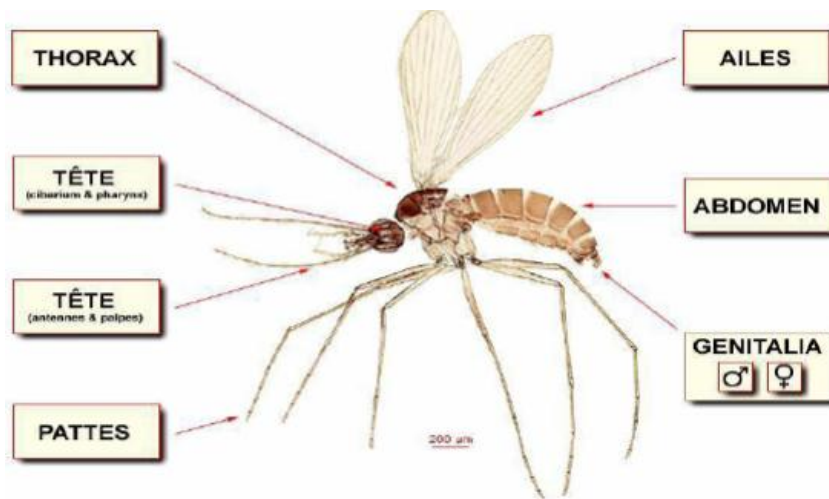


Figure 4. Morphologie général de phlébotome adulte (Niang *et al*, 2000)

5.1. Taxonomie :

Tableau 3. Taxonomie du phlébotome (Galati E, 2017)

Règne	Animalia
Embranchement	Arthropode
Sous-embranchement	Hexapoda
Classe	Insecta
Sous-classe	Pterygota
Ordre	Diptera
Sous-ordre	Nematocera
Famille	Psychodidae
Sous-famille	Phlebotominae

La Famille des Psychodidae est divisée en 6 genres dont deux seulement comportent des espèces hématophages et d'importance médicale :

1. *Phlebotomus* de l'ancien Monde (sud de l'Europe, Afrique, Moyen-Orient et Asie) divisé en 12 sous genres.
2. *Lutzomyia* du nouveau monde (Amérique) divisé en 25 sous genres.

Toutes les espèces vectrices de la leishmaniose appartiennent à ces deux genres (Killick-Kendrick. 2002).

En Algérie, une étude a été faite à Constantine ayant trouvé que Les espèces rencontrées appartiennent aux deux genres connus : **Phlebotomus** (47,45%) et **Sergentomyia** (52,55%) (Ramande et al, 2018).

Le genre **Phlebotomus** comprend les espèces :

1. *Phlebotomus perniciosus* (42,33%)
2. *Phlebotomus longicuspis* (4,02 %)
3. *Phlebotomus perfiliew* (0,97%)
4. *phlebotomus papatasi* (0,03%).

Le genre **Sergentomyia** compte :

Une L'espèce *Sergentomyia minuta* (52,55%). (Ramande et al, 2018)

Phlebotomus perniciosus est considéré comme un vecteur connu de la leishmaniose Viscérale due à *leishmania infantum* ; dans le bassin méditerranéen, il s'agit d'une espèce qui pique autant l'homme que le chien (Parrot 1993).

5.2. Bio-écologie et reproduction

Le cycle évolutif du phlébotome nécessite deux hôtes, c'est un cycle hétéroxène comprend obligatoirement 4 stades : Stade embryonnaire, larvaire, nymphal et imaginaire, ce développement dure 20 à 90 jours et varie en fonction des conditions climatiques (Cherif, 2014).

Les phlébotomes cherchent à se nourrir Dès leur émergence, la femelle est Hématophage a besoin de sang pour le développement de ses œufs. Elle se nourrit en piquant aussi bien l'Homme que les animaux, elle prélève le sang en dilacérant avec sa trompe les tissus superficiels de ses hôtes, provoquant un petit hématome qu'elle aspire (phlébotome signifie littéralement «coupeurs de veines»). La piqûre peut passer inaperçue en raison de la petitesse de l'insecte ou du sommeil de l'hôte (IZRI A et al, 2006). La copulation peut avoir lieu deux jours après émergence, avant ou après le repas de sang ; La femelle fécondée stocke les spermatozoïdes dans 2 spermathèques dont la morphologie est propre à l'espèce (IZRI A et al, 2006).

Une fois gorgée de sang, la femelle se reposera brièvement sur le mur ou un support proche avant de rejoindre un abri où elle digère son repas. La digestion prend 3 à 10 jours et permet la maturation de 50 à 200 œufs qui sont pondus dans le même sol (Dolmatova et Démina, 1971). Après la ponte, la femelle cherche un hôte pour recevoir un nouveau repas de sang qui sera suivi d'une nouvelle ponte et ainsi de suite selon un cycle gonotrophique qui se répète tous les 3 à 10 jours 2 (Abonnenc, 1972).

Les larves sont sédentaires, saprophages et phytophages, leurs gîtes varient selon les espèces et nécessite des lieux calmes, abrités de courants d'air, humides et sombres (Rodhain et Perez, 1985). Les 4 stades larvaires subissent 4 mues avant de donner une nymphe cette dernière ne se nourrit pas, elle est fixée en position verticale par son extrémité postérieure et se trouve dans le même gîte que celui de la larve. La durée des 4 stades larvaires successifs et du stade Nymphal ultérieur varie fortement en fonction des données climatique (repos hivernal en pays tempéré)

La nymphe subira enfin la mue imaginale conduisant à l'adulte (Boussaa, 2008) La durée de vie des adultes est de un à deux mois (Cherif, 2014).

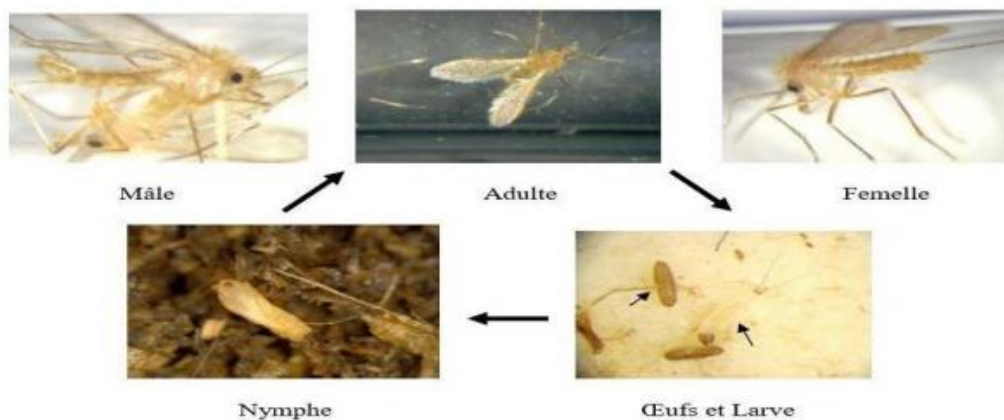


Figure 5. Cycle de vie d'un phlébotome (Boussaa, 2008)

5.3. Habitat et activité des phlébotomes

Les phlébotomes sont actifs pendant toute l'année dans les régions tropicale et dans les régions chaudes (en été), ils sont cosmopolites (Rosenthal et Marty, 2009), ont su s'adapter à des climats très différents méditerranéens, désertiques, tropicaux ou équatoriaux , ils ne s'éloignent pas loin de leur habitats et se déplacent en volant mais a des courtes durées et se stabilisent dans les meilleures conditions de température (suffisamment élevée), d'humidité et de nourriture nécessaires à leur développement et en absence de vent (Izri *et al*, 2006). Etant peu mobiles, ils

sont généralement absents des îles purement volcaniques ou coralliennes isolées, à quelques exceptions près telles les Comores ou l'atoll d'Aldabra aux Seychelles (Depaquit et Léger, 2017).

6. Réservoir du parasite

6.1. Les canidés réservoirs

Le chien est le principal réservoir de *Leishmania infantum* dans le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient et l'Amérique du Sud (Lamoureux *et al*, 2016) Le chat et les équidés sont des réservoirs accidentels (Passos *et al*, 1996).

En Algérie le chat semble être un réservoir réel de la leishmaniose d'après une étude menée dans la fourrière canine de la wilaya d'Alger (Djouidi *et al*, 2010).

Dans l'ancien Monde il existe un certain nombre de canidés sauvages sont révélés porteurs de *L.infantum* : **renard** (genre *Vulpes*) (Figure8), **chacal** (*Canis aureus*) (Figure7), **loup** (*Canis lupus*) (Figure 6) et **chien viverrin** (*Nyctereutes procyonoides*) (Figure9). (OMS, 2010)

En Algérie, un chacal (*Canisaureus*) s'est avéré infecté par *L. infantum* en Kabylie (Bessad *et al*, 2011). On suppose que ces animaux peuvent servir de réservoirs, mais cela n'a pas été entièrement prouvé (OMS, 2010)



Figure 6. Canidés sauvages (*Canis lupus*).
(Tronel j, 2017)



Figure 7. *Canis aureus* capturé en Grande Kabylie (Bessad *et al*, 2011)



Figure 8. renard genre *Vulpes* (Jasper .2015)



Figure 9. Chien viverrin (Léger F et Ruetta S, 2014)

6.2. Les rongeurs réservoirs de parasites

Les rongeurs de la famille des *Gerbillinae* sont particulièrement représentés dans la partie africaine et asiatique de la région méditerranéenne (Rioux *et al*, 1982; 1986).

La grande gerbille, *Rhombomys opimus*, constitue l'hôte réservoir primaire de *L. major* dans les steppes de l'Asie centrale.

Psammomys obesus, le principal réservoir de *L. major* en Asie de l'Ouest et en Afrique du Nord.

Dans les zones semi-arides du Maghreb, c'est *Meriones shawi* qui est responsable de la dissémination de la maladie.

Les espèces des genres *Mastomys* et *Tatera* ont été suspects comme des réservoirs de leishmaniose viscérale au Sénégal et au Soudan (OMS, 1990). Deux espèces de damans, à savoir *Procavia capensis* et *Heterohyrax brucei* sont des hôtes réservoirs de *L. aethiopica* en Afrique orientale. L'un deux est soupçonné de constituer le réservoir d'une espèce de leishmanie de Namibie qui n'a pas encore reçu de nom et de *L.tropica* dans le Nord d'Israël et peut être aussi en Arabie saoudite (OMS, 2010).

Psammomys obesus est également suspecté d'être un réservoir de parasites dans certains foyers de la leishmaniose cutanée à *L. major*.

Dans le foyer de la leishmaniose cutanée au Pérou (nouveau monde), le hamster est considéré comme réservoir probable de *L. peruviana* (Herrer. 1982).

Le réservoir de *L. killicki* a été récemment identifié en Tunisie il s'agit de *Ctenodactyllus gundi* (Jouadi *et al.*2011).

En Algérie, le réservoir de la leishmaniose cutanée zoonotique due à *Leishmania major* sont des rongeurs. *P. obesus* et *M. shawi* ont été prouvés comme réservoirs de *L. major* (Belazzoug, 1983 et 1986). *Psammomys obesus* (Belazzoug, 1983) Découvert pour la première fois au niveau du foyer de Msila, *Meriones shawi* Il est présent au niveau du foyer de Ksar Chellala (Belazzoug et al, 1986)

7. La transmission de la leishmaniose

La transmission de *leishmania* se fait exclusivement par piqûre de phlébotomes femelles. Une étude a rapportés que la contamination humaine peut se faire être à partir d'aiguilles souillées utilisées par les toxicomanes (Cruz, 2002).

Le phlébotome ingère des phagocytes infestés par les *leishmanies* lors d'un repas sanguin. Ces cellules sont dégradées dans le tube digestif de l'insecte et les formes amastigotes se transforment en 12 à 18 heures en formes flagellées. La multiplication des promastigotes à l'intérieur de l'intestin du vecteur varie en fonction de l'espèce.

Des phagocytes ingérés par le phlébotome lors d'un repas sanguin sont dégradées dans le tube digestif de l'insecte, les parasites passent de la forme amastigote à la forme promastigote, en se multipliant rapidement. Premièrement, le phlébotome infecte un autre vertébré par piqûre ; il lui transmet les parasites qui sont phagocytés par les macrophages et convertis en forme amastigote. Par conséquent, La peau est la principale porte d'entrée (Mokni M, 2019).

Certaines *Leishmania spp* provoquent des maladies chroniques, à guérison lente, connues sous le nom de leishmaniose cutanée, muco-cutanée ou cutanée diffuse, dans ces maladies, les symptômes restent localisés au niveau de la peau ou les muqueuses.

D'autres *Leishmania spp*. Se disséminent dans les organes internes tels que le foie, la rate et la moelle osseuse pour provoquer une leishmaniose viscérale qui représente la majorité des cas.

La plupart des 70 000 décès annuels sont dus à la leishmaniose (Kaye, P., et Scott, P. 2011).

8. Signes cliniques

8.1. Chez l'Homme

La progression de la maladie se fait sous deux formes basique : leishmaniose viscérale, leishmaniose cutané, et la leishmaniose cutanéomuqueuse et sur plusieurs phases (Adnaoui et al, 1986).

8.1.1. Leishmaniose viscérale

Incubation : La période d'incubation peut varier de 03 à 06 mois, et peut aller de 1 an jusqu' à 3 ans, Elle est totalement silencieuse. (Dedet, 2000, Berman J, 1999).

Phase de début : Correspondant à l'invasion. L'apparition de la maladie peut être progressive, avec des symptômes discrets, ou, d'apparition brutale avec une forte fièvre.

Stade de l'état : Ce caractérise par l'apparition des signes de la triade

Fièvre : irrégulière. Légèrement modéré, mais peut être élevé 39°C-40 °C (Tamimy, 2011).

Pâleur : la peau prend un aspect gris terreux à l'origine du nom Kala-azar signifiant la fièvre noire en Algérie. (Tamimy, 2011).

La splénomégalie : fréquente. La rate est lisse, indolore, ferme et mobile déformant l'abdomen. Elle plus visible chez les enfants, peut s'associer a d'autre symptômes (Tamimy, 2011 Boudali et Annad, 2017).

Micro-poly-adénopathies : superficielles (cervicales, inguinales, Rarement axillaires), indolores fermes et mobiles, apparaissant surtout chez les enfants au moment de la révolution

Au cours de cette révolution la maladie peut se compliquer par :

1. Un amaigrissement surtout au niveau des membres et du thorax.
2. Des nausées, Vomissements, diarrhées surtout chez l'enfant),
3. Une Atteinte pulmonaire (toux sèche) et de troubles hémorragiques (Epistaxis, gingivorragies et rarement un purpura).

Cette forme est provoquée par deux espèces complexes : *L. donovani* et *L. infantum* dans l'ancien monde et *L. chagasi* en Amérique. En Algérie l'agent causal de lv est *Leishmania infantum* (Tamimy, 2011).

8.1.2. Leishmaniose cutanée

Se caractérise par des ulcérations cutanées sur le visage, les bras, les jambes (les parties découvertes du corps) uniques ou multiples, Les lésions peuvent être **nodulaires pures** (typiquement jaunâtres à la vitro-pression car granulomatose à l'histologie), **croûteuses sèches**, voire prendre un aspect de plaque érythémateux-squameuse (Marty, 2002).

La guérison de La forme diffuse n'est jamais spontanée et il existe une tendance aux rechutes après le traitement. Elle est souvent associée à un déficit immunitaire, notamment l'infection par le VIH (OMS, 1998; OMS, 2000). Les formes cutanées sont les plus fréquentes (50 à 75 % des cas de leishmaniose) (OMS, 1990).

8.2. Chez le chien

La période d'incubation peut varier de 2 mois à 8 ans, elle commence par une lésion cutanée due à la pique du phlébotome. Il est classique de distinguer deux formes évolutives aiguë et chronique. (Beugnet *et al*, 2006)

Tableau 4. Symptômes et lésions de la leishmaniose dans différentes localisation corporelle chez le chien

Localisation corporelle	Symptômes et lésions	Référence
Générale	Fièvre - Anémie - Amaigrissement - hyperthermie modérée	(Bourdoiseau et Franc, 2008)(Koutinas <i>et al.</i> , 1999)(LAMOTHE <i>et al</i> , 2004)
Viscérale	Hépatomégalie - Splénomégalie - Adénite Signe nerveux	(Triki R, 2019)
Cutané – muqueuse	Cutané	(Bourdoiseau and Franc, 2008)
	Dépilation - Dermatite furfuracée Épaississement de la peau - Erythème Ulcération- Allongement - ongle de fakir	(Greene et Sykes, 2006)
	Muqueux	
	Erosion et Ulcération de la muqueuse buccale Ulcération de la muqueuse nasale (épistaxis) Lésions conjonctivales kératite	
AUTRES SYMPTOMES		Références
-Anémie plus ou moins marqué due à l'hémorragie et au trouble de l'hématopoïèse /Leucocytose initiale suivie de leucopénie -Conjonctivite bilatérale-Kératite associée à une hyperhémie- Uvéite antérieur avec myosis -photophobie. -Vomissements, diarrhée, colite hémorragique chronique		(Greene et Sykes, 2006) (Bourdoiseau et Franc, 2008) (Carre <i>et al.</i> , 2010)

Quelques manifestations cliniques de la leishmaniose :



Figure 10 .Amaigrissement (Rosenthal et Marty, 2009)



Figure 11.Mise en évidence de nodules palpébraux chez un chien atteint de leishmaniose (Lamoureux *et al*, 2016)



Figure 12.Ulcère et squamosis (Bourdoiseau et Franc, 2008)



Figure 13.Griffose. Ongles de Fakir (Dedet, 1999).



Figure 14.Chancre d'inoculation au niveau du Chanfrein (Dedet, 1999 ;Bourdoiseau et Franc, 2008)



Figure 15.Chancre d'inoculation à la face interne de l'oreille Chanfrein (Dedet, 1999 ;Bourdoiseau et Franc, 2008)

9. Méthode de diagnostic

9.1. Chez l'Homme

Le diagnostic de certitude de la leishmaniose humaine est la détection des parasites au microscope, l'examen direct des frottis colorés au MGG, la culture des parasites sur un milieu spécifique (NNN), et la recherche de marqueurs d'infection (anticorps). Bien que le diagnostic de LV nécessite des prélèvements profonds (en pratique, frottis médullaires) les prélèvements de LC sont superficiels au niveau de la bordure inflammatoire de la lésion (grattage au vaccinostyle, à la curette, biopsie), (Izri, 2006 ; Belazzoug S, 2007).

Tableau 5. Techniques de diagnostic de la leishmaniose humaine (Tahir, *et al* 2014)

Méthodes diagnostiques	Formes cliniques		
	LV	LC	LCM
Diagnostic parasitologique	Frottis (moelle osseuse) Culture des tissus	Frottis (bordure lésion) Culture des tissus Histopathologie	Frottis (lésion) Culture des tissus Histopathologie
Diagnostic moléculaire	PCR Génotypage des Leishmania (sondes d'hybridation de PADN)	PCR - Genotypage des Leishmania	PCR Génotypage des Leishmania
Diagnostic immunologique	Immunofluorescence indirecte Méthode Immuno enzymatique Epreuve d'agglutination directe (DAT) Epreuve rapide d'immun chromatographie Electrosynerése	Epreuve d'hypersensibilité retardée (Test de Monténégro)	Test de Monténégro

9.2. Chez le chien

9.2.1. Diagnostic clinique

Basé sur les symptômes généraux et localisés avec adénopathie chez un chien séjournant ou ayant séjourné en zones d'endémie (Million, 2010) .

Tests rapides de diagnostic au cabinet :

Il s'agit de tests qualitatifs utilisés:

-Pour confirmer une suspicion clinique rapidement au cabinet et à moindre coût,

-Pour rassurer un propriétaire inquiet en zone de forte endémicité,

-Le Snap Leish® (sensibilité de 75, 86 %) reposant sur le principe de l'ELISA.

-Le Speed® Leish K (sensibilité de 98 % et spécificité de 100 %) reposant sur le principe de

L'immune chromatographie qui est à préférer dans les régions d'endémie.

-En cas de résultat négatif malgré une forte suspicion clinique, il convient de les renouveler ultérieurement ou d'avoir recours à des tests plus sensibles.

-En cas de résultat positif, et si les propriétaires sont motivés, il est préférable de réaliser tout de même un autre test de laboratoire quantitatif (PCR, ELISA, ou IFAT) lorsqu'un suivi thérapeutique est envisagé, afin de préciser le titre en anticorps (Durpoix, 2008)

9.2.2. Diagnostic de laboratoire

9.2.2.1. Direct :

La recherche des formes amastigotes du parasite est réalisée à partir d'une biopsie cutanée, médullaire, lymphatique et rarement hépatique ou splénique. (Bourdoiseau G. et Chermette R.; 2015) (Boni M., et al, 1999), ou d'un claque de lympho dermique à partir d'un coupeau cutané (Lamothe et Coll., 2004). Les observations sont réalisées après la coloration de Giemsa et les leishmanies apparaissent sous forme libre ou intracellulaires (monocytes, macrophages), ovalaires, de 2- 4 µm de diamètre avec un cytoplasme bleu-pâle. La sensibilité de cette technique varie entre 60 et 70% (Ferrer L., 1999).

- **Histopathologie** : Le parasite, sous sa forme amastigote, peut être détecté sur des préparations de sections de tissus infectés colorés à l'hématoxyline et résine. Cette technique est moins sensible que la cytologie et une recherche longue et laborieuse est nécessaire pour apercevoir les amastigotes (Xavier S., 2006).
- **La culture du parasite** : Le parasite est cultivé dans le milieu de Nicolle-Novy-Mac Neal à partir d'un prélèvement. C'est la méthode de référence, mais elle nécessite quelques semaines d'incubation. Elle n'est réalisée que par les laboratoires de recherche (Papierok G. 2002)
- **La PCR** : La PCR est la plus sensible des trois techniques: sa sensibilité est de 97 % Elle met en évidence l'ADN de *Leishmania*, même présent en faible quantité, dans les ponctions ganglionnaires ou de moelle. (Papierok, 2002) L'inconvénient de cette technique est qu'elle ne fait pas la différence entre les leishmanies vivantes et l'ADN leishmanien résiduel: il est donc préférable de l'utiliser pour confirmer le diagnostic et non dans le cadre d'un suivi thérapeutique (Hubert, 2006).
- **Les techniques d'immuno marquage** : Cette technique peut être utilisée lorsque l'histopathologie n'a pas mis en évidence de parasites malgré la forte suspicion de leishmaniose. Leur but est de révéler la présence d'antigènes présents dans le prélèvement (Lamothe, 2004).

9.2.2.2. Indirect

Les techniques de diagnostic indirect permettent la détection d'anticorps contre *Leishmania*. Il est à noter que la seule présence d'anticorps n'est pas suffisante pour déterminer la maladie. La sérologie permet de détecter les immunoglobulines circulantes, en pratique la différenciation des sous-classes n'étant pas réalisée et peut exister des réactions croisées avec certains parasites tels qu'*Erlichia canis*, entraînant de faux positifs. De faux négatifs sont également possibles car la séroconversion peut se faire de un à vingt-deux mois après l'infection (Briffod, 2011).

- **Immunofluorescence indirecte (IFI)** : Il s'agit d'une méthode sérologique de référence recommandée par l'OIE pour la recherche épidémiologique et la pratique clinique, Elle est réalisée en plaçant des dilutions successives du sérum à tester sur des lames où sont placés des antigènes parasitaires (promastigotes de *Leishmania*). Tous les anticorps présents dans le sérum se lieront à l'antigène et la réaction sera détectée à l'aide d'un anticorps fluorescent (fluorescéine) (Paltrinieri S. *et al* 2010)

Les échantillons pour lesquels on observe une fluorescence verte homogène à de fortes dilutions sont considérés comme positifs tandis que ceux présentant une coloration rouge matte sont considérés comme négatifs (Paltrinieri S. *et al* 2010).

Même si la spécificité et la sensibilité de cette technique sont proches de 100%, il existe des réactions croisées avec certains parasites en particulier *trypanosoma Cruzi* (Paltrinieri S. *et al*2010).

- **L'IFAT (Indirect Immunofluorescent Anti body Test)** : Appliqué sur sérum, et utilise des conjugués fluorescents anti-anticorps dirigés contre les leishmanies ainsi que des formes promastigotes de leishmanies. Les dilutions successives réalisées, permettent de quantifier le taux d'anticorps du sérum. Cette technique est très spécifique et très sensible, mais il faut noter que la sensibilité de l'IFAT utilisant des antigènes intacts sous forme de promastigotes n'est pas très bonne pour détecter les infections chez des chiens cliniquement sains (Maia et al. 2009).

- **ELISA (Enzyme LinkedImmunosorbentAssay)** : La technique ELISA est une méthode quantitative qui est préférentiellement utilisée par les épidémiologistes car elle a comme propriété d'être automatisable. Elle est réalisé sur sérums dilués et utilise des antigènes de leishmanies. Lorsque l'animal est séropositif, une réaction colorimétrique se produit et elle peut être quantifiée par spectrophotométrie, elle est au moins aussi sensible que l'IFI, et sa lecture est moins subjective car elle est réalisée par un spectrophotomètre (Papierok G. 2002).

- **Western Blot** : Western Blot est une méthode qualitative, mais elle est très sensible et spécifique. Elle est donc considérée comme une méthode de référence en sérologie. Elle permet la détection d'anticorps spécifiques d'antigènes de *Leishmania infantum* préalablement séparés par électrophorèse (Papierok G. 2002).

10. Pronostic

Le pronostic dans la leishmaniose canine est difficile à établir, il varie en fonction du statut clinique et para-clinique initial de l'animal (Bourdoiseau, G 2008), Le clinicien doit prendre en compte à la fois :

✓ Le caractère zoonotique de la maladie et le fait que le chien reste réservoir de parasites même après traitement spécifique. Tout chien leishmanien, présent dans un foyer où vit un sujet immunodéprimé est susceptible d'entretenir un foyer endémique (Bourdoiseau, G 2008).

✓ Les éléments biologiques comme une insuffisance rénale, une anémie arégénérative, une Thrombocytopénie, peuvent compliquer le pronostic (Bourdoiseau, G 2008).

Cependant, la leishmaniose canine doit toujours faire l'objet d'un pronostic réservé .C'est une maladie grave, dont le traitement, long et coûteux, ne permet souvent qu'une rémission transitoire, les rechutes sont fréquentes (Bourdoiseau, G 2008).

11. Traitement

Le traitement des leishmanioses reste encore difficile, en raison d'une part de la sensibilité aux produits disponibles, qui sont de surcroit anciens, toxiques et coûteux, et de phénomènes de résistance à travers le monde, principalement à l'antimoine. L'existence des produits non efficace complique encore le problème (Dedet, J.2009). La thérapeutique des leishmanioses est dominée, depuis les années 1920 par les dérivés stibiés qui demeurent encore de nos jours les médicaments de première intention (Bourdoiseau, G., 2008 ; Dedet, J.P.2001).

11.1. Traitement chez l'homme

11.1.1. Traitement de la leishmaniose viscérale

Tableau 6. Molécules de la 1 ère intention

Molécules de la 1 ère intention		Référence
les dérivés de l'antimoine pentavalent	L'antimoniote de méglumine (Glucantime 8,5 %) contre L Infantum et stibogluconate de sodlum (Pentostam 10 %) doit comporter une injection 20 mg/kg/ de stibogluconate de sodlum soit 60 mg/kg/ d'antimoniote de méglumine sur une durée de 28 à 30 jours.	OMS, 2010
Amphotéricine B (AmB)	C'est un Antibiotique macrolide, c'est le plus puissant des agents anti leishmaniens, Elle est actuellement l'alternative thérapeutique de choix pour les leishmanioses graves, mais sa toxicité rénale limite son utilisation. dose de 0,75 1,0 mg/kg/ un jour sur deux par perfusion intraveineuse dans une solution de D-glucose à 5% pendant 4 h.	(Dedet J 2001 ; Carre, N , 2010)
3. Amphotéricine B complexée avec des lipides	L'efficacité de l'amphotéricine B liposomale est recommandée en traitement de première ligne de la LV et est devenue en pratique le traitement de référence.	(Bern, C., 2006 ; Rosenthal, E, 2009)
Miltéfosine ;	Elle est active sur la membrane cellulaire (transport et transduction du signal) et elle a une activité Immuno-modulatrice sur les cellules T et les macrophages à administrée pendant 28 jours à dose de 2,5 mg/kg/ pour un enfant de 2 à 11 ans, 50 mg/jour pour un sujet de 12 ans (moins de 25 kg)/100 mg/jour pour(25 à 50 kg)/150 mg/jour pour un poids corporel supérieur à 50 kg	(Dedet, J , 2001 ; 2009)

Tableau 7. Molécules de la 2^{ème} intention

Molécules de la 2 ^{ème} intention		References
Aminoside (paromomycine)	un antibiotique aminoside agit en inhibant la synthèse de protéines parasites par liaison aux ribosomes .La paromomycine en association a démontré une supériorité face aux antimonies seuls, L'association permet de raccourcir la durée du traitement de 28 à 20 voire 17 jours et semble être l'association thérapeutique de choix dans les zones où les échecs de traitement par l'antimoine sont fréquents	(Minodier, P, 2003 ; Desjeux, P, 2005, Janvier F 2008 ; Dedet J, 2009)
Pentamidine	une diamine aromatique se présente sous le nom de Pentacrine n'est utilisée qu'exceptionnellement dans le traitement de la LV en raison de graves effets indésirables observés En revanche, ce produit est utilisé en première intention dans la LC	(Gangneux J, 1999)
Allopurinol (Analogue structural de l'hypoxanthine)	à la propriété de s'incorporer à l'ARN des leishmanies sur lesquelles il a un effet létal Produit administré par voie orale, il s'élimine rapidement par vole rénale. Ses effets indésirables sont limités à des troubles digestifs, des réactions cutanées ou de rares hypersensibilités généralisées. D'où son utilisation dans le traitement des leishmanioses humaines C'est principalement en association avec le Glucantime, le kténoconazole, le fluconazole ou ritraconazole que les résultats sont les meilleurs	(Gangneux J, 1999 ; Dedet J, 2009)

11.1.2. Traitement de leishmaniose cutanée

Tableau 8. Posologie des médicaments utilisés dans le traitement contre la leishmaniose cutanée (Cabanillas B, 2011)

Médicament	Dosage
Antimoniés pentavalents (comme le stibogluconate et l'antimoniote de méglumine)	20 mg/kg/jour IM ou IV x 20 jours
Antimoniéspentavalents Intra-lésionnel	1 ml par lésion/jour x 8-15 fois
Miltéfosine	2,5 mg/kg/jour x 28 jours
Pentamidine	2-4 mg/kg/jour ou chaque 2 jour IV
Paromomycine	x 15 doses Topique, deux fois/jour

Im: administration Intramusculaire

Iv: administration intraveineuse

11.2. Traitement chez le chien

Après la confirmation du diagnostic, le vétérinaire et le propriétaire du chien vont décider de choisir entre traiter l'animal en suivant un traitement (symptomatique ou spécifique) ou l'euthanasie. Ce choix est basé sur deux critères essentiels : (Bourdoiseau G, 2000) le risque de transmission à l'homme et les chances de guérison de l'animal.

11.2.1. Traitement symptomatique

A pour but de corriger les troubles les plus graves détectés notamment :

La réanimation rénale : basé sur la perfusion et par des corticoïdes (prednisone 2mg/Kg/J durant 7 jours par voie orale) dans le cas où aucune amélioration clinique n'est observé après traitement, les lésions rénales seraient irréversibles et incompatibles à la survie de l'animal (Bourdoiseau G et Denerolle p 2000).

11.2.2. Traitement spécifique

repose sur l'association De Glucantime (principe leishmanicide) , à la dose de 100 mg/kg/j par voie sous-cutanée pendant 28 jours et allopurinol (Zyloric, médicament réservé à l'homme), principe leishmaniostatique, à la dose de 15 mg/kg deux fois par jour, par la voie orale, à vie (Bourdoiseau G. et Charmette R , 2015).

Le non-respect de la dose, de la durée, de la fréquence et de la voie d'administration peut conduire à une diminution d'efficacité, une augmentation de la toxicité et réapparition d'une chimiorésistance. (Beugnet F, 2013).

D'autres molécules sont ou ont été utilisées mais présentent des inconvénients majeurs L'amphotéricine B (Fungizone) : néphrotoxique, difficile à administration (voie intraveineuse stricte); La Miltéfosine : peu toxique (sauf tératogénicité) La paromomycine : néphrotoxique.

12. Le suivi

L'animal traité doit être suivi régulièrement par:

- ✓ **Un examen clinique** afin de détecter toute rechute: les signes cliniques évocateurs (amaigrissement, abattement, etc.); l'administration continue d'allopurinol diminue significativement les risques de rechute. (Bourdoiseau et Franc, 2008)
- ✓ **Un examen biologique complet** (protéïnémie et électrophorèse, urémie, créatininémie, densité urinaire) pour suivre l'évolution de l'anémie (a)régénérative et de l'insuffisance rénale (Bourdoiseau et Franc, 2008)
- ✓ **Un examen sérologique** Ex : immunofluorescence indirecte (Bourdoiseau et Franc, 2008)

13. Prophylaxie

13.1. La lutte anti-vectorielle (Bussieras, J., Chermette, 1992)

- Éviter les eaux stagnantes et les zones humides dans les jardins.
- Enduire les murs, les abris du bétail avec de la chaux.
- Détruire les déchets organiques avec de la chaux.
- Le recours aux insecticides peut prévenir les piqûres infectantes de phlébotomes. L'utilisation massive et prolongée de ces colliers sur des chiens vivant en zone d'endémie a démontré non seulement une diminution du nombre de cas d'infection chez le chien (Maroli M, 2001) mais également chez l'homme (Mazloumi G, 2002) confirmant ainsi que la lutte contre la leishmaniose canine est à la base de la protection de l'homme (Bourdoiseau et Franc, 2008).

13.2. La vaccination contre la leishmaniose canine

Une vaccination efficace contre la leishmaniose canine peut empêcher la survenue de la maladie chez le chien et constitue une stratégie majeure pour diminuer la menace de la transmission à l'homme (OMS, 2010).

Le vaccin contre la leishmaniose canine devrait avoir les propriétés suivantes (Jaffe C, 1999) :

Induction d'une réponse immunitaire de type Th1 conférant à l'animal une résistance à l'infection;

- Efficacité sur tous les stades parasitaires.
- Stabilité, coût modéré, efficacité durable.
- Induction d'une immunité stérile, c'est-à-dire empêcher l'infection par les leishmanies et pas seulement éviter le développement de la maladie. Ceci est important dans le cadre de la leishmaniose car les chiens leishmaniens asymptomatiques constituent un réservoir de parasites. Ce type de vaccin présenterait une mesure prophylactique à la fois pour la leishmaniose canine et pour la leishmaniose humaine (Jaffe C, 1999).

PARTIE 2

Synthèse bibliographique sur la leishmaniose animale en Algérie

Résumé

La leishmaniose est une maladie parasitaire, vectorielle, tropicale négligée, émergente ou ré-émergente ces dernières années, qui présentent un problème de santé majeur. Elle est due à un protozoaire du genre leishmania. Cette maladie est transmise à l'homme et à diverse mammifères par la pique d'un diptère hématophages, « phlébotome ». La présente étude vise à collecter, compiler et résumer les données sur la prévalence de la leishmaniose chez l'espèce Canine en Algérie.

Cinq bases de données ont été utilisées pour rechercher des données séro-épidémiologiques sur la prévalence des anticorps anti-leishmaniens chez le chien entre 2004 et 2021 en provenance de différentes régions d'Algérie. La recherche s'est concentrée sur les données obtenues par des tests de sérologie sur des chiens.

Un total de 3263 échantillons individuels provenant de 8 wilayas (Alger, Tizi-Ouzou, Tlemcen, Mostaganem, Tipaza, Boumerdes, Bejaïa, Jijel) décrits dans 5 articles différents.

Les résultats peuvent contribuer à une analyse épidémiologique actualisée, mais peuvent également être utilisés comme un apport important à l'analyse quantitative des modèles d'évaluation des risques. D'autres études sont nécessaires pour une évaluation meilleure et continue de en rapport avec cette zoonose.

Mots-clés: Leishmaniose, canine, sérologie, prévalence, Méta-analyse, zoonose, Algérie, Séroprévalence.

Introduction

La leishmaniose causée par *Leishmania infantum* est endémique dans le bassin méditerranéen où le chien est considéré comme le principal réservoir domestique de la leishmaniose viscérale humaine (LV) (Alvar et al, 2004).

La leishmaniose canine (LC) causée par *L. infantum* est une zoonose grave (Moreno J et Alvar J, 2002). Les parasites sont transmis par les piqûres de phlébotomes (Killick-Kendrick, 1990 ; Izri et al, 1990), leurs période d'incubation varie de quelques mois à plusieurs années. Les caractéristiques cliniques de la maladie varient d'une infection subclinique autolimitant à une maladie mortelle (Oliva, 2006).

La méta-analyse est une méthode permettant de synthétiser les résultats de diverses études pour une question donnée et a été appliquée à un large éventail de questions de sécurité alimentaire (Gonzales-Baronet Butler, 2011).

Les avantages de la méta-analyse comprennent la fourniture d'un résumé statistique basé sur de multiples études individuelles, augmentant la précision dans l'estimation des effets, et en prenant la taille d'études en compte (Glineret al, 2009).

L'objectif de cette revue systématique et de cette méta-analyse est de recueillir des données sérologiques sur la prévalence d'anticorps anti-leishmaniens et les facteurs de risque en Algérie pour fournir une estimation quantitative de l'infection à *leishmania* chez les chiens s'appliquent à un large éventail de questions relatives à l'isolement du parasite leishmania et aux animaux réservoirs du parasite.

Matériels et méthodes

1. La recherche bibliographique a été effectuée selon les critères suivants :

a) Type d'articles : Articles complets, les données non publiées ont été prises en compte.

b) Type d'études : Toutes les études descriptives sur la leishmaniose animale en Algérie étaient concernés.

Les régions géographiques ont été prises en compte.

2. 5 Bases de données : Les études pertinentes en anglais et en français ont été identifiées en effectuant des recherches dans les bases de données bibliographiques : Pub Med, Google Scholar, Science Direct, Scopus et NCBI.

3. Stratégie de recherche .Nous avons procédé à une revue systématique de la littérature sur la séroprévalence de *leishmania*. La chaîne de recherche utilisée était la suivante : "canine", "chien", "leishmaniose", "Algérie", "leishmaniose chez l'animal", "Prévalence", " Incidence", "leishmania", "leishmaniasis" séroprévalence", "séro-épidémiologie" "Prévention", et "anticorps anti- leishmaniens".

Les critères de recherche ont été spécifiés à l'avance et la recherche a été exécutée le 04/06/2021 et la dernière mise à jour le 04/07/2021.

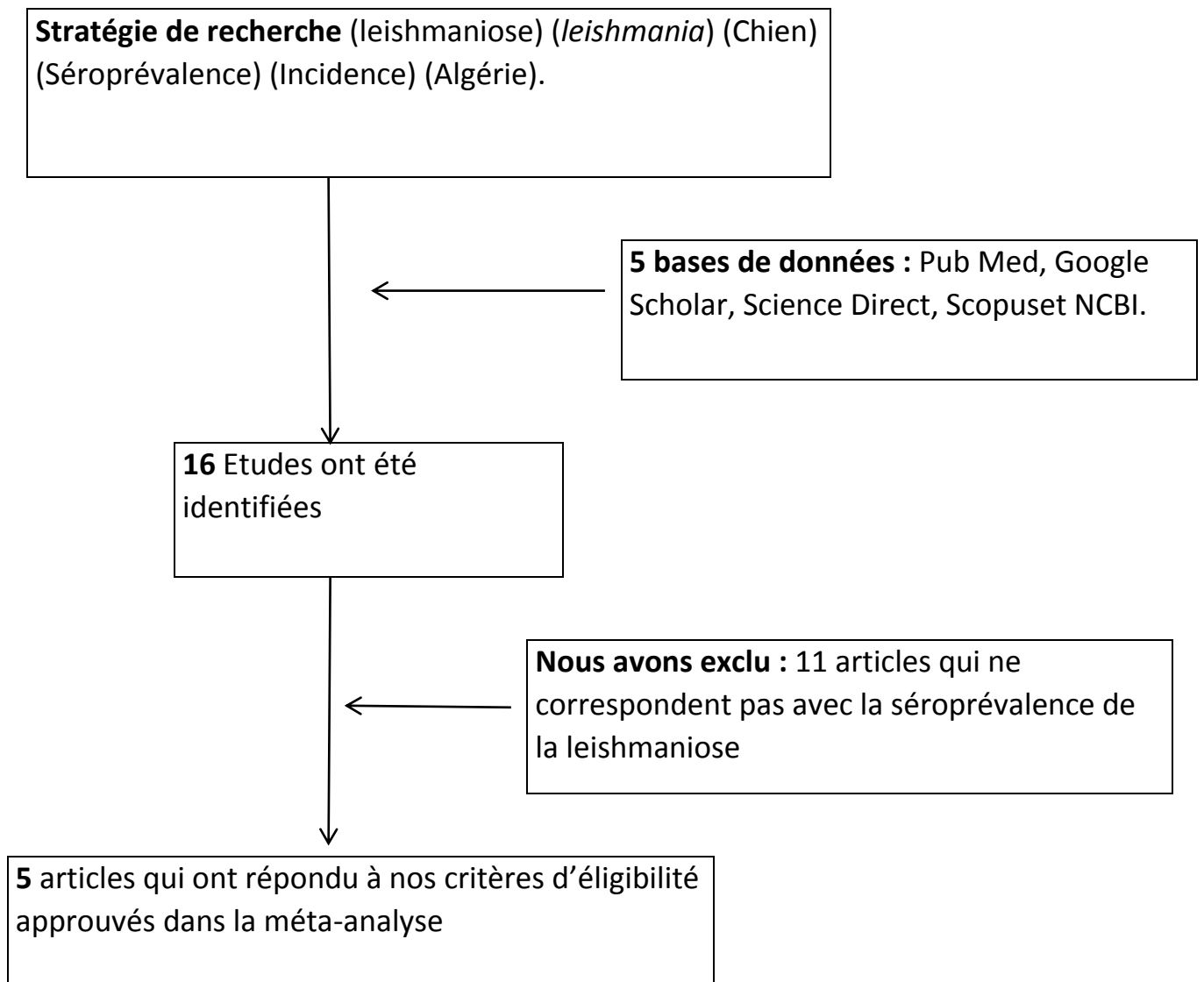


Figure 16. Schéma de la sélection des études

Tableau 9. Caractéristiques de base des études incluses

Année de publication	Références	wilaya	Total	Positif	Pourcentage	Méthode de laboratoire
2004	Benikhlef R, 2004	Alger	1	1	100 %	IFI
2010	Adel A et al ., 2010	Alger	462	/	/	IFAT/ DAT
2011	Bessad A, 2011	Tizi-Ouzou	13 chacals	1 Chacal	7,6 %	IFI / PCR
2015	Adel A, 2015	Alger, Tizi-Ouzou, Tlemcen, Mostaganem, Tipaza, Boumerdes, Bejaia, Jijel	2184	/	11 %	IFAT/ DAT
2017	Mouloua A, 2017	Tizi-Ouzou	603	/	9.95 %	IFAT

Collecte de données

Nous avons procédé à une recherche exhaustive de toutes les bases de données. Nous avons également étudié les titres et les résumés de tous les articles et nous avons récupéré les données.

Les références bibliographiques collectées ont été soigneusement vérifiées. Enfin, des articles présentant les paramètres épidémiologiques ont été sélectionnés et 5 articles ont été inclus. Les articles faisant état de la distribution de la leishmaniose en Algérie ou de la prévalence de la leishmaniose animale ont été inclus dans l'étude (tableau 9).

Nous avons effectué une recherche exhaustive dans toutes les bases de données. Plusieurs critères ont été utilisés pour sélectionner les études admissibles :

- 1- Les études ont été réalisées sur des animaux en Algérie ;
- 2- Les études portant sur la séroprévalence de la leishmaniose qui devait être détectée par : immunofluorescence indirecte (IFI), polymérase Chain réaction (PCR), test d'agglutination direct (DAT) test d'anticorps fluorescent indirect (IFAT).
- 3- La stratégie d'échantillonnage devait être orientée vers une population aléatoire.

Les données suivantes ont été extraites de la littérature : auteur, année de publication, taux de prévalence, région géographique de l'étude, la taille de l'échantillon (nombre d'animaux examinés), les tests de diagnostic et l'année de réalisation des études (tableaux 9, 10).

Les références des données publiées ont été également vérifiées pour éviter de manquer des données.

Analyse des données

Les données ont été enregistrées dans un tableur Microsoft Excel

Résultats et discussion :

Parmi les cinq bases de données consultées et les données non publiées de 2004 à 2017 (13 ans), soit un total de 5 études issues de 5 articles était éligible pour être inclus dans cet examen systématique et étude de méta-analyse. Les résultats des recherches bibliographiques figurent dans le tableau 9.

Notre analyse a porté sur un total de 3263 chiens et 13 Chacals. Toutes les études choisies ont été conçues comme des études transversales tracés et évalués la prévalence de l'infection à *Leishmania* parmi les chiens dans différentes régions de l'Algérie. Bien que les tests de diagnostic les plus utilisés dans les enquêtes sur 13 ans pour les chiens étaient, L'immunofluorescence indirecte (IFI, n=3) Dans 3 Articles et test anticorps fluorescence Indirect (IFAT, n=2), d'autres recherches ont également utilisé le test d'agglutination direct n=2 et PCR n= 2

Tableau 10. Séroprévalence de la leishmaniose canine dans les différentes régions d'Algérie par IFI IFAT, PCR et DAT

Wilaya	IFI		IFAT		PCR		DAT	Séroprévalence %	Reference
	+	Séroprévalence %	+	Séroprévalence %	+	Séroprévalence %	+		
Alger	1	100%	/	/	/	/	/	/	Benikhlef, 2004
Alger		/	/		/			91.7%	Adel, 2010
Tizi-Ouzou	1	50%			1	50%	/	/	Bessad ,2011
Tlemcen,								85%	Adel, 2015
Mostaganem,		/		27% dans la 2eme phase vectorielle	/			8% dans la 1ere phase vectorielle 13% dans la 2eme phase vectorielle	
Tipaza,		/	/		/	/	/	31 % dans la phase vectorielle	
Boumerdes,		/			/	/	/		
Bejaia,		/		47% Dans les deux phases vectorielles	/	/	/	36% Dans la 2eme phase vectorielle	
Jijel		/		30% dans La 1 ^{ere} phase vectorielle	/		/	/	
Tizi-Ouzou	60	9.95 %	/	/	/	/	/	/	Mouloua ,2017

La leishmaniose a une très large répartition géographique et est connue pour être l'une des infections parasitaires, elle est transmise à l'homme et à divers mammifères par la pique d'un diptère hématophage, le phlébotome. Par conséquent, l'évaluation des tests sérologiques devient importante afin d'utiliser des tests sensibles et spécifiques dans les enquêtes sérologiques (Moreno *et al.* 1991 ; Uggla *et al.* 1983).

Pour les infections animales en Algérie, un déficit de connaissances a été enregistré. Les questions qui nous ont conduits à réaliser cette étude étaient de savoir si l'Algérie avait une prévalence significative de la leishmaniose, et si l'épidémiologie de cette maladie a évolué de 1882 à ce jour. Cinq bases de données ont été consultées et 5 études ont été sélectionnées, portant sur 3263 individus.

En ce qui concerne l'histoire de l'évolution de la leishmaniose, la présence de *Leishmania* en Algérie pourrait être due à l'abondance du phlébotome et la géographie du pays.

Une augmentation du nombre d'études a été enregistrée entre 2004 et 2017. Cela est peut-être dû à la reconnaissance du fait que la leishmaniose est un défi de santé animale et publique.

Les résultats de cette étude nous ont permis d'estimer la prévalence de la leishmaniose chez différents animaux (Canidés domestiques et sauvages). En effet, l'infection par *leishmanie* est répandue chez certains canidés sauvages tels que le chacal doré.

Pour détecter l'infection de la *leishmaniose* chez le chien, de nombreuses techniques ont été utilisées. Il y avait un manque de diversité dans les techniques et des méthodes sérologiques ont été utilisées, excepté une étude qui a utilisé la méthode moléculaire. Cela pourrait s'expliquer par le manque d'outils de diagnostic moléculaire, en particulier dans les laboratoires publics, et par le peu d'informations concernant les facteurs de risque contributifs.

Parmi les différentes espèces, deux principaux facteurs de risque pour la présence d'anticorps anti-leishmaniens ont été identifiés à partir de différentes études : l'âge, la région...

La séroprévalence des anticorps anti-leishmaniens notablement plus élevée au Nord algérien. Cette haute prévalence est liée au climat, dont le taux d'humidité est relativement élevé qui caractérise le nord algérien ce qui augmente le taux d'activité des phlébotomes.

L'importance du facteur âge a été démontrée par Mouloua, 2017 ; qui rapporte que la séropositivité augmente avec l'augmentation d'âge. En effet, les animaux âgés de plus de 5 ans

sont plus affectés que les plus jeunes, et la différence est significative. Par contre, la séroprévalence selon le sexe n'a pas montré de différences.

L'augmentation de la densité des phlébotomes surtout dans les régions humides et subhumides est considérée comme la clé de voute de nombreux foyers selon Mouloua (2017). D'après Adel, 2015 les phlébotomes sont actifs pendant les mois les plus chauds de l'année. Il existe également une relation similaire entre la précipitation et la séropositivité rapportée par Ntais (2013).

L'importance de connaître tous les réservoirs du parasite a été démontrée par Bessad (2011) qui a incriminé pour la première fois le chacal doré comme un réservoir potentiel de la leishmaniose viscérale en Kabylie.

L'écart entre les taux de séroprévalence observés par les différents auteurs pourrait être dû aux variations climatiques, les conditions écologiques, la technique de diagnostic utilisée, car la spécificité et la sensibilité peuvent parfois varier entre les tests et au sein d'un même test, au point que pour un même test, le seuil de coupure positif peut changer d'une étude à l'autre (Cenci-Goga et al. 2013 ; Liu et al. 2015) ainsi que la taille de l'échantillon et la procédure d'échantillonnage (Hanif et Tasawar 2016).

Conclusion

En conclusion, la leishmaniose ne semble pas être rare en Algérie. La différence pourrait donc être associée aux conditions écologiques/climatiques, à la présence de phlébotome et aux réservoirs canidés sauvages ou domestiques.

Ces résultats sont d'une grande importance pour les vétérinaires responsables de la santé publique, les vétérinaires praticiens et les agriculteurs afin d'améliorer le contrôle et les mesures prophylactiques appliquées. Néanmoins, une étude plus approfondie devrait être menée afin d'explorer l'impact du parasite sur la santé publique et animale.

Références bibliographiques

Abonnenc E, 1972. Les phlébotomes de la région éthiopienne. Orstom Ed, 1972, 289 p

Adel A, Saegerman C, Speybroeck N, Praet N, Victor B , De Deken R, Soukehal A, Berkvens D, 2010. Canine leishmaniasis in Algeria: True prevalence and diagnostic test characteristics in groups of dogs of different functional type. *Veterinary Parasitology* 172, 204-213.

Adel A, Abatih E, Speybroeck N, Soukehal A, Bouguedour R, Boughalem K, Bouhbal A, Djerbar M, Saegerman C, Berkvens D, 2015. Estimation of Canine Leishmania Infection Prevalence in Six Cities of the Algerian Littoral Zone Using a Bayesian Approach. *PLOS ONE* DOI 10.1371/journal.pone.0117313

Alvar J, Cañavate C, Molina R, Moreno J, Nieto J 2004. Canine leishmaniasis. *Advances in Parasitology* 57: 1–88. Doi: 10.1016/S0065-308X (04)57001-X PMID: 15504537.

Amrani Hassania M, H. Lahloua, M. Alamia, A. F. Babaa, G. el Youssfib, L. Ismailib, S. Chaoukib, S. Atmanib, M. Hidab., 2011. Aspects biologiques de la leishmaniose viscérale infantile. *Revue Francophone Des Laboratoires* - N°429.

Andrade N, Cunha Junior, E, Faioes, V. D. S., Martins, T. P., Silva, L., Leon, L. Santos, E. 2018. Leishmaniasis treatment: update of possibilities for drug repurposing.

Ashford R.W. 2000. The leishmaniasis emerging and reemerging Zoonosis. *International journal for parasitology*, 30(12), 1269-1281.

Banuls A.L., Hide M. Prugnolle F. 2007. *Leishmania* and the Leishmaniasis A Parasite Genetic Update and Advances in Taxonomy, Epidemiology and Pathogenicity in Humans. *Advances in parasitology*, 64, 1-458.

Belazzoug S. 1983. Le nouveau foyer de leishmaniose cutanée de M'sila (Algérie), infestation naturelle de « *Psammomys obesus* » (rongeur, gerbillidé). *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 76 :146-9.

Belazzoug S. 1984. La leishmaniose en Algérie à travers l'identification iso enzymatique des souches. – Coll. Inter. *Leishmania*, Montpellier: 397-400.

Belazzoug S. 1991. The sandflies of Algeria. – *Parasitologia* 33 ,85-87.

Belazzoug S. 1983. Isolation of *Leishmania major* Yakimoff et Schokhor, 1914 from *Psammomys obesus* Gretschmar, 1828 (*Rodentia: Gerbillidae*) in Algeria. *Med.*, 77 , 6. 876

Belazzoug S. Khodja A. Belkaid, M. 1985. La leishmaniose cutanée du nord de L'Algérie. *Bull Soc Pathol Exot*; 78 : 615-622 .

- Benikhlef R., Harrat Z., Toudjine M., Djerbouh A., Bendali-Braham S., Belkaid M. 2004**Présence de *Leishmania infantum* MON-24 chez le Chien. *Médecine Tropicale*, 64 (4): 381-383
- Berchi S. (1990):** Ecologie des phlébotomes (Diptera, Psychodidae) de l'Est algérien. – Mem. Mag. Ent. Appl. Univ. Constantine, 116pp.
- Bern, C Adler-Moore,J., Berenguer, J., Boelaert, M., Boer, M.D., Davidson, R.N. 2006.** "Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis". *Rev Anti-infect Agents*; 43,917-24.
- Bessad A., Mouloua K., Kherrachi I., Benbetka S., Benikhlef R., Mezai G. Harrat Z.2012.***Leishmania infantum* MON-1 isolé d'un chacal doré (*Canis aureus*) en Grande Kabylie (Algérie) 105(1), 5-7
- Beugnet F., Chalvet-Monfray K., Bourdoiseau G., Guillot J.** Les maladies vectorielles du chien Etat des lieux, *La dépêche vétérinaire* N°133, Mai 2013
- Boni M., DIVONST B. et DEREUR J.; 1999.**intérêt des techniques de laboratoire dans le diagnostic de la leishmaniose canine; *R.F.L*, 310, 33-39.
- Bourdoiseau, G., Franc, M., 2008.** Leishmaniose canine et féline" *EMC-Vétérinaire*, [Article 1350). 1-10
- Bourdoiseau G. et Charmette R., 2015.** La leishmaniose canine à *Leishmania infantum*: données actuelles sur une zoonose négligée, *revue francophone des laboratoires*, 477:25-34.
- Bourdoiseau, Gilles, et Ph Denerolle.2000.** Traitement de la leishmaniose canine: actualités ». *Revue médicale vétérinaire*, 151,5,395-400
- Bourée P., Bisaro F., Ensaf A., 2014.**Les leishmaniose: Une zoonose aux multiples aspects. *Option Bio* n° 502 (2014) 16-19.
- Boussaa S, 2008.** Epidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc effet de l'urbanisation sur la répartition des phlébotomes et caractérisation moléculaire de leurs populations. Thèse de doctorat
- Briffod C. 2011.** -Revue actuelle en matière de Leishmaniose canine. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse 3, 101p.
- Bussieras, J., Chermette, R. Parasitologie vétérinaire. 1992.** Fascicule 2. Protozoologie. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Service de Parasitologie. 186p.
- Cabanillas, B.J.2011,** "Caractérisation de principes actifs anti leishmaniens isolés de Piperaceae et Zingiberaceae médicinales péruviennes". Thèse de doctorat, Université de Toulouse.

Caumes E, P. Bourée, 2008. Diagnostic des parasitoses cutanées en France, Volume 2008, Issue 399, Pages 55-62,

Carre, N., Collot, M., Guillard, P., Horellou, M., Gangneux. 2010., « La leishmaniose viscérale : Epidémiologie, diagnostic, traitement et prophylaxie ». Journal de Pharmacie Clinique. Volume 29, 3, 121-48,

Centre National de Reference de la leishmaniose : www.parasitologie.univ-montp1.fr/leish2.htm consulté le 21.06.2021

Charaa, W. 2015. *Etude des propriétés catalytiques de composite polymère. Nanoparticules d'argent* Doctoral dissertation.

Cherif K. 2014. Enade éco épidémiologique de l'Inshanuniose cutanée dans le bassin du hodna Msila, Thèse de doctorat

Ciaramella P., Oliva G., De Luna R., Gradoni L., Ambrosio R., Cortese L., Scalone A., Persechino S. 1997.A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmaniainfantum*. Rec., 141, 539-543.

Costa Durao J.F., Rebelo E., Peleteiro M.C., Correia J.J. , Simoes G. 1994.Primeiro caso de leishmaniose em gato doméstico (*Felis catus domesticus*) detectado em Portugal (Concelho de Sesimbra): not a preliminary. *Revista Portugues Ciências Veterinaria*, 89, 140-144.

Dedet J. P. 1999. Leishmanies. Leishmanioses clinique et thérapeutique. Encycl Méd (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses : 8-506- A-20, 1995, 6p.

Dedet J.P. 1999. Les leishmanioses. Ed. Ellipses Paris, 227-236.

Dedet J. P. 2009. Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. *EMC. Elsevier Masson SAS*, Paris, Maladies infectieuses, 8, 506-510.

Dedet, J.P. 2001."Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique Encyclopédie Médico-Chirurgical, 8. 506-610.

Dedet, J.P.2009Leishmanies, leishmanioses: biologie, clinique et thérapeutique, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8- 506-A-10.

Dedet, J.P., 2009 "Leishmanies, leishmanioses: biologie, clinique et thérapeutique", EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-506-A-10

Dedet J. P., Bernard C., Nicole D. et Gilles B. 2013. Épidémiologie des leishmanioses autochtones en France métropolitaine et d'outre-mer, Presse Med : p01- 12.

Depaquit J, Naucke TJ, Schmitt C, Ferté H, Léger N. 2005. A molecular analysis of the subgenus *Transphlebotomus* Artemiev, 1984 (*Phlebotomus*, Diptera, Psychodidae) inferred from ND4 mtDNA with new northern records of *Phlebotomus mascittii* Grassi, 1908. 95 113-116.

Dermine JF, Goyette G, Houde M, et al. 2005 *Leishmania donovani* lipophosphoglycan disrupts phagosome microdomains in J774 macrophages. *Cell Microbiol*; 7 : 1263–70.

Desjeux, P. 2005. Options thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale". *Med Mal Infect*; 35, , 574-6.

Dolmatova AV, Demina NA 1971. Les Phlébotomes et les maladies qu'ils transmettent. ORSTOM ed, 168 p.

Durpoix A. 1998. -Etude épidémiologique de la leishmaniose canine dans le sud de la France techniques de diagnostic, prophylaxie et définition de la zone d'enzootie. Influence des facteurs environnementaux. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon 1, 108p.

Eddaikra N, Aït Oudhia K, Oury B, Harrat Z , Sereno D., 2014 Retrospective and ongoing researches on *Leishmania* antimony resistance in Algeria. *Microbial pathogens and strategies for combating them : science, technology and education, 2013 ; 678-689.* Institut National de Santé Publique. Situation épidémiologique de l'année. *Epidémiologiques Mens .25: 9.*

Ferrer.L.M .1999 Clinical aspects of canine leishmaniasis. *Canine leishmaniasis an update.* Proceeding of the international canine leishmaniasis form Barcelona, Span, p 6-10

Galati, E. A., Galvis-Ovallos, F., Lawyer, P., Léger, N., Depaquit, J. 2017. An illustrated guide for characters and terminology used in descriptions of *Phlebotominae* Diptera, Psychodidae. *Parasite, 24*

Gangneux, JP., 1999 "Traitement de la leishmaniose viscérale modalités récentes". *Presse Med*; 28, 2057-66.

Harrat Z., Boubidi S.C., Pratlong F., Benikhlef R., Selt B., Dedet J.P., Ravel C., Belkaid M. 2009 : Description of *Leishmania* close to *L.killicki* (Rioux, Lanotte et Pratlong, 1986) in Algeria ; *Trans. , 103 716-720.*

Herrer A. 1982 Empleo de hamster dorado como animal centinela en localidades donde es endémica la uta (*leishmaniasis tegumentaria*), *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 24, 162-167.

Hubert B. 2006 Comment diagnostiquer la leishmaniose canine. *Le Point Vét,* 270, 54.

Izri M, Belazzoug S, Boudjebba Y, Dereure J, Pratlong S, et al. 1990. *Leishmania infantum* MON-1 isolated from *Phlebotomus perniciosus*, in Kabylia (Algeria). *Annales de Parasitologie Humaine et Com parée* 65: 151–152. PMID: 2080833

Izri M.A., Marty P., Fauran P., Le Fichoux Y. & J. Rousset., 1994 .*Phlebotomus SHUILOLHZL PARROT, 1930* (Diptera: Psychodidae) dans le Sud-Est de la France. – *Parasite* 1: 286.

- Izri A., Depaquit P., Parola P., 2006.** Phlebotomes et transmission d'agents pathogènes autour du bassin méditerranéen. *Med Trop* 66 429-435
- IZRI A. et BELAZZOUG S., 2007 .**Diagnostic de laboratoire des leishmanioses rencontrées en Algérie. *Revue Francophone des Laboratoires*, 396: 1-10.
- Izri MA., Bendjaballah A., Andrian tsoanirina, Durand, 2014.**Contaneous leishmaniasis caused by *Leishmania killicki*, Algeria. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 20, No. 3, 502-503.
- Jaffe, C.L.1999** "Prospectives for a vaccine against canine leishmaniasis. In: *Canine leishmaniasis an update*. Barcelona, Spain, Wiesbaden Hoechst Roussel Vet. 66-71.
- Janvier F, Morillon M, Olliaro P.2008 .**Leishmaniose viscérale: efficacité clinique et résistance aux différentes molécules. *Médecine Tropicale*; 68, 89-101.
- Jaouadi K., Haouas N., Chaara D., Gorcii M., Chargui N., Augot D. Babba H. 2011.**First detection of *Leishmania killicki* (*Kinetoplastida, Trypanosomatidae*) in *Ctenodactylus gundi* (Rodentia, *Ctenodactylidae*), a possible reservoir of human cutaneous leishmaniasis in Tunisia. *Parasites et vectors*, 4(1), 159.
- Jasper , 2015.***Vulpes vulpes silacea*, Iberian Red Fox. In Flickr. <https://flic.kr/p/AKRfuz> (consulté le 22/06/2021)
- Kamhawi, S ,2006.**Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites: friends or foes, *Trends Parasitol* 22 (9), 439-445.
- Kaye, P., & Scott, P. 2011.** *Leishmaniasis: complexity at the host–pathogen interface. Nature Reviews Microbiology*, 9(8), 604 615.
- Killick-Kendrick R 1990.**Phlebotomine vectors of the leishmaniasis: a review. *Medical and Veterinary Entomology* 4: 1–24. Doi: 10.1111/j.1365-2915.1990.tb00255.x PMID: 2132963
- Killik-kendrick R, 2002.** Phlebotomine sand flies: biology and control, Chapitre 12. Les phlébotomes.
- Lamothe, Gaudray C, Zarka P. 2004.**Diagnostic de la leishmaniose canine *Prat Med Chir, Anim, Cie*, 39, 41-46
- Lamonthe J; Quadray C; Zarka P.; 2004.** Diagnostic de la leishmaniose canine: *prat.Med.Chir Anim.Cie*, V-39.
- Lamoureux Anaïs, Guyonnet Alexandre, Benchekroun Ghita, Guillot Jacques, Maurey Christelle, 2016.** La leishmaniose canine, une maladie à présentation protéiforme. *Medecine interne*.20-27

Léger, F et Ruelle, S.2014. Raton laveur et chien viverrin: le point sur leur répartition en France. *Faune sauvage*, vol. 302, p. 9-16.

Maia C., Ramada J., Cristovao J.M., Goncalves L, Campino L 2009. Diagnosis of canine leishmaniasis: Conventional and molecular techniques using different tissues. *The Veterinary Journal*, 179, 142-144.

Maroli, M, Mizzon, V, Siragusa, C, D'Oorazi, A, Gradoni, L. 2001 "Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of delta methrinim pregated dog collars in southern Italy". *Med Vet Entomol*; 15, 358-63.

Mazloumi Gavvani, A.S., Hodjati, M.H., Mohite, H., Davies, C.R., 2002. "Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial". *Lancet*. 360, 374-379.

Mihoubi I., De Monbrison F., Frahtia K., Picot S., Gassem N. 2012 Contribution de la PCR en temps réel pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale infantile en Algérie. *Médecine et Santé Tropicales* 2012 ; 22 : 61-64.

Minodier, P., Robert, S., Retornaz, K., Garnier, JM.2003 "Leishmaniose infantile: nouvelles thérapeutiques *Arch Pediatr*. 10, (Suppl. 5), 5550-6..

Million C. 2010. Principales dermatoses des animaux domestiques transmissibles à l'homme ». Université Claude-Bernard - Lyon-I

MOULOUA A, BOUBIDP C, BOUIBA L, MEZAP G, MADIOU M, HARRAT Z, 2017. Impact environnemental sur la répartition des leishmanioses dans le foyer de Tizi-Ouzou (Algérie). *Revue Méd. Vét.*, 168, 10-12, 252-261

Moreno J, Alvar J 2002. Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental Model. *Trends in Parasitology* 18: 399–405. Doi: 10.1016/S1471-4922(02)02347-4.

Niang A-A., Geoffroy B., Angel G., Trouillet J., Killik-Kendrick R., Hervy J-P., Nozois JP. Datry A., Danis M., Brunhes J., 2000. Les phlébotomes d'Afrique de l'Ouest : logiciel d'identification et d'enseignement. Paris (FRA) ; Dakar : IRD ; IFAN, 1 CD ROM (Didactiques).

Nozais J.P. 1999. *Traité de Parasitologie Médicale* Edition. *Flammarion. Paris*. 355p.

Nzelu CO., Kato H., Pupilampu N., Desewu K., Odoom S., Wilson MD., et al.2014. First Detection of *Leishmania tropica* DNA and *Trypanosoma* Species in *Sergentomyia* Sand Flies

(Diptera: Psychodidae) from an Outbreak Area of Cutaneous Leishmaniasis in Ghana. *PLoS Negl Trop Dis*, 8(2).

Oliva G, Scalone A, Foglia-Manzillo V, Gramiccia M, Pagano A, et al. 2006 .Incidence and Time course of *Leishmania infantum* infections examined by parasitological, serologic, and Nested-PCR techniques in a cohort of naive dogs exposed to three consecutive transmissions Seasons. *Journal of Clinical Microbiology* 44: 1318–1322. Doi: 10.1128/JCM.44.4.1318-1322.2006 PMID: 16597857

PAPIEROK GM. 2002Diagnostic biologique de la leishmaniose canine et perspective. *Nv. Prat. Vét.*, 159, 65-68.

Passos V.M.A., Lasmar E.B., Gontijo C.M.F., Fernandes O. Degrave W.1996. Natural infection of a domestic cat (*Felis domesticus*) with *Leishmania* (*Viannia*) in the metropolitan region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais. *Brazil Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 91 .1, 19–20

Rioux J.A., Lanotte G., Serres E., Pratlong F., Bastien P. Perieres J. 1990.Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*, 65: 11-125.

Rioux J.A., Rispaïl P., Lanotte G., Lepart J. 1984 .Relations Phlebotomes-bioclimats en écologie des leishmanioses. Corollaires épidémiologiques. L'exemple du Maroc. *Bull. Soc. Bot Fr.* 131: 549-557.

Roberts L. S., Janovy J., Gerald J., Schmidt D. et Larry S. 2000. *Roberts' Foundations of Parasitology*. McGraw-Hill Higher Education, Boston.

Rodhain, F. & Perez, C. 1985. Précis d'entomologie médicale et vétérinaire. Notions d'épidémiologie des maladies à vecteurs. *Maloinesa éditeur*.458p.

Rogers, M.E. Ilg. T. Nikolaev, A.V., Ferguson, M.A. et Bates, P.A. 2004Transmission of cutaneous leishmaniasis by sand flies is enhanced by regurgitation of PPG, *Nature* 430 (6998), 463-7,

Rosenthal E., Marty B., 2009. Actualites sur la leishmaniose viscerale méditerranéenne *Revue de médecine interna* 30 \$24-\$28. .

Sacks, D.L., 1989.Metacyclogenesis in *Leishmania* promastigotes, *Exp Parasitol* 69 (1), 100-3.

Sacks, D.L., Modi, G., Rowton, E., Spath, G., Epetein, L., Turco, S.J. ET Beverley, S.M. 2000.The role of phosphoglycans in Leishmania-sand flies interactions, Proc Natl Acad Sci USA 97 (1), 406-11

Saverio Paltrinieri, ; Laia SolanoGallego, ; Alessandra Fondati, PhD; George Lubas, ; Luigi Gradoni, ; Massimo Castagnaro,; Alberto Crotti, ; Michele Maroli, ; Gaetano Oliva, ; Xavier Roura, ; Andrea Zatelli, ; Eric Zini, 2010 . Journal of the American Veterinary Medical Association June 1, Vol. 236, No. 11, Pages 1184-1191.

Sergent, E, Sergent, E. "Kala-azar. 1910 .Existence de la leishmaniose chez les chiens d'Alger, Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 3 ,510-511

Seridi N, 2008. Analyse du polymorphisme du Leishmania infantum au moyen de marqueurs moléculaires multiples .thèse de doctorat

Tahir D., Benachour-Oumouna K, et harrat Z.: 2014 Epidémiologie de la leishmaniose chez l'homme et chez le chien à Bejaia Mémoire Magister, Université Blida 1P 254

Triki Y, 2019.Leishmaniose. Institut des sciences vétérinaire. Université Saad Dahlab Blida. 65p

Tronel J, 2017. <https://espritdepays.com/dordogne/histoire/bete-de-sarlat-lhistoire-dun-loup-enrage-xviiiie-siecle> . (Consulté le 10 Juin 2021)

Winberg ME, Holm A, Särndahl E, et al.2009.Leishmania donovani lipophosphoglycan inhibits phagosomal maturation via action on membrane rafts. Microbes Infect; 11 : 215–22.

