

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Blida 1

Institut des Sciences Vétérinaires



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

Diplôme de Docteur Vétérinaire

**Étude épidémiologique de la leishmaniose cutanée et viscérale
chez L'homme et le chien dans la Wilaya de Tizi - Ouzou**

Présenté par

BELHOUT SAMIRA

Devant le jury :

Président :	AKKOU M	MCB
Examineur :	TAZRART F	MAA
Promoteur :	MEDROUH B	MAB

Année universitaire : 2017/2018

Remerciements

Je remercie le bon Dieu et je lui rends grâce de m'avoir donné foi et volonté ;

Je tiens à remercier, tous ceux qui m'ont aidé en particulier ;

Monsieur mon promoteur, **Medrouh B** pour sa patience. Et pour tout le temps et l'intérêt qu'il a consacré à mon travail

Je remercie vivement monsieur **Akkou M** d'avoir bien accepté de présider le jury de ce projet de fin d'étude

Je remercie très sincèrement monsieur **Tazarart F** pour avoir accepté d'examiner ce travail et pour l'honneur qu'il m'a fait de figurer dans le jury de ce PFE

A monsieurs **Dr Riadh Ghorbel** et **Mohemed Ben Abed** pour m'avoir aidé dans la réalisation de ce travail

Un grand merci s'adresse à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à mener à bien ce travail

Merci à tous les enseignants et enseignantes qui nous ont enrichis par leur savoir.

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes très chers parents que je remercie pour tous les sacrifices qu'ils ont faits pour ma réussite

A mes frères Fodile, Nacere ddin et Fayçal.

A mon oncle Anis, sa femme Jolia et les petites Marin et Mariya.

A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines surtout Kenza que remercie pour Tout ce qu'elle a fait pour tout

A toute la famille : Belhout

A tous mes amis et amies avec qui j'ai partagé tant de belles choses, à vous :

Malika, Mina, Amina, Imane, Samah, Lisa, Fifi, Ouarda, Minila, Ikrame, Faryale, Badra, Aya, Karinas, Malik, Sifou, Hamada, Bilal, Sadji

Résumé

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

L'objectif du présent travail est de décortiquer l'épidémiologie de la leishmaniose canine et humaine dans la wilaya de Tizi-Ouzou et d'établir une relation hypothétique entre le réservoir et l'homme. Afin de répondre à ces objectifs nous avons tout d'abord réalisé une étude rétrospective des leishmanioses dans la Wilaya de Tizi-Ouzou, au niveau des services de la santé publique durant la période 2008- 2018. Ensuite, nous avons mené une enquête prospective auprès des vétérinaires praticiens de la région d'étude.

Entre l'année 2008-2018, 55 cas de la LC et 20 cas de la LV ont été enregistrés au niveau de la direction de santé et de la population de wilaya de Tizi-Ouzou. La répartition des cas enregistré selon les formes de la leishmaniose montre la prédominance de la leishmaniose cutanée avec un taux de 73.3%. La majorité des cas rapportés sont âgés moins de 5 ans, avec un pourcentage de plus de 43%. L'étude a montré que le sexe ne constitue pas un facteur de risque et la saison de prédilection était le printemps. Le plus grand nombre des cas des leishmanioses 14 cas été enregistré le mois de mai.

L'enquête menée auprès des praticiens vétérinaires a permis d'estimer l'importance de la leishmaniose canine à *Leishmania infantum* dans cette région 2008 à 2018, d'évaluer les méthodes de dépistage utilisées, les protocoles de traitement mis en place, ainsi que les moyens de prévention recommandés, le diagnostic et principalement établis sur des critères cliniques et des analyses de laboratoire. Actuellement il n'y a aucun traitement utilisé contre la leishmaniose. Les moyens de prévention, l'utilisation de collier à base de deltaméthrine (Scalibor®) souvent associé à un produit spot-on à base de perméthrine (Advantix®) est le protocole classiquement recommandé, tandis que la vaccination n'est pas largement utilisée.

Mots clés : Leishmanioses, Tizi-Ouzou, Homme, Chien, Dépistage, Prévention.

Summary

Leishmaniasis is parasitic zoonoses caused by flagellate protozoa of the genus *Leishmania*. Leishmaniases (cutaneous and visceral) are endemic in Algeria, the alarming worsening in our country since the 1990, has led to a strong demand for laboratory diagnosis of this disease.

The objective of this work is to dissect the epidemiology of canine and human leishmaniasis in the wilaya of Tizi-Ouzou and to establish a hypothetical relationship between reservoir and man. In order to meet these objectives, we first carried out a retrospective study of leishmaniases in the Tizi-Ouzou Wilaya at the level of the public health services during the period 2008-2018. Then, we carried out a prospective survey of veterinary practitioners from the study area.

Between the years 2008-2018, 55 cases of the LC and 20 cases of the LV were registered at the level of the direction of health and the population of wilaya of Tizi-Ouzou. The distribution of cases recorded according to the forms of leishmaniasis shows the prevalence of cutaneous leishmaniasis with a rate of 73.3%. The majority of cases reported are aged less than 05 years, with a percentage of more than 43%. The study showed that sex is not a risk factor. Finally the favorite season was spring; the largest number of cases of leishmaniasis 14 cases was recorded in May.

The Survey of Veterinary Practitioners made it possible to estimate the importance of Canine Leishmaniasis in *Leishmania infantum* in this region from 2008 to 2018, to evaluate the screening methods used, the treatment protocols put in place, as well as the recommended prevention means, diagnosis mainly established on clinical criteria and laboratory analyzes. Currently there is no treatment used against leishmaniasis. Prevention methods, the use of a deltamethrin-based collar (Scalibor®) often combined with a spot-on product based on permethrin (Advantix®) is the conventionally recommended protocol, while vaccination is not widely used.

Key words: Leishmaniasis, Tizi-Ouzou, Man, Dog, Screening, Prevention.

ملخص

داء الليشمانيات هو مرض حيواني المصدر الطفيلية التي تسببها الطفيليات يجلد من جنس الليشمانيا. داء الليشمانيات (الجلدي والحشوي) تستوطن في الجزائر، والزيادة المقلقة في البلاد منذ 1990s، أدى إلى وجود طلب قوي مختبر التشخيص للمرض.

والهدف من هذا العمل هو تشريح وبائيات داء الليشمانيات البشري والكلاب في تيزي وزو وإقامة علاقة افتراضية بين الخزان والرجل. ولتحقيق هذه الأهداف أجرينا أول دراسة استيعابية من داء الليشمانيات في تيزي وزو في خدمات الصحة العامة خلال الفترة 2008 إلى 2018. ثم قمنا بإجراء مسح المحتملين الممارسين البيطريين من منطقة الدراسة.

بين 2008-2018 سنة، وقد تم تسجيل 55 حالة LC و 20 حالة VL في اتجاه الصحة وولاية سكان تيزي وزو. توزيع الحالات المسجلة في أشكال داء الليشمانيات يظهر غلبة داء الليشمانيات الجلدي بمعدل 73.3%. غالبية الحالات المبلغ عنها تقل أعمارها عن 5 سنوات ، بنسبة تزيد عن 43%. أظهرت الدراسة أن الجنس ليس عامل خطر. وأخيرًا ، كان الموسم المفضل هو الربيع ، وقد سجل أكبر عدد من حالات داء الليشمانيات 14 حالة في مايو.

أظهر المسح الذي أجري بين الأطباء البيطريين تستخدم لتقدير أهمية داء الليشمانيات الكلاب في الليشمانيا في المنطقة 2008-2018 لتقييم طرق الفحص المستخدمة، وبروتوكولات العلاج في المكان، وكذلك وسائل الوقاية الموصى بها ، تم تحديد التشخيص بشكل أساسي على المعايير السريرية والتحليل المخبرية. حاليا لا يوجد علاج يستخدم ضد داء الليشمانيات. وسائل الوقاية، واستخدام الدلتاميثرين أساس طوق (Scalibor®) غالبا ما ترتبط مع المنتج عادة ما يوصى الحال على البيرميثرين (Advantix®) البروتوكول، في حين لم يتم استخدام التطعيم على نطاق واسع .

الكلمات المفتاحية: الليشمانيا ، تيزي وزو ، الإنسان ، الكلب ، الفحص ، الوقاية .

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE PREMIERE PARTIE :

<u>Introduction</u>	1
<u>CHAPITRE I : Généralités sur l’agent étiologique de la leishmaniose</u>	
<u>I .1. Définition</u>	3
<u>I.2. Historique</u>	3
<u>I. 3. Taxonomie</u>	4
<u>I. 4. Morphologie</u>	6
<u>I.5. Cycle biologique</u>	8
<u>Chapitre II : Etude clinique et diagnostic</u>	
<u>II.1.Pathogénie</u>	10
II.2.Symptomatologie.....	11
II.2.1 Chez l’homme.....	11
A) Délai de consultation.....	11
B) Tableau clinique	11
II.2.2 Chez le chien.....	14
<u>II.3. Diagnostic : Outils et démarche diagnostique</u>	21
<u>II.3. 1 Chez l’homme</u>	21
a) <u>Diagnostic indirect</u>	21
b) <u>Diagnostic direct</u>	22
<u>II.3. 2 Diagnostic chez chien</u>	25
1) <u>Suspicionclinique</u>	25
2) <u>Diagnosticclinique</u>	26
3) <u>Diagnostic expérimental :</u>	27
<u>II.3.3. Pronostic</u>	34
<u>Chapitre III. Traitement etprophylaxie</u>	
<u>III. 1. Traitement</u>	36
<u>Chez l’homme</u>	36
<u>Chez chien</u>	41
<u>III.3. Prophylaxie</u>	45

a) Prophylaxie sanitaire	45
b) Prophylaxie médicale	46

Chapitre IV.Epidémiologie de la leishmaniose

IV.1. Répartition géographique	48
IV. 1.1. Mondiale	49
IV.1. 2. Leishmaniose en Algérie	50
IV.3.Vecteur : Phlébotomes	52
IV.3. 1. Taxonomie	52
IV.3.2.Morphologie	52
IV.3.3. Biologie Habitat.....	53
IV.4. Réservoirs du parasite microscopique.....	56
IV. 5. Mode de transmission	57
IV. 5.1. Transmission vectorielle	57
IV. 5.2. Transmission non vectorielle	57
IV. 6. Facteurs de risque	58
a) Pour l'homme	59
b) Pour le	
chien.....	61

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE PRATIQUE

Introduction :	61
I.Objectif de l'étude	61
II.Population de l'étude	61
III.Zone de l'étude	62
IV.Période d'étude	63
V.1. Chez chien	64
Enquête Descriptive auprès des vétérinaires praticiens	64
V.2. Chez L'homme	65
VI.Résultats	66
VI.1.Résultats de l'enquête descriptive auprès des praticiens	66
VI.2.Résultats pour l'homme	71
VII. Discussion	75
VII.1.Choix de thème	75
VII.2.Choix de la région d'étude	75
VII.3. Chez Homme	75
VII.4. Chez le chien	77
Conclusion générale	78

	Titre du tableau	page
Tableau 1 :	Signes cliniques lors de l'examen physique de chiens leishmaniens	15
Tableau 2 :	Prévalence de certains signes cliniques lors de leishmaniose canine cliniquement déclarée	15
Tableau 3 :	Différents stades cliniques de la leishmaniose canine	25
Tableau 4 :	Les Principales molécules indiquées dans la leishmaniose viscérale et leur mode d'emploi	38
Tableau 5 :	Traitement de la leishmaniose cutanée	39
Tableau 6 :	Différents protocoles envisageables lors de leishmaniose canine	43
Tableau 7 :	Durée de protection assurée par les pyréthriinoïdes	45
tableau 8 :	Protocole vaccinal anti- <i>L. infantum</i> chez le chien	46
Tableau 9 :	Principales espèces de Leishmanies classées selon le contexte clinique et la répartition géographique	50
Tableau 10 :	Nombre de chiens reçus en consultation par semaine.	66
Tableau 11 :	Outils utilisés pour établir le diagnostic de leishmaniose.	67
Tableau 12 :	Fréquence des cas suspectés et confirmés dans la région d'étude	68
Tableau 13 :	Evolution du nombre des cas de leishmanioses à Tizi-Ouzou de 2008 à 2018 (DSP).	70
Tableau 14 :	cas de la leishmaniose selon l'âge.	71
Tableau 15 :	Répartition des cas des leishmanioses en fonction de sexe	72
Tableau 16 :	Répartition saisonnière des cas des leishmanioses	73

Liste des figures figures

Page

Figure 1:	Position taxonomique des leishmanies. Le classement des espèces soulignées est ou a été controversé	5
Figure 2:	Forme promastigote de <i>Leishmania infantum</i>	6
Figure 3 :	Forme amastigote de <i>Leishmania infantum</i>	6
Figure 4 :	Cycle biologique de <i>Leishmania infantum</i>)	7
Figure 5 :	Cycle évolutif de <i>Leishmania infantum</i>	8
Figure 6 :	Pathogénie de la leishmaniose canine	10
Figure 7 :	Lésion de leishmaniose cutanée due à <i>Leishmania infantum</i>	12
Figure 8 :	La leishmaniose viscérale	13
Figure 9 :	Différents types de lésions cutanées dans la leishmaniose canine	14
Figure 10 :	Quelques signes cliniques de la leishmaniose canine	18
Figure 11 :	Uvéite chez un chien leishmanien	19
Figure 12 :	Frottis de moelle osseuse coloré au MGG	29
Figure 13 :	Distribution mondiale de la leishmaniose viscérale. LV : leishmaniose viscérale	49
Figure 14 :	Distribution mondiale de la leishmaniose Cutané	49
Figure 15 :	Différents foyers de leishmaniose cutanée en Algérie	51
Figure 16 :	Morphologie générale d'un phlébotome adulte	53
Figure 17 :	Phlébotome mâle et femelle	53
Figure 18 :	Cycle de vie des phlébotomes (Liverpool School Of Tropical)	56
Figure 19 :	Situation géographique de la wilaya de Tizi -Ouzou	63
Figure 20 :	Type de clientèle des vétérinaires visités	66
Figure 21 :	Evolution du nombre de cas de leishmaniose au cours des dix dernières années.	69

Figure 22 :	Figure Evolution du nombre des cas de leishmanioses à Tizi-Ouzou de 2008 à 2018 (DSP).	71
Figure 23 :	Répartition des cas des leishmanioses selon l'âge	72
Figure 24 :	Répartition des cas des leishmanioses selon le sexe	73
Figure 25 :	Répartition saisonnière des leishmanioses humaines à Tizi-Ouzou.	74

Annexe

“Enquête épidémiologique sur la leishmaniose et son impact sur la santé publique dans le centre de l'Algérie“

Partie 1. Informations générales :

1. La région :
2. L'ancienneté :
3. Type de la clientèle :
 Rurale Canine Mixte autre.

Partie 2. Diagnostic et épidémiologie :

1. Combien de chiens vous recevez en consultation par semaine :
 0 5 10 plus de 15
2. Motif de consultation :
 curatif vaccination esthétique autres motifs.
3. Avez-vous déjà suspecté la leishmaniose ?
 Oui Non
4. Sur quels critères basé votre suspicion ?
 La clinique épidémiologie le laboratoire.
5. Quels sont les signes cliniques évocateurs de la leishmaniose chez le chien sur lesquels vous basé pour établir votre diagnostic ?

Symptômes	Fréquence d'observation			Pertinence de ce signe		
	Rare	fre	Très			
Altération de l'état G°						
Hyperthermie						
Alopécie G°						
Adénopathie						
Troubles oculaires						
Troubles locomoteurs						
Autres :						

6. Pour le diagnostic épidémiologique tenez-vous en compte :

- Zone géographique
- Du mode de l'animale :
 - garde compagnie berger chasse
- L'âge
- Sexe et race

7. Combien de cas de leishmaniose vous avez suspecté :

- Durant votre carrière :
 - Aucun [1-5] 5-10] >10
- Durant les 12 derniers mois :
 - Aucun [1-5] 5-10] >10

8. En cas de suspicion clinique le recours à l'examen complémentaire est systématique :

- Oui Non

9. Combien de cas ont été confirmés :

- Aucun [1-5] 5-10].

10. Quels sont les examens du laboratoire employés pour le diagnostic :

- IFI ELISA Kits commerciaux

11. Dans les 10 dernières années quelle est votre impression sur l'évolution de la maladie ?

- Basse augmentation pas d'évolution

Partie 3. Traitement et prophylaxie :

1. Traitez-vous la leishmaniose :

- Oui Non

2. Si oui, comment est votre conduite thérapeutique ?

Molécules utilisées	Posologie	Durée de TRT	Fréquence
Antimoniote de méglumine (glucantime)			
Allopurinol (zyloric)			
Amphotéricine B			
Marbofloxacin			

3. Si non, quelle est votre conduite devant le cas ?

4. Quelle(s) mesures de prévention vous recommandez aux propriétaires des chiens :

- Afin de limiter la population de vecteur :(insecticide sur les murs ; les toits des maisons)
- Afin de limiter l'exposition des chiens
 - rentrer les chiens à l'aube et au crépuscule
 - Pas des traitements topiques insecticide
- La vaccination (canileis)
- Autres
 - Aucune

5. Que pensez-vous de la vaccination :

- Efficace pas efficace trop chère protocole trop lourd

6. Utilisez-vous la vaccination ?

- Oui Non

7. Si non : pourquoi ?

- Refus de propriétaire
 Autres.

Liste des abréviations

AC	Anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AG	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Elisa	Enzym liked immunoabsorbent assay
Gr	Globule Rouge
IM	Voie Intramusculaire
INFγ	Interféron gamma
IV	Voie intraveineuse
LC	leishmaniose cutanée
LCN	leishmaniose cutanée sporadique du Nord
LCS	leishmaniose cutanée sporadique
LTh	Lymphocyte T helper
LTh 1	Lymphocyte T helper sous population
LV	Leishmaniose viscérale
LVC	Leishmanioseviscérale canine
NNN	Novy-Mac Neal modifié par Nicolle
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	Réaction de polymérisation en chaine

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction

Les leishmanioses parmi les nombreuses maladies vectorielles affectant l'homme et/ou l'animal qui ont émergé ou ré émergé ces dernières années, elles sont en passe de devenir un problème de santé majeur **(WHO, 2007)**. Les évaluations antérieures sur l'incidence de la leishmaniose cutanée dans le monde sont de 12 millions de personnes infectés et 350 millions de personnes dans le risque d'en attraper. Ces nombres, sont probablement sous-estimés. La charge de la leishmaniose est plus grande dans les pays en voie de développement où la sous déclaration est flagrant. Seulement 32 pays déclarent régulièrement de cas de leishmaniose **(WHO, 2010)**. La maladie est classée en tant qu'importante maladie tropicale négligée et vient après la malaria en termes de mortalité par maladie parasitaire **(Alvar et al. 2006)**. Chez l'Homme, les leishmanioses sont endémiques dans 88 pays du monde et l'on considère qu'elles menacent 350 millions de personnes. D'après les estimations, 14 millions de personnes sont atteintes et quelques 2 millions de nouveaux cas se produisent chaque année **(WHO, 2007)**.

L'Algérie, pays le plus touché du bassin méditerranéen et du Maghreb, est concernée aussi bien par la leishmaniose cutanée que viscérale. Quatre formes cliniques y sévissent à l'état endémique, la leishmaniose viscérale zoonotique forme endémique dans les régions montagneuses la leishmaniose cutanée sporadique du nord qui sévit sporadiquement dans les foyers de leishmaniose viscérale, la leishmaniose cutanée zoonotique des régions steppiques la toute dernière forme anthroponotique à *L.tropica* signalée à Constantine **(Mihoubi et al, 2008)** et à *L.killicki* notifiée à Ghardaïa **(Harrat et al. 2009)**.

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

Notre travail se divise en deux parties, dans la première nous avons présenté les actualités bibliographiques sur la maladie (généralité, épidémiologie, diagnostic et traitement). Quant à la deuxième partie elle est réalisée au niveau de la direction de santé publique et la direction de santé animale à Tizi-Ouzou , nous avons établi une enquête statistique rétrospective durant la période 2008-2018, dans le but de préciser certains

paramètres épidémiologiques , enfin, nous terminons notre travail par la présentation des résultats obtenus et leur discussion

CHAPITRE I :

I.1. Définition

La leishmaniose canine est une maladie infectieuse liée au développement et à la multiplication dans les cellules du système des phagocytes mononuclées d'un flagellé : *Leishmania infantum*, transmis par la piqûre d'un psychodidé, insecte diptère nématocère appartenant au genre *Phlebotomus* (**Bourdoiseau et al, 2004**).

Ce parasite est responsable d'une affection caractérisée cliniquement par une atteinte viscérale et cutanéomuqueuse et, sur le plan lésionnel, par une atteinte de tous les organes et tissus contenant des cellules macrophagiques (**Davoust et al, 2013**).

C'est une maladie chronique, évoluant sur plusieurs mois, difficile à traiter, fréquemment sujette à des rechutes et donc de pronostic réservé. Il s'agit de plus d'une zoonose, le chien étant une source de parasites pour les phlébotomes qui peuvent transmettre ensuite la maladie à l'homme par piqûre. Le chien constitue ainsi le réservoir principal de la leishmaniose humaine (**Bourdoiseau et Dénerolle, 2000**).

Synonymie

Chez le chien, cette maladie est connue sous le nom de leishmaniose canine ou leishmaniose générale du chien.

Chez l'homme, on distingue en effet deux formes : forme cutanée humide ou sèche connue sous le nom de « Bouton d'Orient » et la forme viscérale connue sous le nom de « Kala-azar » ou « Black fever » (**Euzeby, 1986**).

I.2. Historique

La leishmaniose est causée par *L. infantum*, un protozoaire transmis principalement par des phlébotomes. Cette espèce de leishmanie a été identifiée pour la première fois par Charles Nicolle en 1908 à l'Institut Pasteur de Tunis (**Nicolle et Comite, 1908**). Dès le début du XX^{ème} siècle, les leishmanies ont été identifiées dans les pays du bassin méditerranéen, puis au Moyen-Orient, en Asie Centrale, en Chine et en Amérique du Sud. Il est important de

noter qu'une autre forme de leishmaniose viscérale existe au Soudan, en Inde et au Bangladesh causée par *Leishmania donovani*, elle est anthroponotique. Le rôle vecteur des phlébotomes était découvert en 1921 grâce aux travaux des frères Sergent et la transmission de leishmanies par piqûre de phlébotome infecté au laboratoire a été décrite en 1941 par Adler et Ber. Nicolle et Comte démontreront ensuite expérimentalement la transmission possible de l'Homme au chien **(Nicolle et Comte, 1908)**.

L'historique de la leishmaniose cutanée en Algérie remonte à 1860 quand Hamel découvrit la maladie à Biskra **(Sergent et al, 1926)**. Dès lors qu'on pensait que la maladie était inféodée au Sahara, des cas de leishmaniose cutanée furent signalés au Nord du pays, dans le littoral Algérien à Ténès, et Boumerdès en 1909 **(Sergent et al, 1926)**.

La leishmaniose cutanée a été identifiée par les mêmes auteurs dans 13 localités différentes et fort distantes les unes des autres du département de Constantine, d'Alger et d'Oran **(Sergent et al, 1926)**. L'examen de la morbidité par âge montre que 64,5% des enfants atteints ont moins de 14 ans, la tranche d'âge la plus marquée étant celle de 3 à 6 ans. Dans la même période, toutes les wilayates voisines déclarèrent des cas, en particulier celle de Batna, à l'est (900 cas environ en 1982) et de Djelfa au sud-ouest (77 cas en 1982). Le foyer bien connu de Biskra, en zone présaharienne, a déclaré 950 cas dépistés en 1982. Environ 10% des cas connus sont traités **(Belazzoug, 1983)**. Durant l'hiver de l'année 1986, la maladie toucha la localité de K'sar Chellala en 1985 (700 cas) (Wilaya de Tiaret). Après 1986, d'autres foyers nouveaux ont émergé : Oued Souf (400 cas, 1994), Saida (500 cas en 1999, Ain Sekhouna ,750 cas 2002), Djelfa (nouveau foyer près 1000 cas), Bordj Bou-Arredj en 1996 (1000 cas). En 2005 une importante épidémie de leishmaniose cutanée a frappé le pays et a touché plus de 40 wilayas.

I. 3. Taxonomie

La taxonomie des leishmanioses a été longtemps basée sur des critères cliniques, épidémiologiques, et biogéographiques. Durant ces dernières années, l'identification des iso-enzymes par électrophorèse a connu une utilisation de plus en plus large et a aidé à caractériser les isolats au monde entier **(Zoghlami ,2014)**

Chaque souche se caractérise par un profil enzymatique c'est-à-dire par une liste de ses électomorphes. Les différents électomorphes ayant la même activité isoenzymatique (catalytique) peuvent être codés par un ou plusieurs gènes.

Les souches possédant les mêmes zymogrammes, sont considérées, comme appartenant à la même unité taxonomique élémentaire.

La notion de zymodème (ensemble de souches qui ont le même profil enzymatique) s'applique précisément à ce type d'unité (**Dedet, 1999**). On regroupe habituellement les espèces de la *Leishmania* en complexes selon l'homologie de leurs isoenzymes (**Harrat et al, 1996**).

Un zymodème se compose de toutes les souches présentant exactement les mêmes profils de tous les systèmes enzymatiques étudiés (le nombre de systèmes enzymatiques utilisés en fonction de l'étude) (**Hide et al, 2001 ; Ochsenreither et al, 2006**). Dans le complexe *L. infantum*, les zymodèmes viscérotropes sont : MON-1, MON-24, MON-33, MON-34, MON-78 et MON-80. Quant aux zymodèmes dermatotropes, on trouve : MON-1, MON-24 et MON-80. Les zymodèmes MON-1, MON-34, MON-77 et MON-80 sont isolés de chien et le MON-1 et MON-24 de chez le vecteur (**Harrat et al, 1996**).

Le complexe *L. infantum* a également été identifié en Tunisie (**Aoun et al, 2009**). Cette étude, réalisée sur 6 isolats issus de 6 chiens dont 3 venant de la Tunisie et 3 de l'Algérie, a montré que les 6 isolats appartiennent au zymodème MON-80. Ce variant se distingue du zymodème MON-1, beaucoup plus fréquemment identifié chez le chien (**Jimenez et al, 1995 ; Harrat et al, 1996 ; Aoun et al., 2003 ; Pratlong et al, 2004**) *L. infantum* MON-80 est un zymodème rare mais non exceptionnel chez le chien. La mise en évidence relativement tardive de ce zymodème chez le chien (18 ans après le lancement du typage iso-enzymatique des leishmanies) (**Rioux et al, 1990**), Le lieu de ces premiers isollements, l'Algérie et la Tunisie, s'expliquerait quant à lui par la plus forte fréquence du zymodème en question dans ces 2 pays comparativement aux autres pays du bassin méditerranéen comme le prouvent déjà les données épidémiologiques humaines (**Jimenez et al., 1995 ; Aoun et al., 2001 ; Pratlong et al., 2004 ; Haouas et al., 2007**). En outre, même si le chien peut être considéré comme un réservoir de *L. infantum* MON- 80, la nature du vecteur reste encore hypothétique(**Harrat et al, 1996**).

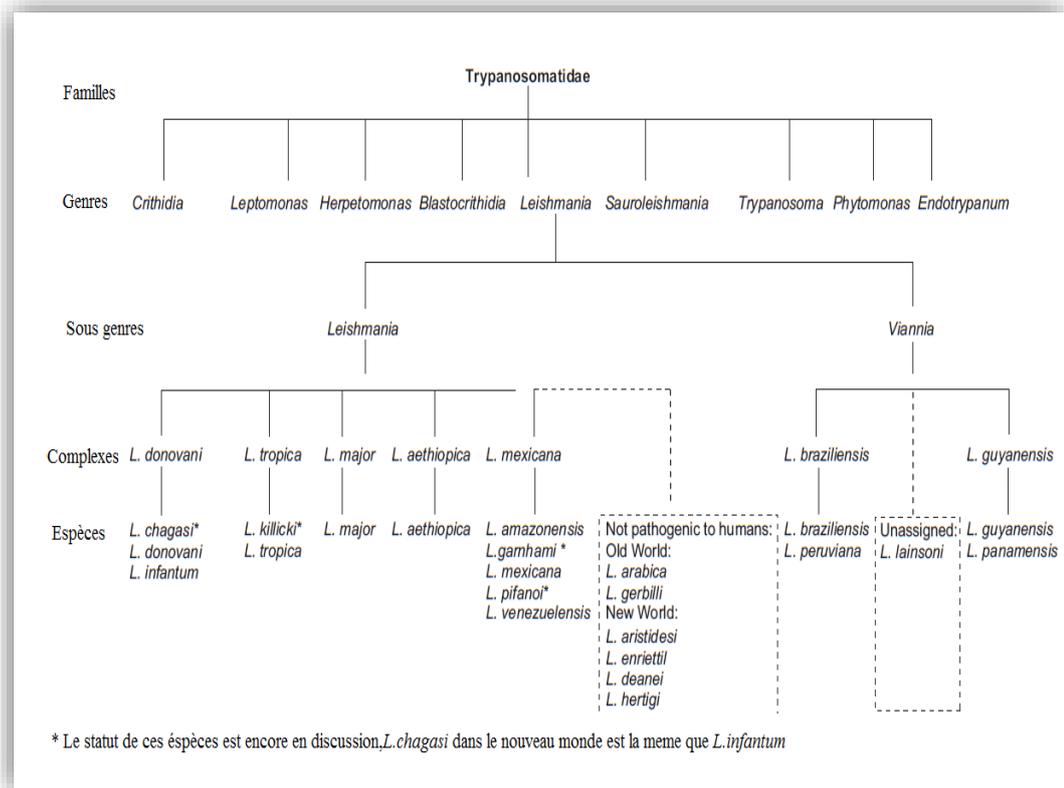


Figure 1 : Position taxonomique des leishmanies. Le classement des espèces soulignées est ou a été controversé (Banuls et al, 2007).

I. 4. Morphologie

Les leishmanies présentent au cours de leur cycle, deux stades évolutifs distincts : le stade promastigote dans le tube digestif du phlébotome et le stade amastigote intracellulaire chez l'hôte vertébré. Ils se multiplient aux deux stades par division binaire simple (Dedet, 2001).

En culture et chez le vecteur, la leishmanie se présente sous forme promastigote fusiforme (Figure 2). C'est un organisme extracellulaire allongé, dont le corps a une taille de 15 à 20 µm, muni d'un flagelle de 15 à 28 µm de long, avec kinétoplaste en position antérieure (postéronucléaire). Le noyau est situé au centre (Molyneux et Ashford, 1983).

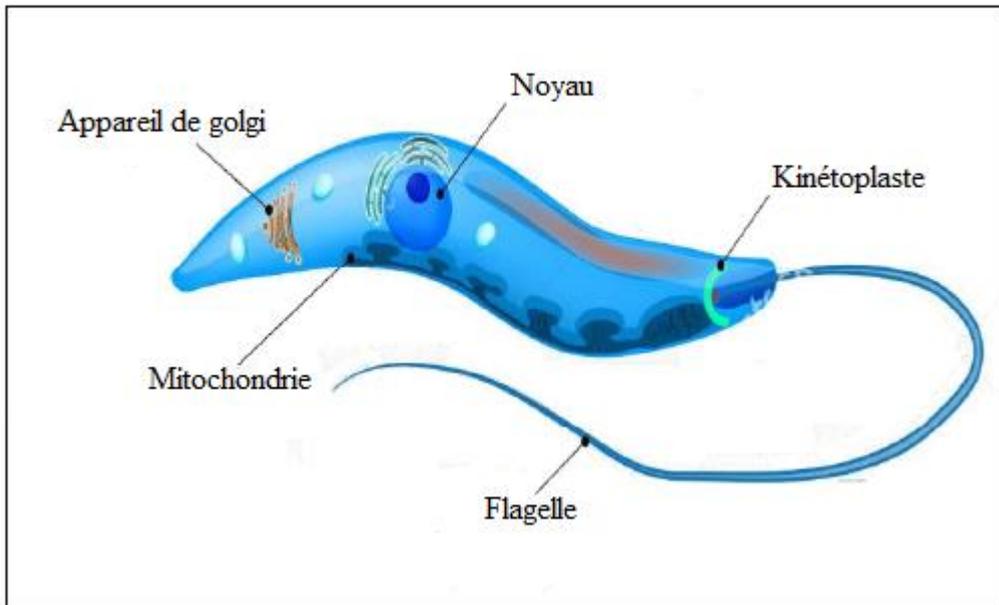


Figure2 : Forme promastigote de *Leishmania infantum*(<https://www.shutterstock.com>)

Chez le sujet parasité, la leishmanie apparaît sous une forme dépourvue de flagelle : c'est la forme amastigote (Figure 3). C'est un petit organisme intracellulaire de corps arrondi ou ovale, de taille 3 à 4 μm , trouvé dans les vacuoles du cytoplasme des macrophages. Il possède un noyau volumineux, un flagelle intracytoplasmique et un kinétoplaste (**Molyneux et Ashford, 1983**).

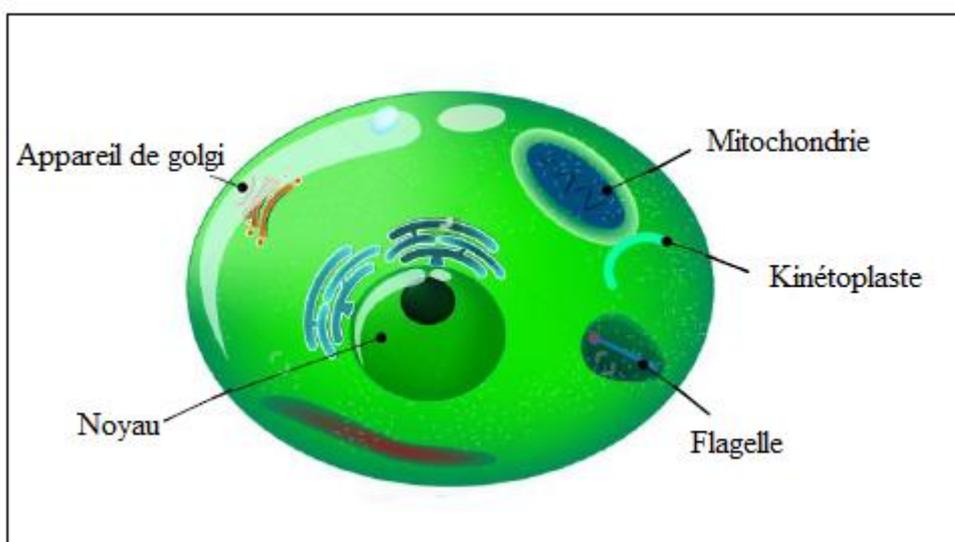


Figure 3 : Forme amastigote de *Leishmania infantum* (<https://www.shutterstock.com>)

I.5. Cycle biologique

Le parasite *Leishmania* a un cycle de vie dimorphique, il alterne entre la forme promastigote flagellée dans le tractus digestif de l'insecte-vecteur et la forme amastigote dans le phagolysosome des macrophages de l'hôte mammifère (**Brotherton, 2013**) (Figure 4).

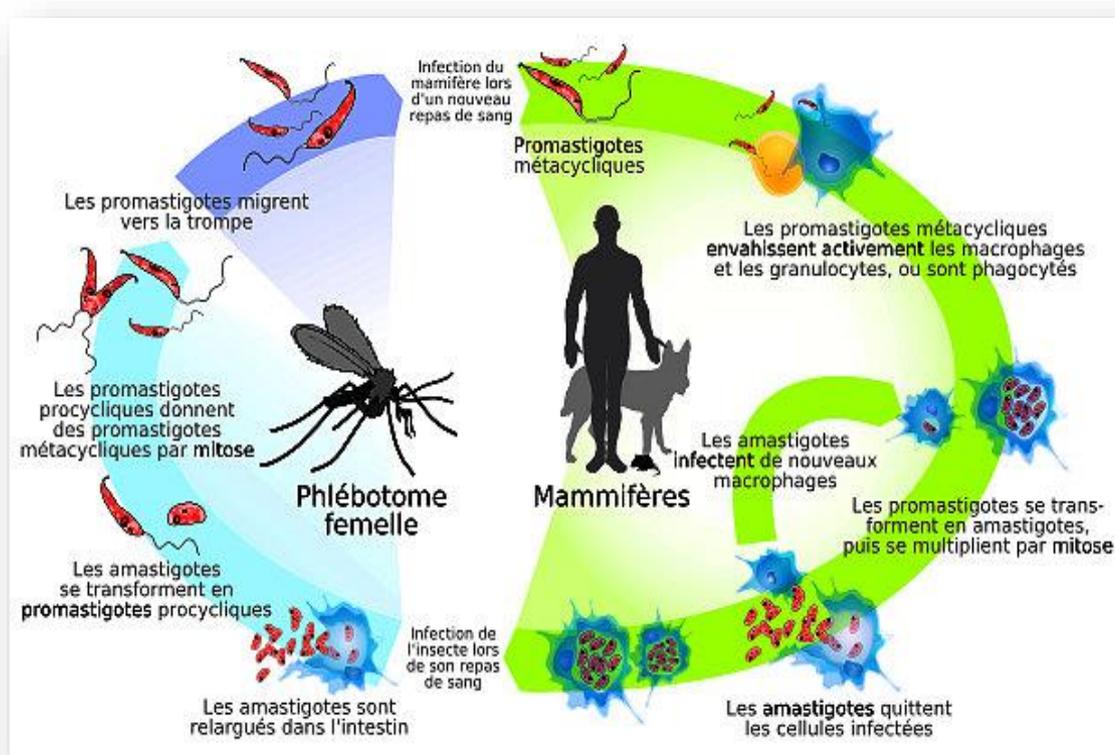


Figure 4 : Cycle biologique de *Leishmania infantum* (<http://en.wikipedia.org/wiki/Leishmaniasis>)

Les amastigotes se transforment en promastigotes procycliques : formes faiblement mobiles avec un flagelle court battant à l'extrémité antérieure de la cellule. Ce sont les premières formes répliquatives qui prolifèrent dans le premier repas sanguin et sont séparées de l'intestin moyen par une matrice péritrophique de type I. Environ 48 à 72 heures plus tard, les parasites commencent à ralentir leur répllication et se différencient en promastigotes longs et fortement mobiles (**Rogers et al, 2002**).

Ceux-ci s'échappent dans le sang, se déplacent vers l'intestin et se développent ensuite en courts promastigotes (**Walters, 1993**), entrant ensuite dans un autre cycle prolifératif (**Gossage et al, 2003 ; Bates, 2007**).

Le détachement, la migration vers l'avant et la colonisation de la valve stomodéal sont essentiels pour une transmission efficace. En fin de compte, les leishmanies se transforment en promastigotes métacycliques, (**Sacks et Perkins, 1985**). Ces derniers vont se trouver au niveau de la peau de l'hôte vertébré lors du prochain repas sanguin (**Dostálová et Volf, 2012**).

Transportées par les macrophages, les leishmanies se multiplient par scissiparité dans toutes les cellules du système des phagocytes mononucléés et se disséminent dans l'organisme jusqu'au derme où elles pourront être ingérées par un phlébotome lors d'un repas sanguin (**Handman et Bullen, 2002**).

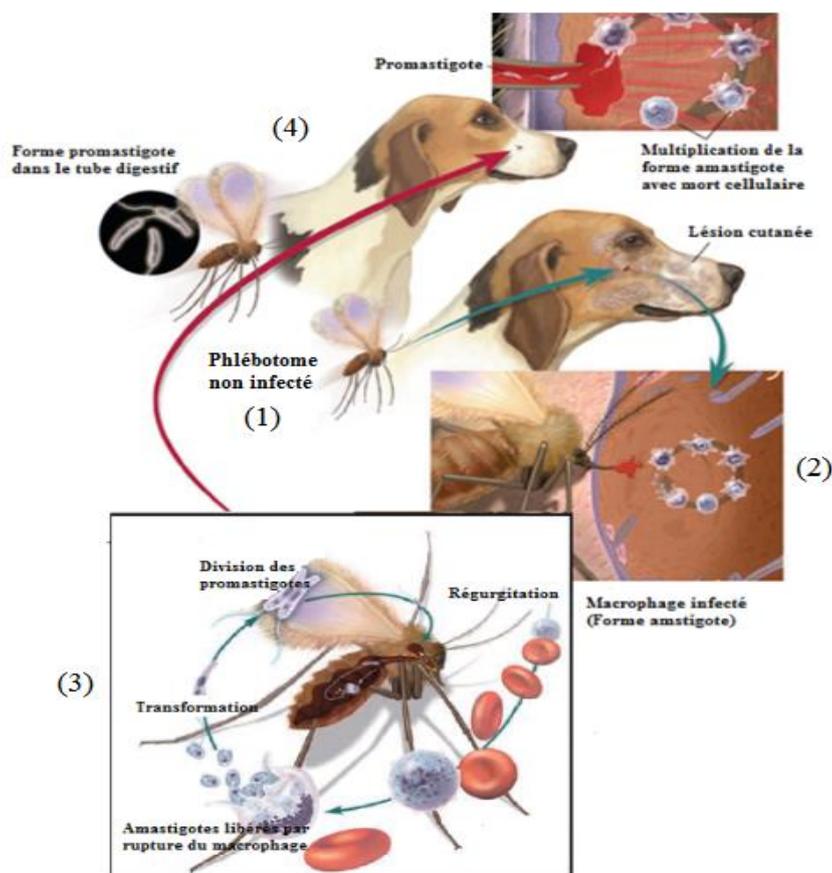


Figure 5 : Cycle évolutif de *Leishmania infantum* (Greene, 2006)

Chapitre II : Etude clinique et diagnostic

II.1. Pathogénie

La pathogénie de la leishmaniose est très complexe est due à un double effet :

Un effet mécanique responsable de l'apparition des signes cutanés et généraux une fois inoculées, le parasite commence par agir directement en entraînant des lésions inflammatoires locales particulièrement la peau.

Un effet antigénique qui aboutit à la formation de complexes immuns et finalement à un état d'anergie immunitaire

A partir du point d'inoculation, Les leishmanies gagnent les nœuds lymphatique, et la moelle osseuse tout en provoquant une hyperplasie de ces dernier associé à la formation de nombreux granulomes inflammatoires, qui à leur tour, exercent une compression sur les vaisseaux (granulomes péri-vasculaires) entraînant une ischémie. Cette ischémie est à l'origine de perturbations fonctionnelles au niveau du tube digestif et du foie qui se traduit par une cachexie et une atteinte hépatique. L'amaigrissement est lié à l'augmentation du catabolisme protéique provoquée par excès de synthèse du TNF α par les macrophages activés (**Bourdoiseau, 1993**).

La prolifération des leishmanies dans les macrophages continue dans les différents organes tout en provoquant une anémie, une hypertrophie des organes, des ulcères cutanés, squames hyperkératose et dépilation.

Le système immunitaire de l'hôte, lui à son tour, développe une réponse immunitaire qui prend différentes formes. Il s'agit d'une immuno-pathologie polymorphe. Tout d'abord l'organisme parasité commence par déclencher une réponse immunitaire humorale précoce et intense et une forte production d'anticorps. Suite à l'interaction entre les différentes formes de la réponse immunitaire, l'immuno-pathologie se manifeste par :

- Une dysprotidémie qui se traduit par une augmentation globale de la protidémie avec une hypo-albuminémie et une hyper-gammaglobulinémie
- Formation de dépôts d'immun complexes qui se déposent sur les membranes basales et provoquent une réaction d'hypersensibilité de type III avec une symptomatologie spécifique: une glomérulonéphrite, polyarthrite, uvéite... (**Noli, 1999 ; Riperet et al., 1996**).

- Pathologie auto immune par la présence d'auto-AC anti GR, anti muscle lisse et anti muscle cardiaque (Laroche, 2002 ; Nadau, 2005).

Tous ces phénomènes favorisent le développement de l'infection ainsi que son extension.

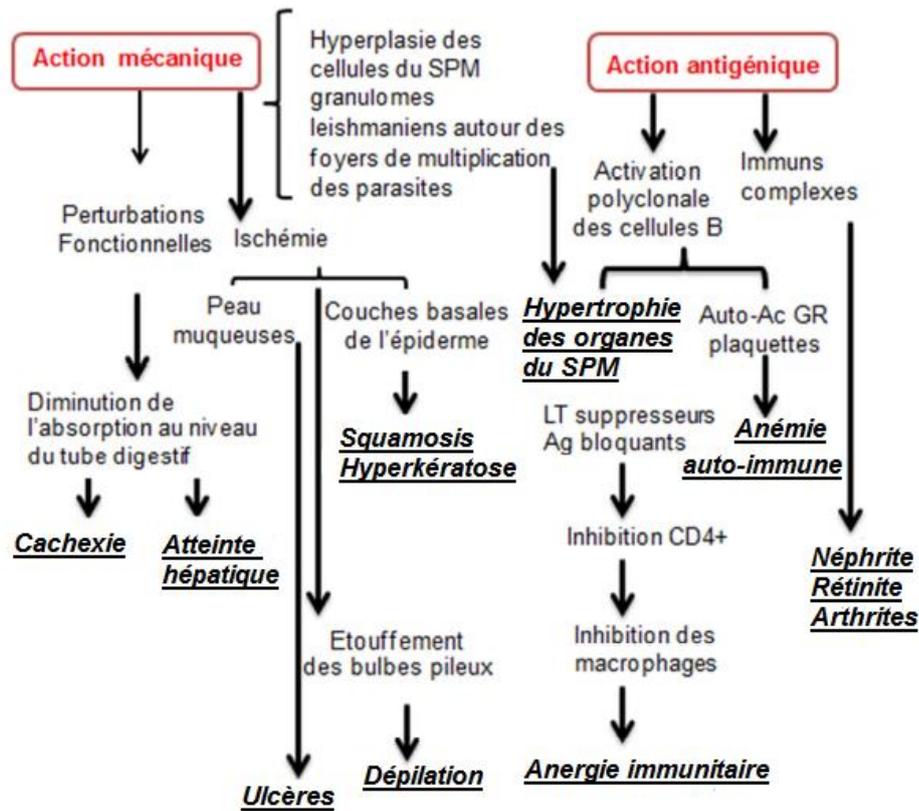


Figure 6 : Pathogénie de la leishmaniose canine (Darghouth, 2005)

II.2. Symptômes

II.2.1. Chez l'homme

Délai de consultation

Le délai séparant le début des symptômes et la date d'hospitalisation, varie entre une semaine au minimum et deux ans au maximum, avec une moyenne de 2 à 8 mois Cette moyenne est presque identique à celle mentionnée dans la série (El Ouardi, 2001)

Tableau clinique

La progression de la maladie se fait sur plusieurs phases (Adnaoui et al, 1986)

Incubation : Totalelement silencieuse, elle est en moyenne de trois à six mois. Des périodes d'incubation allant de un à trois ans sont également rapportés (**Dedet, 2000 Berman.J-D: 1999**).

Phase de début : Correspond à l'invasion. Le début de la maladie peut être progressif avec des symptômes très discrets, ou au contraire soudains et brutaux, avec des pics fébriles élevés. La fièvre est le signe clinique le plus précoce et le plus constant (**Barado et al, 1990**).

Phase d'état : Les signes de la triade caractéristique apparaissent (**Dedet, 2000**).

La Fièvre : irrégulière dite folle. Elle est légèrement modérée mais peut être élevée (39-40°C) (**Tamimy, 2011**).

La pâleur : est tout particulièrement évidente sur la peau claire dont la teinte cireuse attire l'oeil. En Inde, la peau des patients prend un aspect gris terreux à l'origine du nom local de la maladie (kala-azar signifiant la fièvre noire). (**Tamimy, 2011**)

La Splénomégalie : c'est un signe précoce et fréquent. La rate est lisse,

Indolore, ferme et mobile déformant l'abdomen. Elle est particulièrement visible chez les enfants maigres. (**Tamimy, 2011**).

D'autres symptômes peuvent s'y associer : (**Tamimy, 2011 Boudali et Annad , 2017**)

Micro-poly-adénopathies : superficielles (cervicales, inguinales,

Rarement axillaires), fermes, mobiles et indolores, apparaissant au cours de l'évolution surtout chez l'enfant.

Avec le temps le tableau clinique peut se compliquer d'amaigrissement (visible essentiellement au niveau des membres et du thorax et contraste avec la distension abdominale), de signes d'atteinte digestive, (nausées, Vomissements, diarrhées surtout chez l'enfant), et pulmonaire (toux sèche) et de troubles hémorragiques (Épistaxis, gingivorragies et rarement un purpura).

L'état général s'altère et s'accroît Une anorexie s'installe.

- Ictère ou subictère : les formes ictériques sont rares elles sont liées à une hémolyse et à une hépatite (petits foyers de nécrose à la biopsie)

- Taches bruns foncées : Elle touche les tempes, les régions malaires, les mains, les pieds et l'abdomen elles se détachent sur un teint bistre gris ardoisé diffus observées dans le kala azar des indes (surtout chez l'adulte et ayant donné le nom à la maladie (kala azar signifie « maladie noire » ou « fièvre noire »)

- Lésions infiltrées ou nodulaires : Elles sont rouge foncé et fourmillent de parasites et peuvent se voir chez l'enfant bien qu'elles sont l'apanage des adultes immunodéprimés. Elles disparaissent en laissant des taches pigmentées.

- Protéinurie et /ou hématurie : A également été décrite, Elle traduit une glomérulonéphrite à complexes humains avec exceptionnellement un syndrome néphrotique d'évolution favorable après traitement de la leishmaniose.



Figure7 : Lésion de LC due à *Leishmania infantum*(Ben Abda, ,2009)



Figure 8 : Leishmaniose viscérale (Nicole 1908)

II.2.2. Chez le chien

L'incubation est variable mais presque toujours longue, de l'ordre de plusieurs semaines à plusieurs années (**Slappendel, 1988 ; Chossonery et al. 1991 ; Koutinas et al. 1999**). On comprend ainsi la difficulté pour le praticien de relier un événement précis, comme un voyage en zone d'endémie par exemple, à la survenue de la maladie.

- Tout d'abord pour le clinicien : un séjour, même bref et ancien, en zone d'endémie, peut être à l'origine de l'infestation de l'animal.

- Ensuite pour les travaux de recherche, car il est difficile pour des raisons économiques de garder, pendant douze à dix-huit mois, des animaux inoculés (**Bourdeau, 1983 ; Bourdoiseau, 1983 ; Denerolle, 1994 ; Dumon, 1999 ; Lanothe et al. 2004**).

Il est classique de distinguer trois formes évolutives :

Forme asymptomatique

Une proportion de chiens infectés peut présenter un état asymptomatique. Cet état est le résultat d'une forte réponse immunitaire de type cellulaire qui contribue à contrôler la multiplication et la diffusion parasitaires dans l'organisme (**Solano-Galleg et al. 2000**).

➤ Formes atypiques

Elles sont fréquentes et très variées. Elles traduisent la diffusion du parasite dans de nombreux tissus et appareils : formes digestives (colite hémorragique), cutanées (nodulaires, pseudopyodermites), muqueuses (épistaxis souvent rebelle), articulaires (**Sbrana et al. 2014**), nerveuses (**Grano et al. 2014**), cardiaques (**Rosa et al, 2014**).

La leishmaniose canine maladie systémique aux signes cliniques très variables pouvant impliqués n'importe quel organe ou tissu (**Baneth et al. 2008**).



A) Blépharite et alopecie périoculaire Exfoliatives; **B)** Lésions Ulcératives nasales; **C)** Dermatite papuleuse dans la région inguinale; **D)** Lésions nodulaires autour du chanfrein; **E)** Lésions Ulcératives dans le coussinet plantaire; **F)** Onychogryphose.

Figure9 : Différents types de lésions cutanées dans la leishmaniose canine (**Solano-Gallego et al, 2011**)

Tableau 1 : Signes cliniques lors de l'examen physique de chiens leishmaniens (**Paltrinieri et al, 2010**)

Localisation corporelle	Signes cliniques
Générale	Mauvais état corporel, cachexie, atrophie musculaire, léthargie, muqueuses pâles, hypertrophie des nœuds lymphatiques, épistaxis, hépato-splénomégalie, boiterie et articulations enflées, fièvre
Cutanée et cutanéomuqueuse	Dermatite (exfoliative, ulcérate, papuleuse, nodulaire, pustuleuse), lésions nasales ressemblant à un lupus ou un pemphigus, onychogryphose, hyperkératose naso-digitée
Oculaire	Lésions (palpébrales, conjonctivales diffuses ou nodulaires, cornéennes), kératite nodulaire et kérato-conjonctivite sèche, lésions scléales, lésions de l'uvéa antérieure ou postérieure, granulomateuse ou diffuse, complications des affections de l'uvéa : glaucome,..., lésions orbitales granulomateuses ou myosites des muscles extrinsèques
Autres	Affections neurologiques Affections gastro-intestinales

Tableau 2 : Prévalence de certains signes cliniques lors de leishmaniose canine cliniquement déclarée (**Baneth et al, 2008**)

Signes cliniques	Prévalence (%)
Affections cutanées	81 à 89
Hypertrophie des nœuds lymphatiques	62 à 90
Affections oculaires	16 à 81
Pâleur des muqueuses	58
Splénomégalie	10 à 53
Cachexie	10 à 48

Fièvre	4 à 36
Epistaxis	6 à 10

Forme typique

La leishmaniose typique associe un grand nombre de symptômes :

Signes généraux :

Les symptômes généraux sont retrouvés dans environ 70% des cas (**Slappende, 1988 ; Denerolle, 1996**).

La majorité des chiens qui déclarent la maladie présentent un mauvais état général : une léthargie plus ou moins prononcée (amyotrophie importante voire cachexie), une hyperthermie inconstante, de l'épistaxis on parle d'aspect de « vieux chien » (**Solano-Galleg et al., 2009**).

- Insuffisance rénale chronique se traduisant par une polyurie et une polydipsie (**Blavier et al., 2001**).

- Anémie : pâleur des muqueuses et essoufflement à l'effort (**Bourdoiseau, 2000**).

- L'adénomégalie est le signe le plus évocateur pour les vétérinaires (**Meunier, 2007**). Les nœuds lymphatiques superficiels et profonds sont hypertrophiés, non douloureux (**Koutinas et al., 1999**).

- L'épistaxis est rare et peut être intermittente, le plus souvent unilatérale, elle est parfois à l'origine de pertes sanguines majeures (**Koutinas et al, 1999**).

Signes cutanés

Ce sont les lésions les plus fréquentes lors de leishmaniose clinique puisque elles sont présentes environ 80% à 90% des cas cliniques. Elles peuvent être détectées seules, associées à d'autres types de lésions parfois inexistantes.

Généralement ces signes sont dominés par une dermatite furfuracée sèche généralisée ou localisée caractérisée par des troubles de la kératogenèse avec un squamosis important, à grandes squames brillantes « furfur amiantacé » ; une alopecie à contours irréguliers pouvant intéresser plusieurs zones surtout la tête et les membres. Elle est diffuse,

non irritante en absence de surinfection, symétrique, commence au niveau de la face, le plus souvent autour des yeux : on parle alors de « lunettes », au niveau des oreilles, membres queue, pouvant plus rarement s'étendre jusqu'à l'ensemble du corps, **(Morin, 2011)**. Fréquemment, ces lésions peuvent être associées à l'hyperkératose, il s'agit d'un épaissement et une pigmentation de la couche cornée de la peau qui aura un aspect plissé et une couleur grisâtre **(Morin, 2011)**. Les croûtes et ulcères apparaissent dans un nombre non négligeable de cas. Dans des présentations atypiques, les ulcères, linéaires ou circulaires, superficiels, sont observés sur le thorax, le flanc, le poitrail... Les sérosités qui s'y écoulent sont riches en leishmanies. L'ulcère peut parfois cicatriser momentanément. Les croûtes sont localisées préférentiellement aux points de pression **(Morin, 2011)**.

Des manifestations cutanées atypiques existent, il peut s'agir : de dépigmentation, surtout nasale, de panniculite, d'hyperkératose nasale et/ou digitée, d'éruption papuleuse, de lésions mimant un syndrome d'*Alopecia areata* ou un pemphigus foliacé, d'un érythème multiforme. Ces manifestations sont toutefois plus rares **(Brifod, 2011)**. Ces lésions sont tout de même beaucoup moins fréquentes et semblent intéresser particulièrement les chiens de race de type Boxer, Carlin ou Dobermann **(Amara et al., 1998)**



A) Epistaxis; B) Uvéite bilatérale et opacité cornéenne; C) Blépharite et conjonctivite purulente; D) Alopecie et Lymphadenomégalie des poplites; E) Cachéxie et alopecie exfoliative

Figure10 : Quelques signes cliniques de la leishmaniose canine (**Solano-Gallego et al. 2011**)

Signes oculaires:

Des signes oculaires sont rapportés dans environ 20% des cas. Les signes les plus constants sont la blépharite, associée ou non à une conjonctivite suivent les kératites et les uvéites (**Roze, 2005 ; Pugliese et al. 2006**).

Glaucome à angle fermé associé à un œdème cornéen, une sclérite et une hémorragie rétinienne (**Roze, 2005**) décrits chez 6% des chiens qui présentent le glaucome (**Pena et al., 2000**).

Les autres signes oculaires sont ceux consécutifs à l'hypertension artérielle à savoir décollement de rétine, hémorragie rétinienne, hyphema... Ces signes sont moins fréquents, observés chez seulement 5.7% des chiens hypertensifs leishmaniens (**Solano-Gallego et al, 2009**).



Figure 11 : Uvéite chez un chien leishmanien (**Bourdoiseau, 2007**)

Troubles locomoteurs:

Les troubles locomoteurs (boiterie, arthropathie, parésie, paralysie) sont peu fréquents, rapportés dans moins de 10% des cas. Ils affectent toutes les articulations, Polyarthrite associée à une synovite.

Des cas de poly-myosite subclinique sont également décrits. L'amyotrophie ne survient qu'en fin d'évolution. **(Blavier et al, 2001)**.

Signes hématologiques:

- Anémie normochrome normocytaire modérée et hyporégénérative liée à l'infection chronique ; l'anémie devient arégénérative quand le parasite envahit les cellules de la moelle osseuse et résulte d'une séquestration du fer induite par l'inflammation **(Bourdoiseau, 2000)**.

- Leucocytose avec granulocytose au début et leucopénie en fin d'évolution.

-- Monocytose **(Bourdoiseau, 2000)**.

- Des troubles de la coagulation, le temps de saignement et de coagulation sont souvent augmentés **(Blaise, 2007)**.

Atteinte rénale

La leishmaniose canine est souvent associée à une affection rénale chronique. **(Brifod, 2011)**.

Glomérulonéphrite et néphrite tubulo-interstitielle sont les lésions histologiques les plus fréquemment rencontrées contrairement à l'amyloïdose rénale, qui est plus rare **(Brifod, 2011)**.

Elle peut progresser d'une protéinurie asymptomatique jusqu'à un syndrome néphrotique sévère, stade final, ou une insuffisance rénale chronique. Rarement, cette atteinte se traduit par une polyuro-polydipsie (PUPD) **(Ciaramella et al, 1997)**. Ces lésions rénales plus ou moins importantes sont présentes chez tous les chiens manifestant des signes cliniques, et elles sont souvent dues aux dépôts d'immuns complexes sur le glomérule rénal **(Solano-Gallego et al, 2009)**.

II.3. Diagnostic : Outils et Démarche Diagnostique

II.3. 1: Chez l'homme

Diagnostic indirect

Diagnostic épidémiologiques et cliniques

Le diagnostic est difficile à évoquer du fait du polymorphisme lésionnel de la maladie. Les formes cliniques de L.C. localisées incluent les papules, les nodules, les plaques, les ulcères ou la lymphangite nodulaire. Les caractères communs aux différents aspects de cette dernière sont: la localisation sur les zones exposées (face, bras, jambe), l'absence de douleur, le petit nombre de lésions, la chronicité (plus de quinze jours d'évolution) et l'échec des antibiotiques (qui sont souvent prescrits car le principal diagnostic différentiel est la pyodermite) (**Caumes, Bourée, 2008**).

Diagnostic biologiques

Dans le cas de Leishmaniose il n'y a pas de perturbations biologiques importantes. La vitesse de sédimentation reste normale, la protéine n'est pas augmentée et il n'y a pas d'hypergammaglobunémie .La formule sanguine n'est perturbée qu'en cas de surinfection bactérienne, on observe alors une élévation modérée des leucocytes polynucléaires neutrophiles (**Izri, Belazzoug., 2007**).

Diagnostic immunologiques

L'immunité humorale

La présence des leishmanies n'entraîne pas généralement la formation d'anticorps spécifiques décelables par les examens sérologiques habituels,

L'hémagglutination indirecte, l'immunofluorescence indirecte ou l'ELISA, qui utilisent les antigènes solubles, le problème avec ces méthodes c'est les réactions croisées avec les autres espèces de la famille des Trypanosomatidae et leur basse sensibilité, ce qui les rend très peu utilisable pour le diagnostic. Seul le Western blot permet de déceler deux bandes spécifiques 14 et 18 kDa, mais le cout de cette technique la rend inutile dans la plupart des cas (**Pedral-Sampaio et al, 016**).

L'immunité cellulaire :

Test à l'intradermoréaction (IDR de Monténégro)

Elle consiste à injecter par voie intradermique 0.2 ml d'une suspension d'un antigène Préparé à partir des formes promastigotes de Leishmania au niveau de la face antérieure del'avant-bras, le test reste habituellement positif toute la vie, témoignant d'un contact avec

le parasite ou un portage asymptomatique mais sans aucun intérêt diagnostique. Elle est réservée aux enquêtes épidémiologiques (**Peters, Pasvol, 2004; F. Bachi, 2008**).

Diagnostic direct

Diagnostic de certitude

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des parasites ou de leur ADN dans les prélèvements cutanés, les leishmanies sont plus facilement retrouvées lorsqu'elles sont recherchées en début d'évolution de la maladie, dès les premières semaines qui suivent l'apparition des lésions. En fin d'évolution, les parasites deviennent rares dans les tissus.

Prélèvement

L'examen parasitologique est essentiel afin de mettre en évidence les cl. Il faut faire un prélèvement sur le bourrelet situé en périphérie de la lésion, en zone parasitologiquement active, par grattage ou à la curette. On peut également aspirer le produit d'une ponction ou faire des appositions sur lame d'une tranche de section de biopsie cutanée (**Mokni, et al, 2014**).

Le diagnostic de leishmaniose viscérale repose sur la mise en évidence du parasite dans un prélèvement pathologique. La ponction ganglionnaire, négative cependant, dans la moitié des cas, le prélèvement de moelle osseuse, ou la ponction splénique peu pratiquée du fait des risques hémorragiques. La sensibilité de ces deux derniers prélèvements dépasse 90 % (**Guerin et al, 2002 Herwaldt, 1999**).

Examen direct:

Le diagnostic est habituellement fait par l'examen microscopique direct d'un frottis cutané (au G x100). Cet examen est pratiqué après coloration par le May-Grunwald-Giemsa (MGG) ou le Giemsa sur le produit prélevé de la lésion.

On recherche les formes amastigotes de *Leishmania* sp, au niveau des cellules du système réticulo-endothélial à l'intérieur des macrophages; (**E. Caumes, P. Bourée, 2008. N. Carre, M. Collot, P. Guillard, M. Horellou, J-P. 2010**).

- **Culture**

C'est un complément indispensable au diagnostic, permettant de rendre plus sensible le diagnostic parasitologique, d'identifier précisément le parasite et de tester éventuellement la sensibilité de la souche au médicament (**F .Bachi . 2008**). On utilise des milieux semi-solides, (contiennent du sang, nécessaire pour la Reproduction du Parasite) ou des milieux liquides qui sont représentés par le milieu drosophile de Schneider et le milieu RPMI-1640, additionnés à 20% de sérum de veau foetal (SVF) enrichis de glucose, pyruvate, L- glutamate et hémine.Ces milieux sont tamponnés à PH 7,2 à 7,5 (**Bachi , 2008. Ladopoulos ,2015**).

Le milieu NNN (Novy Mac Neal Nicolle) reste le plus utilisé, il est composé de deux phases, un solide faite de gélose avec 10% de sang de lapin défibriné et une phase liquide constituée de l'exsudat produit à partir de la gélose au sang. Il permet d'isoler le parasite sous sa forme promastigote et d'en déterminer le genre, l'espèce Le produit pathologique estensemencé au niveau de la phase liquide de la Culture l'incubation se fait entre 22 et 26°C, pendant au moins 3 semaines. La recherche de formes promastigotes se fait chaque semaine (**Bachi et al, 2015**).

Les contaminations représentent l'un des problèmes observés au cours de la culture. En effet, le milieu NNN, riche en nutriments, est propice à la prolifération des bactéries et des moisissures. (**Chouihi et al,2009**)

- **Examen anatomopathologique**

Il est rarement demandé pour confirmer leshmaniose. Les formes amastigotes de la phase de début de la maladie, on not généralement un infiltrat dense de toule derme. Ce dernier est composé essentiellement de Macrophages associés à des lymphocytes et des cellules géantes. Des plasmocytes, des neutrophiles et des éosinophiles peuvent également être observés. Les amastigotes sont identifiés dans environ la moitié des cas, le plus souvent à l'intérieur des macrophages. Les granulomes épithélioïdes, rares au début, apparaissent progressivement en cours d'évolution. La perte du tissu élastique et des structures annexielles traduisent la cicatrice atrophique. (**Mokni et al, 2011 Handler et al, 2015**)

Diagnostic moléculaire

Il est basé sur la détection et l'analyse de l'amplification des acides nucléiques du parasite. Ceci consiste à soumettre le matériel du prélèvement à la PCR. C'est une technique

rapide permettant d'avoir le résultat dans les heures qui suivent le prélèvement, sans risque de contamination, avec une sensibilité de 87 à 90 % et une spécificité de plus de 84 %, il est fiable même pour les charges parasitaires les plus faibles (**Hassani et al, 2011 Saldarriaga, Castellanos-Gonzalez et al, 2012**)

Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels des leishmanioses sont les pyodermites, l'ulcère, les piqûres d'insectes, les mycoses profondes, le lupus, les mycobactérioses (**Rapp, R. Roué. 2001**).

Le diagnostic différentiel doit être établi avec les pathologies suivantes :

- Les maladies chroniques cachectisantes : néoplasie, entéropathies chroniques, carences alimentaires...
- Les atteintes cutanées : teigne, démodécie.
- Les maladies auto-immunes.
- Les différentes causes d'épistaxis : aspergillose, ehrlichiose, linguatulose, tumeurs pituitaires...
- Les causes de polyadénomégalie : lupus érythémateux, les affections néoplasiques, la tuberculose... Donc, le clinicien se trouve face à un ensemble de symptômes qui évoquent un ou plusieurs maladies. L'examen clinique ne peut mener qu'une suspicion de leishmaniose. Il est éventuellement aidé par les commémoratifs (séjour dans une zone d'enzootie). Mais pour faire UN diagnostic de certitude, les examens de laboratoire sont obligatoires. (**Kchok ,2016**)

II.3. 2 Diagnostic chez chien

Pour les praticiens, l'objectif du diagnostic est d'imputer à l'infection leishmanienne des signes cliniques ou des anomalies para-cliniques compatibles avec la maladie, ceci afin de mettre en place un traitement adapté le plus précocement possible. De par un polymorphisme clinique important et la non spécificité des signes cliniques rencontrés, le diagnostic de la leishmaniose canine peut s'avérer complexe et difficile (**Briffod, 2011**).

Suspicion clinique

Toutes les races de chien peuvent être infectées bien que certaines races semblent être prédisposées à déclarer la maladie clinique, telles que le Berger allemand ou le Boxer (**Saridomichelakis et al, 2009 Baneth et al, 2008**), et d'autres au contraire semblent résistantes au développement de la maladie, telle que le Podenco Ibicenco (**Solano-gallego et al, 2000**). Mâles et femelles peuvent être infectés mais l'influence du genre est controversée dans la mesure où certaines études montrent une prédisposition chez les mâles alors que d'autres non (**Miro et al, 2008 et Zivicnjak et al, 2005**). Bien que les chiens puissent être infectés à n'importe quel âge, la prévalence de l'infection est plus importante chez les chiens âgés de un à trois ans et chez les chiens de plus de huit ans (**Morin, 2011**).

1) Diagnostic clinique

Le dépistage et le diagnostic sont habituellement effectués pour plusieurs raisons : (1) confirmer la maladie, (2) enquêter sur la présence d'infection dans le cadre d'études épidémiologiques, (3) dépister les chiens cliniquement sains vivant dans des régions endémiques, (4) éviter l'importation de chiens infectés à des régions indemnes, (5) et suivre la réponse au traitement (**Miro et al., 2008**).

Il existe plusieurs variantes de la maladie ce qui a permis de classer les animaux selon quatre stades (maladie légère, modérée, sévère et très sévère) (**Solano-Gallego et al, 2009**) (Tableau 3).

Tableau 3 : Différents stades cliniques de la leishmaniose canine (Torres et al, 2011)

Stades cliniques	Sérologie	Signes cliniques	Résultats de laboratoire	Thérapie	Pronostic
Stade I maladie bénigne	Taux d'anticorps : négatif à positif faible	Légers signes cliniques tels que la lymphadénopathie et la dermatite papuleuse	Habituellement aucune anomalie clinico-pathologique observée	Allopurinol seul/antimoniade de méglumine+ allopurinol ou miltéfosine	Bon
Stade II maladie modérée	Taux d'anticorps : faible à élevé	Mis à part les signes énumérés au stade I des lésions cutanées diffuses ou symétriques telles que la dermatite exfoliative/onychogryphosis, des ulcères, de l'anorexie, une perte de poids, une fièvre et un épistaxis	Anomalies clinico-pathologiques: légère anémie arégénérative, une hypergammaglobulinémie, hypo-albuminémie, syndrome d'hyperviscosité du sérum. (a) : le profil rénale normal : la créatinine est < 1,4 mg/dL; la créatinine est < 1,4 mg/dL,	Allopurinol+ antimoniate de méglumine ou miltéfosine	Bon à réservé
Stade III Maladie sévère	Taux d'anticorps : moyen à élevé	Les chiens qui, en dehors des signes énumérés dans les stades I et II peuvent présenter des signes provenant de lésions à complexes immuns : vascularite, arthrite, uvéite, glomérulonéphrite	Anomalies clinico-pathologiques énumérées dans le stade II	Allopurinol + Antimoniate de méglumine ou miltéfosine	Bon à réservé

Stade IV Maladie très Sévère	Taux d'anticorps : moyen à élevé	Les chiens présentant des signes cliniques énumérés au stade III associés à une thrombo- embolie pulmonaire, syndrome néphrotique ou une maladie rénale en phase terminale	*Insuffisance rénale chronique (IRC) stade I avec l'UPC > 1 ou stade II (créatinine de 1,4 à 2 mg/dL) anomalies Clinico- pathologiques énumérées au stade II *Insuffisance rénale chronique (IRC) stade III (créatinine 2- 5 mg/dL) et le stade IV (> 5 mg/dL) syndrome néphrotique marqué : protéinurie	Suivre lignes directrices de l'IRIS pour allopurinol	Pauvre
---	---	--	--	---	--------

2) Diagnostic expérimental

3- 1) Mise en évidence du parasite

➤ Prélèvements des échantillons

a) Biopsie cutanée

La peau est soigneusement désinfectée après érosion des croûtes éventuellement présentes. La biopsie est effectuée en marge de la lésion ulcérée, au niveau du bourrelet inflammatoire, On peut réaliser sur ce prélèvement un calque cutané sur lame que l'on colorera ensuite mais il est préférable de le mettre en culture après l'avoir incubé pendant 24 h à +4°C dans une solution de sérum physiologique additionnée de pénicilline G à forte concentration afin d'éliminer les contaminations puis de le broyer dans un Potter Lorsque la ponction est réalisée au niveau de zones douloureuses comme le chanfrein ou la truffe, l'animal doit être tranquilisé ou anesthésié car l'anesthésie locale est très difficile à réaliser (Groulade et Bourdeau, 1988 ; Charoll 1989 ; Dereure, 1993 ; Loudiere, 1996).

b) Ponction de nœud lymphatique

Le prélèvement de pulpe des nœuds lymphatiques par ponction nécessite une aiguille 8/10 ou 9/10 et une seringue de 5 ml. Les nœuds lymphatiques explorés sont essentiellement les poplités ou les préscapulaires souvent hypertrophiés. Après la tonte et la

désinfection de la zone, le nœud lymphatique est maintenu en position superficielle par la pression des doigts. L'aiguille est déplacée dans plusieurs directions pour dilacérer la pulpe qui se retrouve aspirée.

Cet examen simple pour le praticien permet de mettre facilement en évidence une leishmaniose (**Groulade, et Bourdeau, 1988 ; Charoll, 1989 ; Dereure, 1993 ; Loudiere, 1996**).

c) Ponction de moelle osseuse

Les sites de prélèvement sont fonction de la taille du sujet. Ceux qui sont d'accès le plus facile sont l'épiphyse costale, entre la 6^{ème} et la 9^{ème} côte, zone peu douloureuse, chez les sujets de plus de 6 kg et l'épine iliaque antéro-supérieure chez les sujets de moins de 6 kg chez lesquels la table osseuse est beaucoup moins dense. On utilise une aiguille de 20 mm de long, d'un diamètre de 20/10. L'anesthésie est quelquefois utile pour les sujets nerveux. La ponction est pratiquée en deux temps : traversée de la peau puis de la table osseuse. L'apparition d'un liquide sanglant au fond de la seringue indique que la ponction a été correctement réalisée. (**Groulade, et Bourdeau, 1988 ; Charoll, 1989 ; Dereure, 1993 ; Loudiere, 1996**)

d) Biopsies de rate ou de foie

Elles peuvent se pratiquer sur l'animal couché sur le côté droit ou sur le dos. La ponction est ensuite mise en culture ou traitée par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). L'opportunité de ces ponctions en clientèle vétérinaire est discutable compte tenu du risque d'hémorragie important et de la surveillance ultérieure du chien trop délicate à effectuer (**Lamothe et al, 1996**)

Culture

Les prélèvements de tissus ou d'organes peuvent être mis en culture après prélèvement stérile sur sérum physiologique additionné de pénicilline G soit sur milieu de culture, soit directement à l'animal de laboratoire (souris, hamster,...) (**Groulade et Bourdeau, 1988 ; Charoll, 1989 ; Dereure, 1993 ; Loudiere, 1996**).

a) Milieux de culture NNN et CCS

Le milieu NNN (Novy-Mc Neal-Nicolle) réalisé avec gélose au sang de lapin se prête parfaitement à l'isolement et au maintien in vitro de *L. infantum*. La température d'incubation des milieux est-elle doit être comprise entre 22°C et 26°C. Cette exigence ne pose pas de problème dans le laboratoire mais sur le terrain, il est souvent difficile de maintenir cette température surtout dans les pays chauds. **(Cabral et al., 1993)**

B)Techniqued'inoculation à l'animal

Le hamster ou les muridés peuvent être inoculés par voie intra-péritonéale ou sous-cutanée. Le chien peut aussi être utilisé, l'inoculation se fait alors par voie intradermique (au niveau de la truffe) intraveineuse ou intra-péritonéale. Les animaux sont ensuite sacrifiés, autopsiés et des prélèvements d'organes sont réalisé (rate, foie, moelle osseuse) pour la mise en évidence, la culture sur milieu NNN après broyage si nécessaire, et l'identification du parasite. La longue période d'incubation rend l'inoculation inutilisable en diagnostic. En revanche, elle peut être un moyen de conservation de souches pour une identification ultérieure **(Dereure, 1993 ; Lamand, 1996)**.

c)Identification des parasites

c.1. Coloration

Les colorations sont réalisées selon les techniques utilisées en hématologie du type May-Grunwald-Giemsa. Or les techniques rapides de coloration est un élément de bonne identification.

La recherche se fait à l'objectif x100. Compte tenu du faible nombre de leishmanies, l'examen doit être réalisé sur au moins 100 champs.

L'identification des leishmanies est réalisée par la mise en évidence d'éléments de 2 à 6 µm, ovoïdes, ils contiennent un noyau plus ou moins granuleux et un kinétoplaste souvent de couleur plus foncée et en forme de bâtonnet souvent perpendiculaire au noyau **(Groulade et Bourdeau, 1988)**.

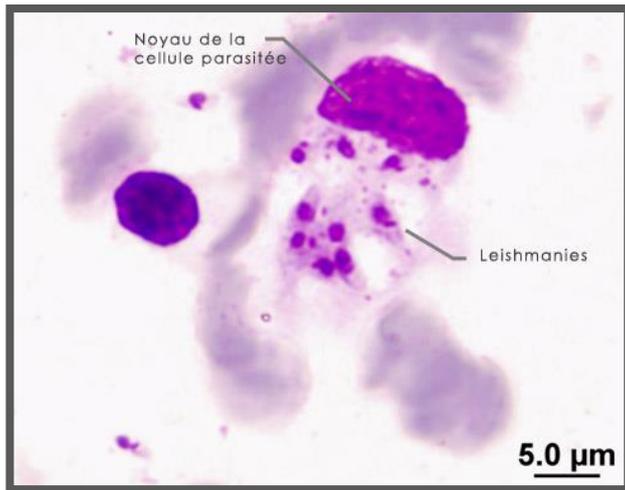


Figure 12: Frottis de moelle osseuse coloréau MGG (www.parasitologie.uhp-nancy.fr)

C.2. Mise en évidence des antigènes leishmaniens

Les techniques immunologiques utilisées pour la sérologie, comme l'ELISA peuvent servir à la détection d'antigènes circulants de *L. infantum*. Plusieurs auteurs ont essayé ainsi de mettre en évidence l'intérêt de la détection d'un antigène circulant de poids moléculaire 51 kDa mais il n'a pas été montré pour l'instant d'intérêt épidémiologique à la mise en évidence de cet antigène (**Antoniotti, 1993 ; Soto et al. 1995 ; Angel et al. 1996**).

Il existe un test commercialisé pour la détection d'antigènes circulants qui permet de les détecter de façon très spécifique dans les urines qui s'appelle Katex (**Hommel et al. 2001**).

C.3. Réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

La PCR est la technique la plus utilisée, elle consiste en l'amplification des séquences de l'ADN kinétoplastique (ADNk) et de l'ADN chromosomique spécifiques du parasite (**Lachaud et al. 2002**). La PCR présente l'avantage d'assurer la sensibilité et la spécificité (**Lachaud et al. 2002 ; Mary et al. 2006**). Son application pour la mise en évidence de l'ADN leishmanien a été très utilisée (**Aviles et al., 1999 ; Campino et al, 2000**).

C.4. Identification enzymatique

L'analyse des isoenzymes par électrophorèse est très souvent utilisée et représente actuellement la méthode de référence d'identification des leishmanies.). Les souches présentant un même profil enzymatique (électromorphe) sont regroupées dans un même zymodème (MON), *L. infantum* constitue un complexe de zymodèmes, au sein duquel on distingue entre autres :

- *L. infantum* MON-1, agent de la leishmaniose canine et de la LV méditerranéenne infantile (**Pratlong et al. 2004**).

- *L. infantum* MON-24, agent majoritaire au cours d'une forme sporadique de LC dans les pays du pourtour méditerranéen (**Cascio et al. 2002**).

- *L. infantum* MON-80, responsable de quelques cas de LV et de LC dans les pays du pourtour méditerranéen (**Harrat et al. 1996**).

L'identification précise et rigoureuse d'isolats de *Leishmania* a surtout permis d'établir une classification régulière du genre *Leishmania* et de connaître la structure et le fonctionnement (réservoirs, cycle de transmission...) de divers foyers de leishmaniose dans le monde (**Dereure, 1993 ; Pratlong, 1994**).

C.5. Xénodiagnostic

Il consiste à utiliser les phlébotomes qui prennent un repas sanguin sur un chien suspect de leishmaniose qui se réalise après sédation dans une cage de contention. Les phlébotomes sont examinés après digestion du sang pour détecter la présence de promastigotes dans l'intestin. La méthode est spécifique et sensible, même si elle n'est pas applicable en pratique courante (**Gradoni et Gramiccia, 2008**).

3- 2) Mise en évidence indirecte du parasite

La mise en évidence indirecte du parasite est réalisée par différentes techniques sérologiques permettant la mise en évidence d'anticorps spécifiques anti-*L. infantum*. Elle constitue la base du diagnostic biologique chez le chien (**Mary, 1994 ; Kar, 1995**).

a) Immunofluorescence indirecte (IFI)

Il s'agit de placer plusieurs dilutions successives d'un même sérum sur des lames recouvertes de promastigotes de leishmanies. Les anticorps spécifiques contenus dans le sérum se lient à ces derniers et le titre en anticorps est révélé par des anticorps anti-immunoglobulines marqués à la fluorescéine. Les échantillons pour lesquels on observe une fluorescence verte homogène sont positifs tandis que ceux présentant une coloration rouge mate sont négatifs.

L'IFI est la technique de référence (gold standard) du diagnostic sérologique. Ce test est utile dans les études épidémiologiques, dans la pratique clinique et également dans le suivi du traitement (**Gradoni, 2002 ; Mancianti et al. 2002 ; Alvar et al., 2004**).

b) Enzyme linkedimmunosorbent assay (ELISA)

Par rapport à l'IFI, l'ELISA est douée de plusieurs avantages : mise en œuvre plus aisée, possibilité de n'utiliser qu'une dilution de sérum et sensibilité considérée comme supérieure à l'IFI. En revanche, sa spécificité est souvent moins bonne que l'IFI avec des réactions croisées pour la toxoplasmose (**Rachamim et al, 1991**).

Des méthodes plus récentes, versions améliorées de l'ELISA classique, comme le FAST-ELISA ou le DOT-ELISA ayant une sensibilité et une spécificité améliorées se sont hissées au niveau des méthodes de référence. Leur mise en œuvre plus facile les rend utiles pour l'usage sur le terrain (utilisation de quantité moindre d'antigène, diminution des coûts de production, temps de réaction écarté) (**Mancianti et al, 1996 ; Ashford et al, 1993 ; Dietze et al, 1995**).

Electrosynérèse

C'est une technique moderne d'immuno-précipitation couplée à une électrophorèse ou des antigènes solubles de *L. infantum* réagissant avec les anticorps du sérum à tester provoquent la formation d'arcs de précipitation, qui sont révélés par coloration.

Les sérums à tester sont placés entre des sérums témoins (**Ashford et al, 1993**). En cas de positivité, on observe une continuité des arcs.

La sensibilité de cette méthode est inférieure à celle de l'immunofluorescence.

c) Réactions d'agglutination

➤ **1.Hémagglutination indirecte**

Elle est basée sur l'utilisation d'érythrocytes sensibilisés par un antigène leishmanien soluble. La formation d'un anneau ou mieux d'un voile après contact avec des immunoglobulines G (IgG) ou IgM spécifiques signe la positivité. La réaction négative conduit à la sédimentation des globules rouges au fond de la cupule.

Cette méthode est de sensibilité et de spécificité moins bonnes que les techniques précédentes (beaucoup de faux positifs et de faux négatifs en raison de l'apparition tardive des anticorps hémagglutinants, de réactions croisées avec la brucellose, les rickettsioses ou les hémopathies), elle peut être utilisée en pratique pour un diagnostic rapide de première intention mais il est préférable de compléter le diagnostic par des méthodes plus fiables **(Dunan, 1988 ; Charoll, 1989)**

➤ **2. Agglutination directe**

C'est une technique basée sur l'agglutination d'antigène sous forme promastigote en présence d'anticorps. Elle nécessite un antigène particulaire pouvant prendre deux formes différenciables visuellement selon qu'il est en suspension ou agglutiné. Elle se négative lentement et persiste souvent après guérison.

L'agglutination directe constitue une méthode de dépistage de choix que l'on peut utiliser dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques. Toutefois, nécessitant une production importante d'antigène, elle peut être difficile à mettre en œuvre **(Dunan, 1988 ; Charoll, 1989)**.

➤ **3. Test au latex (agglutination passive)**

C'est une technique récente semblable à l'hémagglutination où les érythrocytes sont remplacés par des billes de latex sensibilisées avec un antigène soluble de *L. infantum*. La relative bonne sensibilité et spécificité de ce test par rapport à l'IFI ou à la ponction ganglionnaire en font un test simple, rapide qui peut être mis en œuvre en première intention pour des enquêtes de terrain chez l'homme et l'animal **(Dereure et al, 1998)**.

➤ **4. Western-blot**

Les différentes étapes de cette technique sont l'électrophorèse des protéines des promastigotes de *L.infantum*, Cette technique permet la mise en évidence d'anticorps spécifiques d'antigènes de *L.infantum*.

La western-blot accompagnée d'études cliniques permet donc de mettre en évidence de nouveaux candidats pour les tests, notamment ELISA afin de les rendre plus spécifiques en éliminant la détection des faux positifs **(Soto et al, 1998)**.

La western-blot est une technique très sensible qui peut être utilisée pour suivre une séroconversion, dépister les traces d'anticorps sur les porteurs asymptomatiques et dépister de nouveaux réservoirs comme le chat par exemple **(Mary, 1994)**.notamment les réactions croisées et la toxicité du traitement, il est préférable de mettre en évidence directement le parasite **(Charoll, 1989 ; Crobu, 1992)**.

II.3. Pronostic

Le suivi de l'animal est essentiel, les symptômes annonciateurs d'une rechute doivent être décrits très précisément au propriétaire : abattement, ulcères cutanés, épistaxis, squamosis... Il est conseillé de faire une visite de contrôle au minimum deux fois par an accompagnée d'un bilan hématologique (numération et formule sanguine, biochimie, électrophorèse de protéines) et d'un contrôle selon une technique sérologique quantitative. En effet, une augmentation du titre peut être considérée comme un marqueur de rechute **(Bourdoiseau, 2004)**.

Chez les chiens ayant déclaré la maladie : on observe une amélioration des signes cliniques au cours du premier mois alors que le titre en anticorps et les altérations paracliniques mettent plus de temps avant de revenir à la normale. Chez ces chiens, un examen clinique complet, un hémogramme, une biochimie et une analyse urinaire devraient être réalisés après l'arrêt de traitement

L'arrêt ou non traitement de est controversé et se base en général sur un examen clinique et des résultats d'analyses de laboratoire normales, un an au moins après le début de ce traitement et une diminution marquée du titre en anticorps. Dans le cas contraire, le traitement doit être poursuivi à vie.

Lors d'une re chute, le même traitement devrait être mis en place immédiatement et en cas de non-amélioration ou de nouvelle rechute très rapidement, un traitement alternatif doit être envisagé **(Martinetti, 2013)**.

Chez les chiens porteurs sains : la question du suivi est controversée. En région endémique, il est recommandé de réaliser des suivis sérologiques une à deux fois par an. Les chiens présentant un titre en anticorps élevé, devraient être traités de la même manière que les chiens ayant déclaré la maladie. Pour ceux présentant un faible titre en anticorps, un suivi régulier (examen clinique, analyses de laboratoire et sérologie) tous les trois à six mois est recommandé, afin de mettre en place un traitement très précocement si nécessaire, notamment en cas d'augmentation du titre en anticorps **(Solano-gallego et al. 2009)**.

Le pronostic est toujours grave car la leishmaniose du chien n'a pas tendance à la guérison spontanée, les rechutes après traitement sont courantes et la maladie évolue vers la mort en l'absence de traitement. Il est à nuancer en fonction :

- du taux d'azotémie (au-dessus de 3 g/L, le pronostic est sombre) et du taux de créatinine (anormal à partir de 14 mg/L et très grave à partir de 80 mg/L),
- du taux d'anticorps (plus il est élevé, plus le pronostic est mauvais),
- de la présence ou l'absence de parasites dans la moelle osseuse.

De plus, bien que la guérison clinique soit possible, le blanchiment parasitologique reste exceptionnel, l'animal est donc généralement porteur à vie et l'infection peut se réactiver à la faveur d'un état d'immunodépression (traitement immunosuppresseur ou maladie intercurrente). Il existe cependant des chiens qui se débarrassent totalement du parasite mais cela reste exceptionnel, et d'autres qui ne déclareront jamais la maladie **(Solano-gallego et al, 2009)**.

Chapitre III. Traitement & prophylaxie

III. 1. Traitement

La prescription d'un traitement anti-leishmanien reste complexe. Les produits disponibles sont peu nombreux, souvent anciens, fréquemment toxiques et pour certains, coûteux. Par ailleurs, la stratégie thérapeutique comprend non seulement le choix d'une molécule mais se base également sur la présentation clinique de la maladie, le terrain sous-jacent, et l'espèce infectante présumée (du fait d'une sensibilité variable des différentes espèces de Leishmania aux agents anti-leishmaniens) (**Buffet et al, 2011**).

❖ Chez l'homme

III. 1. 1) Traitement de la leishmaniose viscérale

A) Le traitement spécifique (Berman 1999, Lafeuillade 1990 et Badaro 1990,)

A.1. Traitement de première intention : Dérivés pentavalents de l'antimoine :

Deux antimoniés pentavalents sont actuellement commercialisés :

L'antimoniate de N-méthyl-glucamine ou antimoine de méglumine connu sous le nom de GLUCANTIME®, Il est présenté en ampoules de 5ml =1500mg dont la concentration en antimoine est de 85mg/ml.

·Le stibogluconate de sodium commercialisé sous le nom de PENTOSTAM®, utilisé

L'antimoine a une action inhibitrice sur la synthèse d'ATP et sur l'oxydation

Des glucides et des acides gras. Elle favorise l'exposition du parasite au stress

Oxydatif (Bourre, et Anciaux. 1985)

-Pharmacocinétique : Le produit diffus rapidement dans le compartiment Plasmatique, et 85% à 90% est excrété dans les urines dans les six premières heures Qui suivent l'injection. On ne trouve plus d'antimoine dans les urines après 24h.

-Effets indésirables (Katlama et al, 1985) : classiquement on décrit des accidents de La stibio-intolérance : survient au début du traitement, elle est particulièrement fréquente

dans les formes sévères et chez les jeunes enfants. Elle se manifeste par la reprise fébrile à 40°C avec altération de l'état général, toux et vomissements. D'autres tableaux (digestifs, pulmonaires, CIVD, infection suraiguë) peuvent être observés.

La stibio-intoxication : survient en fin de traitement. Ses manifestations peuvent être mineures (fébricule, arthralgies, érythème, toux) ou proche des

Tableaux de stibio-intolérance. L'atteinte rénale est rare mais elle peut s'intégrer dans un tableau de stibio-intoxication.

-Posologie et durée du traitement : pour le sujet immuno-compétant le Traitement de la leishmaniose viscérale recommandé par l'OMS correspond à une posologie de 60mg d'antimoine de Nméthyl glutamine/kg/jr, par voie Intramusculaire profonde ou intraveineuse en cas de thrombopénie. La dose Quotidienne peut être administrée en une seule injection ou fractionnée en deux.

-Résistances aux dérivés de l'antimoine : dans les régions endémiques, les Antimoniés représentent le traitement de première intention de la plupart des Formes cliniques d'immunocompétents en raison de leur disponibilité et de leur Moindre coût. Malheureusement leur efficacité baisse progressivement depuis Quelques années. **(RAPP et al., 2000)**

A.2. Alternatives thérapeutique

A.2.1) Polyènes :

L'amphotéricine B ; il est le plus puissant des anti-leishmaniens connus. Elle est considérée comme 200 à 400 fois plus actif que l'antimoine dans les modèles animales de la leishmaniose viscérale.

Pharmacocinétique :administrée par voie intra veineuse, l'amphotéricine B circule dans le compartiment vasculaire sous forme liée aux protéines, puis se Concentre préférentiellement dans le foie, la rate, les poumons et le rein. C'est au Niveau de ce dernier organe que la toxicité de l'amphotéricine B est la plus marquée. L'élimination du produit est urinaire et lente, 40% de la dose administrée est Excrétée pendant les sept jours suivant l'administration.

Effets indésirables : les signes d'intolérance surviennent au moment de la perfusion et comprennent des frissons, des céphalées, une hypotension, des Vertiges, des vomissements et exceptionnellement ont été rapportés le choc Anaphylactique et le collapsus cardiovasculaire. La toxicité de l'amphotéricine B est à la fois rénale et hématologique. **(Lafeillade et al., 1990)**

Amphotéricine B libre: (FUNGIZONE®)

Très active in vitro mais son utilisation est limitée par la apparition dans près D'un tiers des cas, d'effets secondaires. Malgré sa toxicité pour la fonction rénale, C'est l'une des solutions au problème de la stibio- résistance du fait de son prix Abordable. Elle est administrée en perfusion lente de 0,6 à 1mg /kg un jour sur Deux pendant 3 à 4 semaines. **(Badaro. Et al, 1995)**

Amphotéricine B et lipides:(AMBISOME®)

Sa tolérance, normalement rénale, est meilleure mais son prix est très élevé.Elle est administrée en perfusion intraveineuse d'une heure à la dose de 3 à4mg/kg/jr de J1à J5 et à J10 **(Smith et al, 1995)**.

A.2.2) Les Pentamidines: (LMOIDINE®)

La concentration 40 mg/ml. L'iséthionate de pentamidine PENTACARINAT®(Flacon de 300mg pour 10ml) a été utilisée comme traitement de 2ème intention dans les zones de résistances aux antimoniés comme l'Inde, mais elle n'est plus utilisée pour la leishmaniose viscérale en raison de ses graves effets secondaires : Réactions allergiques, atteinte rénale, hépatique**(Berman. 1999)**

A.2. 3) Miltéfosine :

La miltéfosine est un alkyl phospholipide utilisé à l' origine comme agent antiNéoplasique. C'est le premier médicament par voie orale pour la leishmanioseviscérale. Il est commercialisé en Inde et en Allemagne. La posologie courante est de100mg/jr pendant 4 semaines. C'est un produit tératogène contre indiqué en cas de grossesse. Sa longue demi-vie (2 à 3 semaines) (Smith. et **Hann .1995)**.

A.2.4) Les autres anti-leishmaniens(Smith et al., 1985)

Sitamaquine :aminoquinoléine administré par voie orale.

Allopurinol (ZYLORIC®) : analogue structural de l'hypoxanthine, L'allopurinol intervient Dans le métabolisme des purines en s'incorporant à l'ARN parasite pour lequel il a un effet létal. . IL est Utilisé seul ou en association avec les dérivés antimoniés mais avec des résultats Contradictaires. L'allopurinol se présente sous forme de comprimés de 100mg, 200mg et 300mg et s'administre à dose de 20mg/kg/jr en 2 ou 3 prises pendant un temps pouvant être long (8 à 12 semaines).

Les Azolés : le Ketoconazole et l'Itraconazole sont crédités d'une activité anti leishmanienne mais pas toujours définitivement établie. Les essais cliniques étaient axés sur la leishmaniose cutanée.

Tableau 4 : Les principales molécules indiquées dans la leishmaniose viscérale et leur mode d'emploi (Rapp. 2000 Minodier. Faraut-Gambarelli. 1999 Berman et coll 1988 Sundar. 1999)

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

III. 1. 2) Traitement de la leishmaniose cutanée

Tableau 5 : Traitement de la leishmaniose cutanée

Molécule	Action	Posologie	Effets secondaire
Les antimonié pentavalents (Glucantime®)	Action inhibitrice sur la synthèse de l'ATP, sur l'oxydation glycolique et sur celle des acides gras.(F .Bachi . 2008.)	15 à 20mg par kg / PC soit 56 à 75mg de Glucantime®. indique, pour le traitement de la leishmaniose cutanée, une posologie de 37 à 75mg/kg par jour jusqu'à la guérison clinique.(A. Duparc, E. Delaporte, B .Coche , F. Piette, L. Mortier , 2008: , A. Toledo Júnior, M. Camilo, 2016)	voie générale: toxicité hématologique, rénale, hépatique, pancréatique et cardiaque (rares mais graves). (A. Duparc, E. Delaporte, B .Coche, F. Piette, L. Mortier 2008) intra lésionnel : complications infectieuses parfois graves (extrémités) et des réactions d'urticaire. (. A. Masmoudi , N. Maalej, S. Boudaya, H. Turki, A. Zahaf , 2006) -Risque de stibio-intoxication ou stibio –intolérance.
Pentamidine	Agit sur la glycolyse aérobie et anaérobie des	dose de 3 à 4 mg/kg par injection, toutes	-Type allergique (prurit ...) -Locaux (thrombose

	protozoaires, se fixerait sur l'ADN kinétoplastique, inhibant sa réplication et par fixation de l'ARN de transfert et en perturbant l'activité mitochondriale (P.Minodier, F. Faraut-Gambarelli , R. Piarroux , J.M. Garnier , H. Dumon 1999)	les 48 heures. (P.Minodier, F. Faraut-Gambarelli, R. Piarroux , J.M. Garnier , H. Dumon 1999)	veineuse...) -Transitoires (paresthésie faciale...) -Anémie, hypoglycémie (M. Machado, P. Caraux-Paz, O. Patey 2014N. CARRE, M. Collot, P. Guillard, M. Horellou, 2010.)
Amphotéricine B.	interfère avec la synthèse des stérols membranaires des leishmanies provoquant des modifications de la perméabilité de la membrane parasitaire entraînant une perte létale de substances et arrêt de la croissance. (F .Bachi 2008)	Perfusion IV lente de 6-8h (1/2jours) après la dissolution du produit (50 mg) dans 500 ml de sérum glucosé (F .Bachi 2008)	frissons, fièvre, vertiges, hypotension, convulsions, paresthésies, des effets toxiques rénaux et hématologiques non négligeables. (N. Fekih , H. Kamoun , H. Skhiri , M. Jones , A. Khaled , F. Zeglaoui , B. Fazaa2012 N. CARRE, M. COLLOT, P. Guillard, M. Horellu Rellou, 2010.)
Ambisome®	C'est une forme lipidique de l'Amphotéricine B il est plus efficaces et moins toxiques mais très chère (M. Bardin, M. Aletti, J. M. Cournac, C. Doutrelon, C. Jacquier, E. Zinc, 2016)		

Chez chien

Avant toute décision de traitement chez le chien, le caractère zoonotique de la maladie et le rôle de réservoir joué par le chien doivent être pris en compte tout en informant le propriétaire. Le vétérinaire doit lui expliquer aussi les risques d'échec thérapeutique ainsi que la possibilité de rechute. En effet, le traitement chez le chien comme chez l'homme, ne permet pas une stérilisation parasitaire de l'organisme, d'où par ailleurs de possibles rechutes. Le chien leishmanien est donc susceptible d'entretenir un foyer endémique **(Bourdoiseau etFranc, 2008)**. Aussi un consentement éclairé doit être obtenu de la part du propriétaire, tenant compte notamment de la présence éventuelle de personnes

fragiles (sujets immunodéprimés ou de très jeunes enfants) dans l'entourage du chien. En effet, dans ces cas la présence d'un chien leishmanien peut constituer un danger significatif.

La présence d'une insuffisance rénale, d'une anémie régénérative, d'une thrombocytopenie sont des facteurs pronostiques négatifs (**Martinetti, 2013**).

1. Molécules utilisées

Toutes les molécules ayant une activité anti-leishmanies entraînent une rémission temporaire ou permanente des signes cliniques, mais aucune ne permet d'éliminer totalement le parasite de l'organisme infecté.

Seuls les traitements recommandés et autorisés (**Solano-gallego et al, 2009**) sont développés ci-dessous :

L'antimoniote de méglumine (Glucantime®) : les composés antimoniaux inhibent sélectivement la glycolyse et l'oxydation des acides gras des leishmanies. Ils permettent une diminution de la charge parasitaire, Les effets bénéfiques de ce traitement sont observés au bout d'une à quelques semaines mais des rechutes sont possibles (de quelques mois à un ou deux ans après l'arrêt du traitement).

Les effets secondaires les plus fréquents sont une douleur et un gonflement au point d'injection. L'animal peut également présenter de la fièvre, de la diarrhée ou une diminution d'appétit, voire une augmentation de l'activité des alanine-amino-transférases (ALAT) et de l'amylase sérique.

La posologie recommandée est de 100 mg/kg par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant trois à quatre semaines (**Martinetti, 2013**).

L'allopurinol (Zyloric®) : est un analogue structural de l'hypoxanthine qui inhibe l'activité de la xanthine oxydase, empêchant ainsi les leishmanies de dégrader l'allopurinol en xanthine puis acide urique. Il en résulte la formation d'un composé toxique qui tue le parasite.

Son administration seule, pendant deux à trois mois, permet une amélioration modérée des signes cliniques, Des rechutes sont également possibles après l'arrêt du traitement.

Ce médicament étant très bien toléré, les effets secondaires sont rares, il semblerait même qu'il ralentisse la détérioration de la fonction rénale chez les chiens ne présentant pas encore d'insuffisance rénale.

La posologie recommandée est de 5 à 20 mg/kg, par voie orale, toutes les douze heures, pendant deux à vingt-quatre mois (**Martinetti, 2013**).

L'association antimoniate de méglumine et allopurinol : est le traitement de choix en cas de leishmaniose canine. Il ne permet pas non plus un blanchiment total de l'animal, mais la période de rémission observée est plus longue chez ces animaux que pour ceux traités avec seulement une des deux molécules.

Le protocole classique est de 100 mg/kg de Glucantime® par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant un à deux mois, associé à 10 mg/kg de Zyloric® par voie orale, toutes les douze heures, pendant plusieurs mois voire à vie (**Oliva et al., 2010**).

La miltéfosine (Miltéforan®) : a d'abord été développée chez l'homme en tant que traitement anticancéreux puis utilisée contre la leishmaniose viscérale à *L. donovani*. Certains pays d'Europe ont depuis peu autorisé une formulation par voie orale pour traiter les chiens atteints de leishmaniose, mais, en France la molécule est réservée au milieu hospitalier afin d'éviter l'émergence de souches résistantes susceptibles d'infecter l'homme, la miltéfosine ne devrait donc pas être utilisée pour traiter les chiens (**Bourdoiseau et al. 2008**). Cette molécule entraîne une détérioration de la synthèse des membranes cellulaires et donc la mort du parasite. Elle entraîne une réduction considérable de la charge parasitaire quelques effets secondaires ont été rapportés, à savoir nausées, vomissements ou diarrhée. Les rechutes sont plus fréquentes lorsqu'elle est utilisée seule et son efficacité est meilleure lorsqu'elle est associée à l'allopurinol (efficacité comparable à l'association allopurinol et antimoniate de méglumine). La posologie recommandée (seule ou en association) est de 2 mg/kg, par voie orale, une fois par jour, pendant 28 jours (**Miro et al, 2009 ; Manna et al. 2009**).

L'amphotéricine B : il s'agit d'un polyène qui interagit avec le stérol de la membrane de l'ergostérol. Elle est responsable d'une altération de la perméabilité de ces organismes. En ce qui concerne les leishmanies, leur membrane contient un stérol particulier basé sur l'ergostane, ce qui explique l'efficacité de l'amphotéricine B (**Brifod, 2011**).

L'inconvénient de cette substance bien que très efficace est sa toxicité rénale importante. En effet, les effets indésirables sont relativement sévères et consistent en une altération de la fonction rénale, un état fébrile, des vomissements et de l'anorexie. De plus, cette substance nécessite une administration intraveineuse et une préparation laborieuse (**Brifod, 2011**).

Chez le chien, l'amphotéricine B est administrée par voie intraveineuse après avoir été diluée dans une solution saline de chlorure de sodium à 0.9% et émulsifiée avec de l'huile de soja.

Par ailleurs, il existe une formulation liposomiale dont l'efficacité a été prouvée chez l'homme, présentant moins d'effets indésirables mais dont le coût est beaucoup plus élevé. Son utilisation chez le chien permet une guérison clinique rapide mais généralement suivie de rechutes. Afin d'éviter le développement de résistance à ce traitement, l'Organisation Mondiale de la Santé n'encourage pas son utilisation chez les chiens atteints de leishmaniose (**Brifod, 2011**).

La marbofloxacin : est une fluoroquinolone synthétique de troisième génération (il inhibe l'enzyme ADN-gyrase) son activité leishmanicide impliquerait le TNF-alpha et l'oxyde nitrique. Une étude (**Oliva et al, 2010**) a montré qu'un traitement à la dose de 2 mg/kg, par la voie orale, une fois par jour, pendant vingt-huit jours entraînait une amélioration clinique

En 2012, une seconde étude a confirmé l'efficacité de la marbofloxacin comme traitement de la leishmaniose canine (**Rougier et al. 2012**). Des rechutes sont possibles, et l'efficacité de la molécule passe de 61% pour les chiens recevant la marbofloxacin en première intention, à 85% pour ceux qui la reçoivent en seconde intention ou en association avec un autre composé leishmanicide.

Une étude récente (**Santiago et al. 2013**) a mis en évidence des résultats prometteurs pour le traitement de la leishmaniose canine par l'**immunomodulateur P-MAPA (magnesium ammonium phospholipid complex)**. Cette molécule entraînerait une amélioration significative des signes cliniques ainsi qu'une diminution de la charge parasitaire au niveau de la peau,

L'injection n'est pas douloureuse et aucun effet secondaire n'a été observé chez les chiens traités au cours de l'étude, cependant le P-MAPA n'a pas d'activité antimicrobienne

propre, d'autres études sont donc nécessaires afin de savoir s'il pourrait être utilisé en association avec les traitements conventionnelle déjà utilisés. Une telle association permettrait de réduire les durées de traitement ainsi que les doses utilisées et par conséquent les effets secondaires parfois importants notamment avec les composés antimoniaux (**Santiago et al, 2013**).

2. Protocoles de traitement recommandés

Les différents protocoles sont résumés dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Différents protocoles envisageables lors de leishmaniose canine (**Issu de Solano-Gallego et al. 2009**).

Protocoles	Médicaments et posologie	Principaux effets indésirables
1^{ère} intention	Antimoniote de N-méthylglucamine 75 à 100 mg/kg SID SC pendant 4 à 8 semaines Et Allopurinol 10 mg/kg BID PO pendant au moins 6 à 12 mois	Néphrotoxicité Potentielle Abscesses et/ou cellulite
2^{ème} intention	Miltéfosine 2 mg/kg SID pendant 4 semaines PO Et Allopurinol 10 mg/kg BID pendant au moins 6 à 12 mois	Vomissements Diarrhée Urolithiases de xanthine
3^{ème} intention	Amphotéricine B 0,5 à 0,8 mg/kg IV SID deux fois par semaine pendant 2 mois Ou Amphotéricine B sous forme liposomiale 3 mg/kg SID IV pendant 5 jours consécutifs Ou Métronidazole 25 mg/kg SID associé à spiramycine 150 000 U SID PO pendant 3 mois ou Marbofloxacin 2 mg/kg SID PO pendant 1 mois	Néphrotoxicité Néphrotoxicité transitoire Non décrit Non décrit

III.3. Prophylaxie

a) Prophylaxie sanitaire

La lutte contre les phlébotomes est difficile. En effet, les phlébotomes sont de petits insectes qui passent au travers des mailles des moustiquaires ils rentrent donc dans les

habitations Afin que les chiens soient protégés, il est nécessaire de traiter l'intérieur des habitations ainsi que les niches et chenils avec des insecticides pour l'environnement (par exemple : deltaméthrine, organophosphorés en spray ou *via* des diffuseurs anti-moustiques) **(Martinetti, 2013)**.

Une prévention efficace contre les phlébotomes peut être obtenue en prenant les mesures suivantes :

Garder les chiens à l'intérieur pendant la période d'activité des phlébotomes du crépuscule à l'aurore.

Réduire les micro-habitats favorables au développement des vecteurs au voisinage des maisons ou des lieux de vie des chiens.

Utiliser des traitements insecticides de l'environnement, au niveau des portes d'entrée, des fenêtres...

Utiliser des traitements insecticides topiques ayant une efficacité prouvée contre les phlébotomes.

Les vecteurs pourraient être contrôlés théoriquement à l'aide de moyens génétiques et/ou biologiques, mais à ce jour seuls les moyens chimiques ont montré une réelle efficacité. De telles mesures de contrôle visent à réduire la population de phlébotomes ainsi que leur contact avec les populations humaines. Il s'agit de l'utilisation d'insecticides à pulvériser dans les maisons et les abris pour animaux, de la mise en place de filets traités par des insecticides au niveau des issues des maisons, ou encore et surtout de l'application cutanée de répulsifs ou d'insecticides chez les chiens et les hommes **(Brifod, 2011)**.

b) Prophylaxie médicale

1-Antiparasitaires externes

La protection des chiens par des colliers à base de deltaméthrine a montré sa capacité à diminuer le taux d'infestation jusqu'à 90%. En Iran, cette méthode a permis de diminuer l'incidence de la leishmaniose viscérale humaine de manière significative **(Faucheret Piarroux, 2010)**.

Le collier SCALIBOR* procure une protection totale pendant 5 mois et évite plus de 96% des piqûres des phlébotomes. L'effet létal et anti-engorgement est perceptible dès la deuxième semaine après la pose du collier et au moins jusqu'à la semaine 34 soit environ 8 mois (**Bourdoiseau, 2000**).

D'autres expériences ont montré que les insecticides et les colliers à base de deltaméthrine peuvent conférer au chien une protection contre les phlébotomes supérieure à 80% pendant plus de 6 mois (**Reithinger et al, 2004**).

L'efficacité de l'association Imidaclopride 10% et Permethrin 50% (Advantix*, Bayer) en *spot on* dans la prévention de la leishmaniose canine a été évalué dans les zones endémiques en Italie (**Otranto et al, 2007**). Cette association a montré son efficacité contre les phlébotomes mais la durée de protection est inférieure à celle garantie par le collier deltaméthrine. L'association Permethrine-pyriproxifene a donné des résultats similaires (Tableau 7).

Tableau 7 : Durée de protection assurée par les pyréthriinoïdes (**Miro et al, 2008**)

Molécule	Présentation	Durée de protection
Permethrine-pyriproxifene	Spray	3 semaines au moins
Permethrine-imidaclopride	Spot on	3 semaines au moins

2-Vaccination

L'objectif de la vaccination anti-leishmaniose est d'induire une réponse immunitaire de type Th1. Les lymphocytes Th1 produisent fortement de l'interféron γ et activent les macrophages, notamment la production de dérivés de l'oxygène et de l'azote.

Ces mécanismes aboutissent à la destruction des parasites intracellulaires par des réactions oxydatives. De nombreuses stratégies vaccinales ont été mises en œuvre. Leishmune* et Canileish* sont des vaccins adjuvés à base d'antigènes purifiés.

D'autres vaccins de deuxième génération à base de protéines recombinantes ou de troisième génération, dérivés de l'ADN, sont actuellement en cours de développement. Des essais de terrain devraient permettre de comparer leur efficacité réelle par rapport aux vaccins de première génération (**Freyburger et al., 2012**).

Malgré tous ces progrès réalisés dans la vaccination contre la leishmaniose canine, jusqu'à maintenant il n'y a pas encore de vaccins ayant une efficacité optimale. (**Gramiccia, 2011**).

Deux vaccins ont obtenu des AMM dans le monde : Leishmune* et Canileish*.

Tableau 8 : Protocole vaccinal anti-*L. infantum* chez le chien (**Ben Slimen, 2012**)

Protocole de vaccination	Recommandations
<p>Primo vaccination ; 3 injections sous-cutanées à 3 - 6 semaines d'intervalle</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ne pas associer aux autres valences vaccinales
<p>Rappel annuel</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vérifier le statut séronégatif du chien vis-à-vis de <i>L. infantum</i> ▪ Indiqué chez le chien âgé d'au moins 6 mois

Chapitre IV. Epidémiologie de la leishmaniose

IV.1. Répartition géographique

IV. 1.1. Mondiale

Compte tenu de la diversité des vecteurs, ainsi que de la complexité et de la variabilité de son agent, la leishmaniose a une écologie et une épidémiologie complexe. L'infection de l'homme par la leishmaniose représente la troisième maladie vectorielle après la malaria et les filarioses lymphatiques. Elle représente la deuxième cause de mortalité à cause d'un parasite (après la malaria) **(Brifod, 2011)**.

Elle est endémique dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales de l'Ancien et du Nouveau Monde. La leishmaniose est endémique dans quatre-vingt-huit pays, avec plus de trois cent cinquante millions de personnes à risques et douze millions de personnes infectées.

L'incidence est estimée à deux millions de nouveaux cas par an. Parmi ces quatre-vingt-huit pays, vingt-deux appartiennent au Nouveau monde et soixante-six à l'Ancien monde avec une estimation de un million et demi de cas de la forme cutanée et cinq cent mille cas de leishmaniose viscérale. Malgré la distribution géographique étendue, la leishmaniose humaine est souvent très localisée dans une zone endémique conduisant à des zones sensibles de transmission. Il s'agit d'une infection majeure affectant plus particulièrement les populations vivant dans des conditions précaires en milieu rural ou suburbain **(Brifod, 2011)**.

L'infection par *Leishmania infantum* chez le chien est endémique dans cinquante pays à travers l'Europe, l'Afrique, l'Asie et l'Amérique. Lors des dix dernières années, plusieurs constats ont été faits en matière d'épidémiologie de la leishmaniose canine, à savoir une augmentation de l'incidence de l'infection en région endémique **(Brifod, 2011)**.

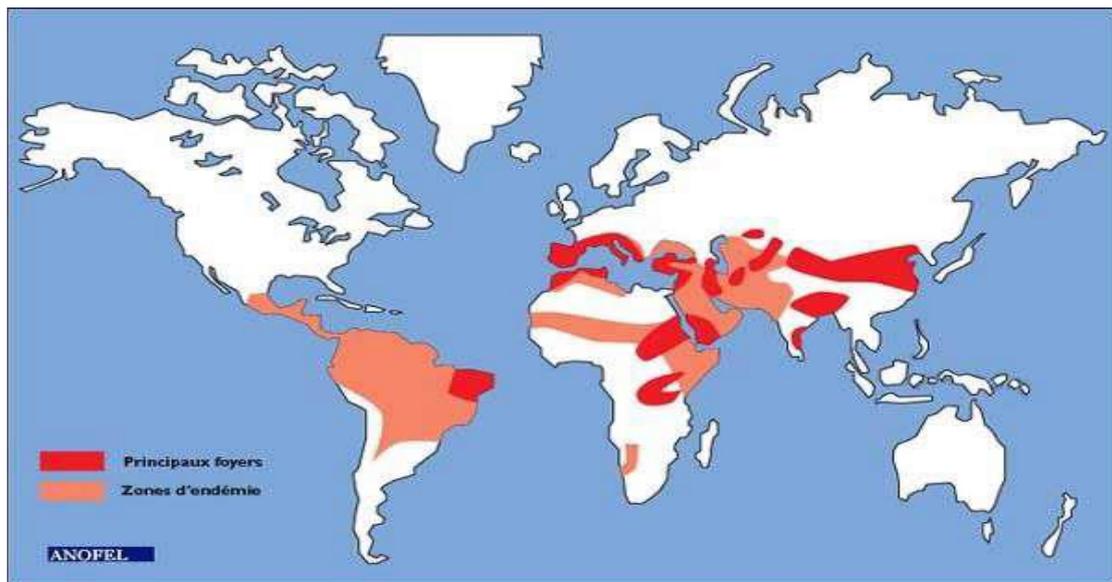


Figure 13 : Distribution mondiale de la leishmaniose viscérale. LV : leishmaniose viscérale
(Faucher et Piarroux, 2001)

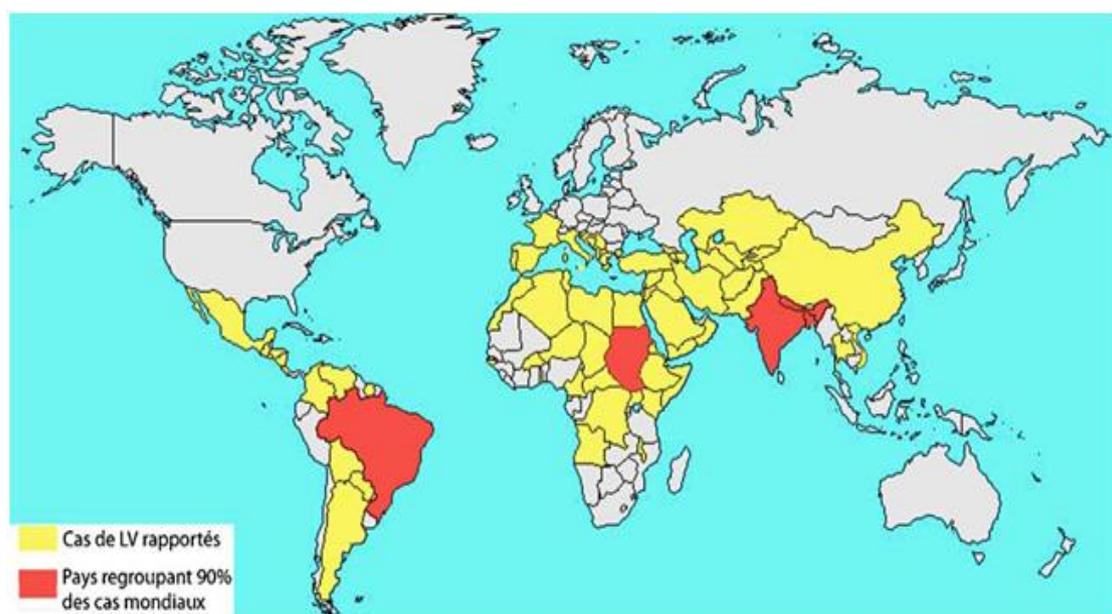


Figure 14: Distribution mondiale de la leishmaniose cutanée Source OMS 2012

IV.1. 2. Leishmaniose en Algérie

Répartition géographique

L'Algérie est un pays qui compte parmi les plus exposés au Monde, elle est concernée

Par quatre formes cliniques sévissant à l'état endémique : la leishmaniose viscérale (LV), la leishmaniose cutanée sporadique du nord (LCS) et la leishmaniose cutanée zoonotique et tout dernièrement, la forme anthroponotique à *L. killicki* qui fut récemment signalée à Ghardaïa (**Harrat et al. 2009**).

Leishmaniose Cutanée sporadique du Nord

La leishmaniose cutanée sporadique du Nord (LCN) est connue en Algérie sous le nom de clou de Mila. Elle a été rapportée par Sergent en 1923 (**Sergent et al, 1923**).

Leishmaniose Viscérale Zoonotique

En Algérie, *L. infantum* MON-1 est le principal zymodème isolé à partir des LV Humaines et des cas canins (Harrat et al. 1996). Depuis la première description de la "Leishmaniose cutanée sporadique du nord" (**Belazzoug et al, 1985**), n'a été isolée qu'une fois d'une LC en Algérie (**Harrat et al, 1996**). On ne dispose d'aucun renseignement clinique sur le cas observé à Biskra, dans le sud, terre d'élection de la Leishmaniose zoonotique à *L. major*. (**Benikhlef et al, 2009**) ont découvert le 80 chez le chien. Récemment (**Bessad et al, 2012**) ont trouvé ce zymodème chez le chacal doré *Canis aureus* capturé en Kabylie.

Leishmaniose Cutanée Zoonotique

Cette forme sévit à l'état endémo-épidémique au niveau des zones arides et semi-arides de l'Afrique du Nord. Au Hodna, elle est connue depuis 1924 (**Parrot et Foley, 1925**). Les débuts de l'épidémie remontent à 1982 avec l'apparition des premiers cas à l'est du chott El Hodna. Rapidement toute la région fut concernée ; l'incidence de la maladie atteignit 9 pour mille en 1982 (**Belazzoug, 1983**). L'épidémie ne se limita pas à la région de M'sila puisque les wilayates voisines déclarèrent elles aussi des cas, avec cependant une incidence nettement plus faible.

L'extension de la maladie a touché les wilayas suivantes : Biskra Tiaret, Bordj BouArreridj, Batna, Djelfa, Saida, Sétif, etc. Elle fut signalée la première fois dans la wilaya de

Ghardaïa, située au centre et au nord du Sahara, en Algérie. Elle constitue l'un des gros foyers émergents de leishmaniose cutanée, 2040 cas y ont été recensés au cours de l'année 2000. Elle fut signalée la première fois dans la wilaya de Ghardaïa, Anciens foyers: Tizi Ouzou, Bordj Menaïel, Bouira, Meftah, Larbaa et Alger Constantine, Jijel, Mila, Boumerdes, Médéa)

Nouveaux foyers :annaba, Blida, Cherchell, Ténès, Chleff, Tlemcen, Oran (**Epelboin L, 2012**)

Tableau 9 : Principales espèces de Leishmanies classées selon le contexte clinique et la répartition géographique (**Anofel 2014**).

	Leishmaniose viscérale	Leishmaniose cutanée	
Nouveau monde (Amérique)	<i>L.infantum</i>	<i>L.mexicana</i> <i>L.amazonensis</i> <i>L.venezuelensis</i>	<i>L.guyanensis</i> <i>L.panamensis</i> <i>L.peruviana</i>
Ancien monde (Europe, Afrique, Asie)	<i>L.donovani</i> <i>L.infantum</i>	<i>L.tropica</i> <i>L.major</i> <i>L.aethropica</i> <i>(L.infantum</i>	

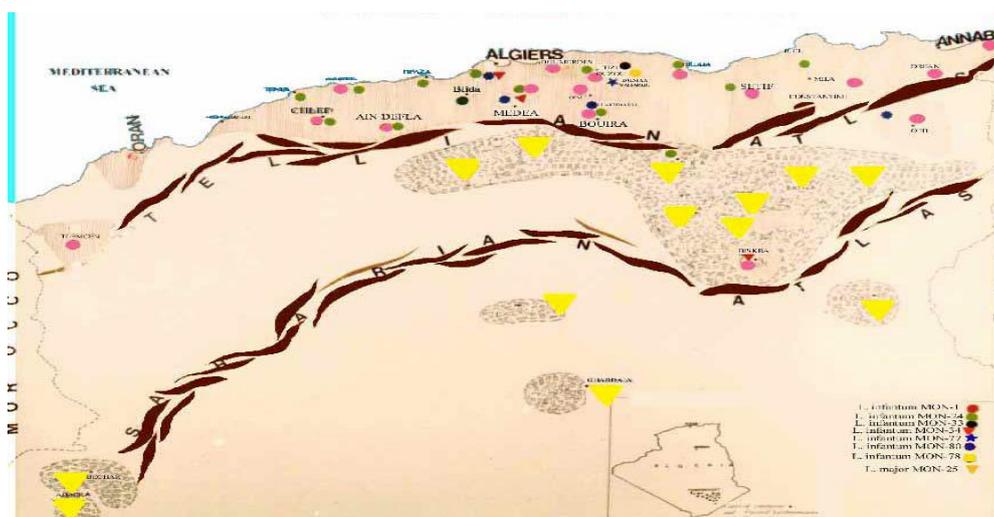


Figure15: Différents foyers de leishmaniose cutanée en Algérie (**Ben Ismail R. 2003**).

c) IV.3.Vecteur : Phlébotomes

d) IV.3. 1. Taxonomie

Les seuls vecteurs de leishmaniose établis avec certitude sont les phlébotomes. D'autres modes de transmission sont suspectés mais ils restent marginaux, notamment dans les régions endémiques où les phlébotomes sont très présents (**Briffod, 2011**). C'est un diptère nématocère, de la famille des Psychodidae. Ils appartiennent au genre *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde, et au genre *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde.

- Classe : Insecta
- Ordre : Diptera
- Sous ordre : Nematocera
- Famille : Psychodidae
- Sous famille : Phlebotominae
- Genre : *Phlébotomus*

e) IV.3.2. Morphologie

Les phlébotomes sont des insectes de petite taille, environ 2 à 3 mm, et son corps est grêle. Ses yeux sont nettement visibles, son corps est très velu et son thorax bombé lui donne un aspect bossu. Ils sont dotés de longues antennes, de palpes maxillaires, et d'une trompe, constituée d'un labium et de pièces piqueuses. Ces petits moucheron possèdent aussi de longues ailes qui sont aussi très velues lancéolées, dressées en forme de V au repos et de longues pattes. Sa faible dimension, sa pâleur et son vol silencieux fait qu'il est rarement remarqué (**Bourdoiseau, 2000**).

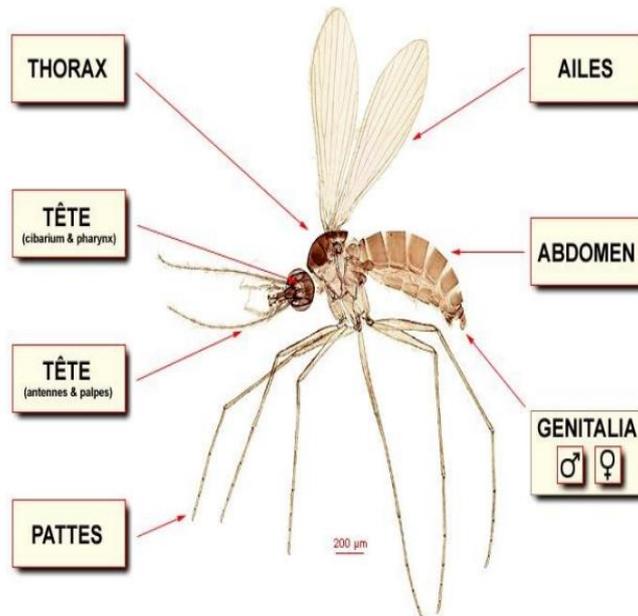


Figure 16 : Morphologie générale d'un Phlébotome adulte (Niang et coll., 2000)

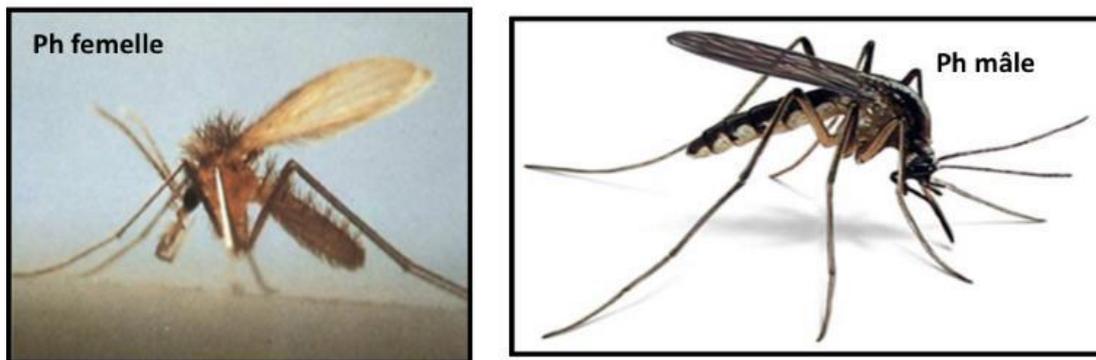


Figure 17 : Phlébotome mâle et femelle (Poinsignon et al, 2005).

f)

g) IV.3.3. BiologieHabitat

Les phlébotomes ont une répartition géographique très vaste, mais elle est hétérogène selon de nombreux facteurs climatiques et biologiques. Ils sont présents dans les pays tropicaux où ils sont actifs pendant une grande partie de l'année voire toute l'année, et dans les zones tempérées comme le cas de notre pays, l'activité vectrice des phlébotomes est maximale en fin d'été, début d'automne. L'intervalle de température pour lequel les adultes sont actifs varie de 15 à 28°C (20°C température optimale). Ils sont nombreux dans les zones où l'humidité est relativement élevée (80%) Cependant, les femelles lorsqu'elles sont fécondées ont d'avantage besoin d'humidité et préfèrent ainsi les caves, les étables, ou

bien encore les chenils (**Euzeby, 1986**), et ils se déplacent par temps calme, sans vent (ce sont des mauvais voiliers) Il se déplace par vol irrégulier et saccade. En effet, leur vol est lent et ils peuvent voler sur des distances de deux cent mètres à deux kilomètres (**OMS, 2010 ; Meksi Sondoss, 2012**), ce qui explique qu'ils ne s'écartent guère de leur zone d'émergence. Ils peuvent entrer dans les maisons la nuit du fait de leur phototropisme. La végétation et l'abondance de la matière organique joue aussi un rôle important dans la réparation des Phlébotomes (**Bourdoiseau, 2000**). Les œufs, larves et nymphes, ont besoin d'obscurité, de calme et d'humidité pour se développer. Les gîtes larvaires sont variés.

h) Nutrition

Seules les adultes femelles sont hématophages car les mâles ont des pièces buccales trop peu développées (privés de mandibule). La nutrition est alors l'hématophagie de type telmophage. Lors de la piqûre, les pièces buccales forment un lac hémolympatique (mélange de sang et de lymphe) à partir duquel l'insecte se nourrit (**Euzeby 1986**). Elles se nourrissent d'un mélange de sang et de lymphe La piqûre est ainsi douloureuse car ces insectes dilacèrent les téguments pour aspirer le sang.

Ce repas s'effectue de manière interrompue, à la suite de plusieurs piqûres, sur le même ou différents individus. Les femelles adultes prennent un repas à chaque cycle gonotrophique (le sang est indispensable à la maturation des œufs), soit 5 repas au maximum pendant leur 2 à 6 semaines de vie à l'état adulte.

Les phlébotomes ne se nourrissent pas exclusivement sur les chiens et les hommes, ils sont assez opportunistes (chats, rongeurs variés, bétail, oiseaux, lézards, etc...). Les morsures se font le plus souvent au niveau des zones dépilées.

Hors des périodes de ponte, les mâles et les femelles se nourrissent de sucs : miellat de pucerons et en particulier les sucs obtenus à partir de sève végétale (**Sharma et Singh, 2008**). Cet apport se révèle d'ailleurs indispensable à la transformation et à la multiplication des leishmanies dans le tube digestif du phlébotome (**Bussieras et Chermette, 1991**). La salive inoculée est allergisante (érythème, douleur) et participe activement à l'installation et la multiplication des leishmanies chez l'hôte (**Killick et al, 1997**).

Le repas se déroule pendant quelques minutes et est facilement interrompu. Les femelles ne prennent qu'un repas durant toute l'ovogenèse, mais en milieu sec elles en

prennent plusieurs pour pallier la perte d'eau qu'elles subissent par évaporation (**Euzeby, 1986**).

Chez tous les hôtes, ce sont les régions dépourvues de poils qui sont exposés 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 (**Euzeby, 1986**).

Cycle évolutif

Les phlébotomes se reproduisent dans les déchets organiques, les fissures des murs, et la ponte à lieu 5 à 8 jours après le repas sanguin. Les œufs sont pondus isolément : à chaque ponte la femelle peut pondre de quinze à quatre-vingt œufs minuscules qui mesurent 300 à 400 μm et sont déposés dans des micro-habitats riches en matières organiques, qu'elle dépose dans tout endroit où l'humidité et la température sont élevées (sol des forêts, écorce de certains arbres, ruines, niches, terriers, sable humide d'où le nom de « sand flies » qu'on leur donne souvent).

Les sols alluviaux ou alcalins ainsi que dans les recoins sombres et humides comme par exemple les crevasses dans les murs. Les larves ne peuvent pas survivre dans un environnement sec et se nourrissent de déchets organiques. Par la suite elles se transforment en pupe.

Après éclosion, les phlébotomes passent par 4 stades larvaires en trois à cinq semaines en conditions optimales. Elles se transforment alors en nymphes qui donneront des adultes en une à deux semaines (**Sharma et Singh, 2008**). La survie hivernale est assurée par les stades larvaires en diapause. Les adultes apparaissent au printemps et sont présents pendant toute la période estivale, jusqu'à l'automne. Toutefois la longévité des adultes varie d'un endroit à un autre, en fonction des conditions climatiques (**Bussieras et Chermette 1991 ; KILLICK et coll., 1999**)

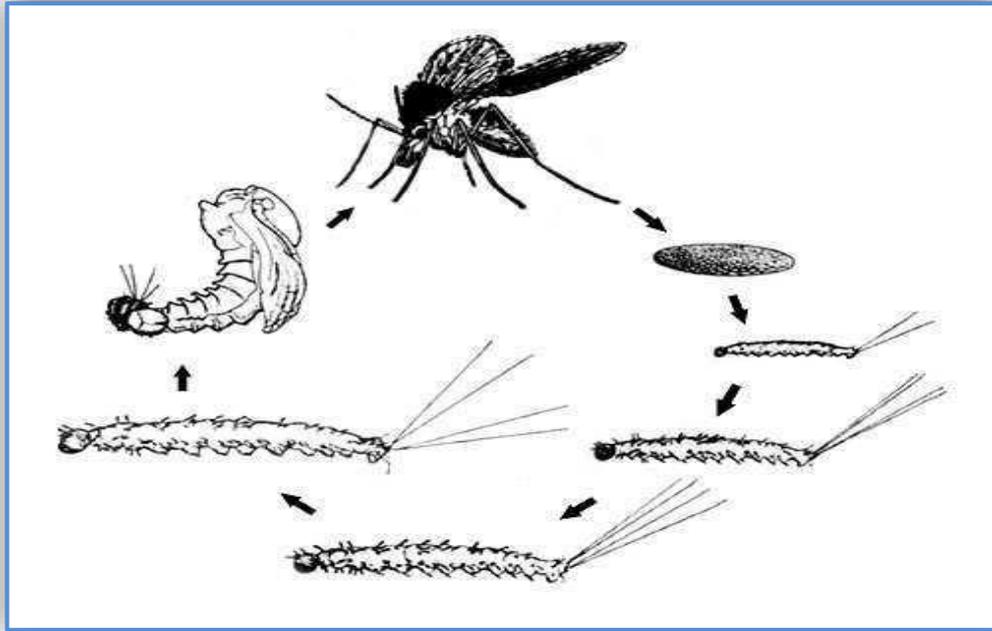


Figure 18 : Cycle de vie des phlébotomes (Liverpool School Of Tropical Medicine http://pcwww.liv.ac.uk/leishmania/life_cycle_habitats.htm)

IV.4. Réservoirs du parasite

La notion de réservoir désigne une espèce qui assure le maintien d'une population d'agent pathogène dans des conditions naturelles.

Au départ, le réservoir primaire était des mammifères comme les rongeurs ou les canidés sauvages. Cependant, avec le processus croissant d'urbanisation du cycle zoonotique, les animaux domestiques ont joué un rôle de plus en plus important (**Dantas – Torres, 2010**). Le chien constitue le principal réservoir, le renard n'étant qu'un réservoir secondaire (**Denerolle, 2003**).

Le chien domestique est donc considéré comme le réservoir principal de *Leishmania infantum* en Chine, dans le bassin méditerranéen et en Amérique (**Dantas – Torres 2010**).

IV. 5. Mode de transmission

La transmission du parasite s'effectue quasi exclusivement par piqûre de phlébotome, en particulier dans les zones glabres du corps de l'animal : chanfrein, conques auriculaires (**Bussiéras et Chermette, 1992**). Bien que les phlébotomes soient les seuls

vecteurs biologiques adaptés aux leishmanies connus à ce jour, En effet, le parasite est transmis entre chiens ainsi qu'entre chiens et êtres humains par la morsure de femelles phlébotomes hématophages infectées.

IV. 5.1. Transmission vectorielle

Que ce soit chez l'homme ou le chien, la transmission de 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**).

Après s'être posés sur un chien, les phlébotomes migrent dans un premier temps vers leurs sites d'alimentation préférentiels que sont le museau ou le chanfrein, les paupières ou encore le pavillon auriculaire, Par la suite, leurs pièces buccales pénètrent l'épiderme puis dans le derme et forment un lac sanguin. Dans ce cas, si la femelle a été infectée quatre à vingt-cinq jours avant, elle est capable de régurgiter des promastigotes métacycliques provenant de l'intestin antérieur et de les injecter dans le derme superficiel de l'hôte. Ce dernier stade de développement des leishmanies, à savoir les promastigotes métacycliques ne peut être atteint que dans le segment antérieur de l'intestin de ces insectes. (**Brifod, 2011**)

IV. 5.2. Transmission non vectorielle

a) Transmission vénérienne

Une étude réalisée par Diniz et al. En 2005 a montré la présence d'ADN de leishmanies, par PCR dans la semence de chiens leishmaniens (sérologie positive). De l'ADN de leishmanies a été détecté dans 8 échantillons de semence sur les 22 chiens étudiés (**Diniz et al. 2005**).

Une récente étude portant sur *Leishmania chagasi* vient appuyer ces résultats : Silva et al. en 2009, ont fait copuler 12 chiennes saines avec des chiens naturellement infectés par *Leishmania chagasi*. L'analyse PCR de la semence des chiens était positive mais la sécrétion des leishmanies y était 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 al, 2009**).

Leishmania chagasi peut avoir une transmission vénérienne qui n'a aucun lien avec le cycle vectoriel (**Teichmann et al, 2012**). On peut donc imaginer que *Leishmania infantum*, très proche de *Leishmania chagasi*, pourrait être transmise par la voie vénérienne même si aucune publication ne le démontre. Le retrait des chiens mâles leishmaniens de la reproduction est donc recommandé.

b) Transmission par transfusion sanguine

Owens et al. En 2001 montrent qu'une transmission par transfusion de sang de chiens infectés de leishmaniose à des chiens sains est possible. Vingt-cinq 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. il existe un risque de transmission de *L. infantum* par transfusion sanguine (**Owens et al, 2001**). Une étude expérimentale plus récente montrant la transmission par transfusion sanguine de chiens contaminés asymptomatiques à des hamsters vient confirmer ce risque (**De Freitas et al, 2006**).

i) 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, Rosypal et al. ont montré qu'une transmission transplacentaire de *Leishmania infantum* était possible chez des chiens de race Beagle infectés expérimentalement.

Puis, Gibson-Corley et al. (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 (**Gibson-Corley et al. 2008**).

IV. 6. Facteurs de risque

La leishmaniose reste un sévère problème de santé publique du fait de l'importance croissante des risques liés à l'environnement tels que les migrations, l'urbanisation, la déforestation, le climat, l'immunodépression (**Desjeux, 2004**).

j)

k)

l)

m) Pour l'homme

Cause de l'extension de la zone d'endémie de la maladie

En l'absence de mesures efficaces de lutte contre le vecteur et de vaccins canins largement commercialisés et utilisés, la leishmaniose ne peut que s'étendre si les conditions environnementales nécessaires au développement du vecteur sont réunies.

A. Influence des facteurs tenant aux parasites

Les *Leishmania* sont capables d'une grande capacité d'adaptation. Au départ parasite de mammifères sauvages ils ont su s'adapter aux chiens domestiques ce qui leur permettait de cohabiter étroitement avec l'homme. Par la suite la transmission a été possible d'homme à homme via le phlébotome puis en s'affranchissant du vecteur par transmission directe via des seringues contaminées. Il est donc tout à fait envisageable que ce parasite s'adapte à de nouvelles contraintes. **(Dedet, 2007)**

B. Modifications du milieu naturel

1. Par l'homme

Le phénomène de « rurbanisation » des villes des zones d'endémie avec extension de l'habitat en périphérie urbaine, les jardins arrosés créent des conditions propices à la colonisation par des phlébotomes rapprochant ainsi les réservoirs potentiels (les chiens domestiques) et l'homme d'une contamination par le vecteur. **(Dedet, 2007)**

De plus cette extension des villes repoussent les animaux sauvages vers d'autres lieux de vie ce qui peut également provoquer une dissémination du parasite vers des zones indemnes à condition d'y retrouver le vecteur. **(Sbrino, et al 2008)**

2. Dues aux changements climatiques

En matière de leishmanioses, l'éco-épidémiologie a permis de dégager la notion simple de relations « climat-vecteur-réservoir ». Dans ce modèle triangulaire, le vecteur focalise la maladie car le climat a peu d'influence sur le réservoir. En effet la localisation géographique du chien réservoir ne dépend pas du climat mais directement de l'homme. L'inféodation du vecteur à une zone bioclimatique donnée est nécessaire et suffisante pour

rendre compte de la répartition et de l'évolution des foyers et d'une manière plus générale de celles des zones à risques. **(Rioux, et Dela Rocque, 2003)**

Le réchauffement climatique a donc des conséquences sur le vecteur mais également sur le développement de *L.infantum* dans le phlébotome. **(Rioux, et al, 2008)**

a) Impact sur les populations de vecteurs

Une augmentation des températures permet : 41 °

- Une augmentation du métabolisme, de la production d'oeufs, de la fréquence des repas sanguins

- Une augmentation de la durée d'activité des vecteurs pendant l'année, en effet un raccourcissement de la saison froide entraîne un étalement automnal de la période à risque de transmission, qui se situe fin août dans le Sud de la France, **(Rioux, et Dela Rocque 2003)**. De plus, des études ont montré que l'infestation des vecteurs par les parasites est plus importante en août et en septembre de ce fait on met en évidence l'importance du réchauffement de l'arrière-saison dans la dynamique de l'infestation. **(Rioux, J-A 2001)**

On observe donc une augmentation du nombre de générations par an et une plus grande abondance des populations ainsi qu'une colonisation de nouveaux territoires.

b) Impact sur *L.infantum*

Une augmentation des températures permet :

- Une accélération de la migration vers la trompe du vecteur **(Rioux, J-A 2001)**, Les risques de transmission à l'hôte définitif sont donc augmentés.

C. Influence des comportements humains

L'homme s'expose par ses intrusions dans des foyers naturels de leishmaniose :

- occasionnellement lors de ses activités professionnelles ou du tourisme du fait du climat attractif des zones d'endémie

- de manière permanente par les constructions en bordure des chênaies.

Cependant des études révélaient qu'il y avait des porteurs asymptomatiques, mais peuvent développer la maladie longtemps après lors d'un épisode d'immunodépression. Les

sujets aux défenses immunologiques réduits (des patients atteints du Sida, personnes atteintes de cancer ou greffés), les personnes dénutris, les enfants et les personnes âgées.

Il est ainsi susceptible de véhiculer le parasite vers des zones non endémiques et d'en favoriser l'extension si les conditions de cette nouvelle zone sont favorables.

Malgré ces perspectives d'extension importantes de la maladie, le risque pour l'homme reste négligeable à faible et il est réduit en ce qui concerne les conséquences sur la santé animale. **(Rdhain et al, 2005)**

n) Pour le chien

1. Facteurs favorisants

- Le mode d'élevage du chien : le chien qui vit totalement ou partiellement à l'extérieur notamment pendant les périodes d'activité des phlébotomes est plus exposé à l'infection.

- Les facteurs écologiques : densité élevée en phlébotomes lorsque les conditions bioclimatiques sont favorables **(Gharbi, 2013)**

2. Facteurs prédisposants

Tout chien vivant ou séjournant occasionnellement en zone d'endémie, donc exposé aux piqûres infectantes de phlébotomes, peut devenir infecté. En effet l'abondance des vecteurs favorise les piqûres, cela dépend des facteurs écologiques où les conditions bioclimatiques sont favorables.

Toutefois, certaines races sont prédisposées à la maladie du fait de la présence de gènes conditionnant la nature et l'efficacité de la réponse immunitaire. Les chiens de race Boxer sont particulièrement exposés à des formes cliniques sévères **(Solano-Gallego et al, 2000 ; Quilez et al, 2012)**.

Le mode de vie des chiens est un facteur favorisant l'infection, comme par exemple pour chez les chiens d'appartement, la maladie est rare. Enfin, on a pu considérer que le pelage à poils longs pouvait jouer un rôle protecteur ; mais en réalité les vecteurs attaquent des zones peu protégées par les poils (chanfrein, conques auriculaires) **(Bussieras et Chermette, 1992)**

PARTIE PARATIQUÉ

Introduction

La leishmaniose canine est un problème important de santé animale dans tout le bassin Méditerranéen. C'est une infection parasitaire commune à l'homme et à certains animaux.

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

Les leishmanioses sont de deux types : la leishmaniose viscérale dont le réservoir animal est le chien et la leishmaniose cutanée zoonotique.

Tizi-Ouzou se compte parmi les wilayas les plus touchés par la leishmaniose viscérale à l'échelle national.

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

I.Objectif de cette étude

Le premier objectif de cette enquête est de faire un état des lieux des techniques de dépistage utilisées, des différents traitements mis en place ainsi que de la prévention réalisée vis-à-vis de la leishmaniose canine par les vétérinaires. Notre deuxième but est de réaliser une analyse épidémiologique des cas de leishmaniose cutanée et viscéral recensés sur une période de dix ans (2008-2018) au niveau de direction de santé public (DSP) de la wilaya de Tizi-Ouzou). Pour enfin évaluer les risques de transmission de cette zoonose majeure dans une zone considérée encore endémique.

II.Population d'étude

La population enquêtée est constituée des vétérinaires praticiens libéraux. Il s'agit de vétérinaires à activité rurale, citadine ou mixte. La deuxième partie vise la direction de santé publique.

III.Zone d'étude

La wilaya de Tizi Ouzou est une vaste région montagneuse qui s'étend sur une superficie de 2958 Km². Elle est limitée au Nord par la mer Méditerranée, à l'Est le mont de Yakouren, à l'Ouest par le mont d'Iflissen, au Sud par le mont de Djurdjura.

- Tizi-Ouzou présente un territoire sectionné et séparé, on distingue du nord au sud quatre régions physiques :

La chaîne côtière et prolongement oriental, le massif Yakouren

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

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

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

- Le Climat Tizi-Ouzou est dominé par un climat de type méditerranéen, avec un hiver humide et froid et un été sec et chaud. La pluviométrie est comprise entre 600 ² 1000 mm/an du mois d'octobre jusqu'au mois de mars. La température annuelle moyenne est de l'ordre de 18°C sur le littoral, et 25°C dans les régions internes de la Wilaya(**Source Wikipédia**).

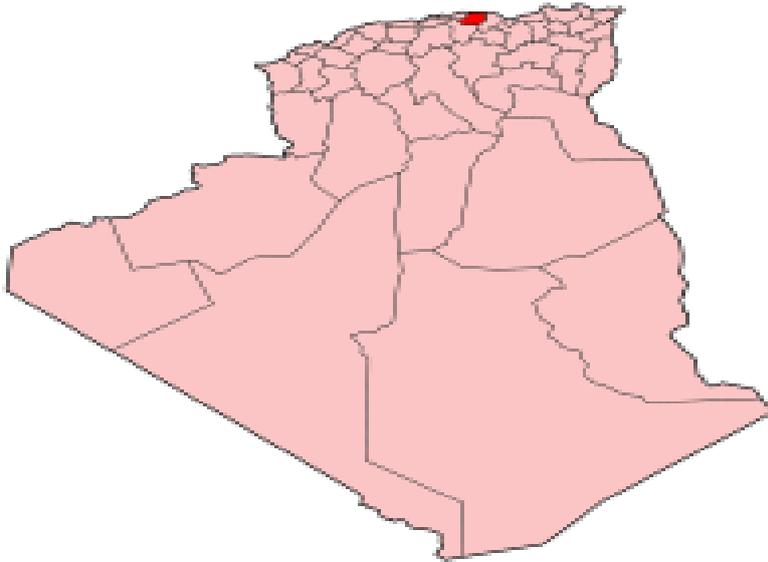


Figure 19 : Situation géographique de la wilaya de TiziOuzou(**Source anonyme, l'encyclopédie libre.2014**)

IV.Période d'étude

L'enquête est une étude rétrospective qui a ciblé une période qui s'étale entre 2008 et 2018 concernant les services de DSP. Nous avons également mené une étude prospective dans les cabinets de pratique vétérinaires privés de la wilaya de Tizi-Ouzou à l'aide d'un questionnaire pour évaluer les facteurs de risque relatifs à cette zoonose parasitaire.

V.Matériel et méthodes

V.1. Chez chien

Enquête Descriptive auprès des vétérinaires praticiens

La collecte des données à été faite par un questionnaire adressé aux vétérinaires praticiens de la wilaya de Tizi-Ouzou. La majeure partie des questions était d'ordre quantitatif le plus souvent à réponse ferme dont l'objectif de faciliter le traitement des résultats. Cependant le vétérinaire a toujours la possibilité d'ajouter une réponse qui ne

figure pas dans la liste des réponses possibles ou de mentionner une information qu'il estime importante.

Le questionnaire porte 3 parties (voir annexes). La première partie traite les informations générales sur le praticien (région, ancienneté, et des informations sur la clientèle). La deuxième partie s'intéresse à l'épidémiologie et au diagnostic (le nombre de cas rencontré, aspect clinique de la maladie, les méthodes de confirmation...etc.). Enfin, la troisième partie vise la conduite à tenir devant un cas de suspicion (l'aspect thérapeutique et surtout la prévention).

➤ **Collecte des données**

Le recueil des réponses s'est effectué au cours 2018, via des entretiens directs effectués dans la majorité des cliniques vétérinaires, et via l'envoi postal ou courrier électronique pour les cliniques ne souhaitant pas de rendez-vous.

Sur les 23 cliniques auditionnées :

- des praticiens ont refusé de participer à l'enquête
- un autre a été écarté car il s'agissait d'un vétérinaire exerçant en rurale pure, donc non concerné par l'espèce canine.

De plus pour les praticiens possédant deux ou trois cliniques situées dans différentes Localités (quatre structures ayant des cliniques annexes au total), un questionnaire unique a été rempli pour l'ensemble des cliniques appartenant aux mêmes vétérinaires, ce qui porte le nombre de questionnaires à 15 au total.

L'échange direct avec les praticiens a été privilégié étant donné le peu de cliniques auditées,

Afin de :

- d'obtenir un taux de réponses proche de 100%,
- d'obtenir des questionnaires les mieux remplis et les plus complets possibles,
- de pouvoir préciser directement aux praticiens le sens d'une question qui ne leur Ne semblerait pas claire,
- de pouvoir corriger sur le moment une réponse trop vague ou incomplète.

L'ensemble des données recueillies ont été saisies dans le logiciel Excel, et les résultats ont ensuite été analysés. Pour les questions à réponse « oui/non », le score obtenu pour chacune des réponses possibles a été additionné. Pour les questions à choix multiples, pour chaque item de chaque question, le nombre total de réponses obtenues a été comptabilisé. Des pourcentages ont été calculés.

V.2. Chez l'homme

➤ Collecte des données :

Au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou nous avons collecté des données concernant la leishmaniose humaine au niveau de la Direction de Santé et de Population (DSP). Nous nous sommes intéressés à la période 2008-2018.

Les données collectées sont : climatique, sanitaire, épidémiologiques des cas humains atteints des leishmanioses (LC et LV) (l'âge ; le sexe ; la date de déclaration et l'origine géographique). Celles-ci ont ensuite fait l'objet d'une analyse statistique.

VI. Résultats :

VI.1. Résultats de l'enquête descriptive auprès des praticiens :

Partie 1 : Information générale :

Type de clientèle des vétérinaires questionnés :

Nos résultats montrent que sur les 15 vétérinaires participés à cette enquête, 13 reçoivent une clientèle mixte (rurale & canine) c'est-à-dire 88% et seulement 6% ont des cliniques spécialisées en canine et enfin 6% s'exerce d'autres spécialités vétérinaires (figure).

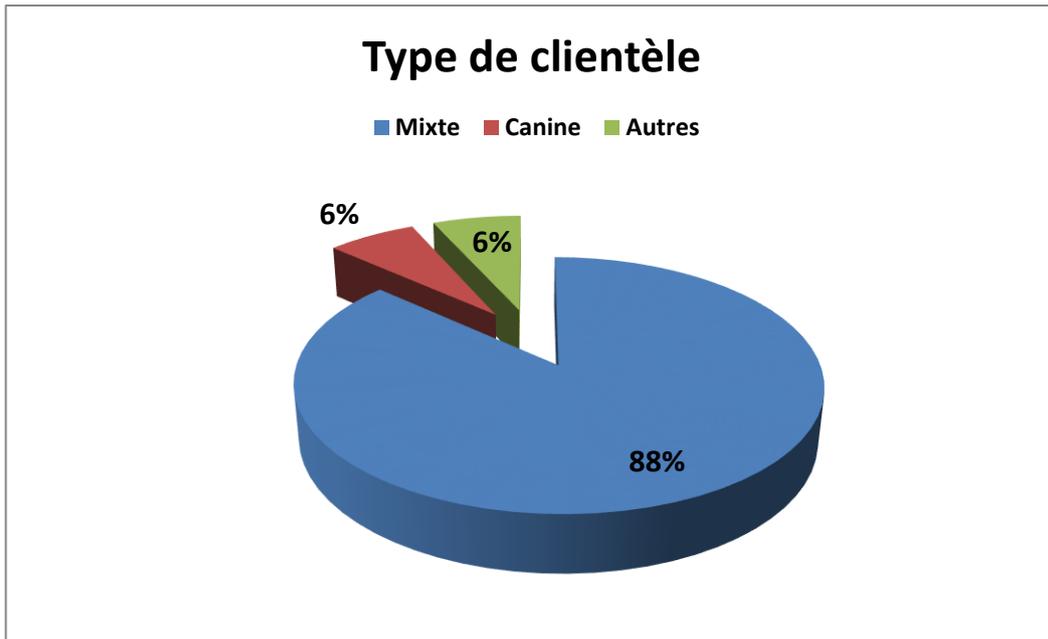


Figure 20 : Type de clientèle des vétérinaires visités

La figure montre que la majeure partie des vétérinaires ont une clientèle mixte.

Partie 2 : Diagnostic et épidémiologie :

A) Etude des cas de leishmaniose

A.1. Nombre de chiens reçus en consultation par semaine

La majorité des cliniques (14 vétérinaire) reçoivent en consultation entre 5 et 10 chiens par semaine, 1 seulement reçoit plus de 15 cas. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Nombre de chiens reçus en consultation par semaine.

Nombre de chiens reçus en consultation par semaine	0	5 et 10	Plus 15
Répartition des cliniques enquêtées	0 (0%)	14 (93%)	1 (7%)

A.2. Les motifs à la consultation :

Pour la totalité des cliniques (15 vétérinaires) les motifs de consultation sont curatifs et vaccinaux.

B) Etude de la méthode diagnostique

B.1. Critères de diagnostic

Les outils de diagnostic employés par les vétérinaires interrogés pour les cas de leishmaniose sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11: Outils utilisés pour établir le diagnostic de leishmaniose.

Outils de diagnostic	Éléments Cliniques	Éléments épidémiologiques	Techniques de laboratoire
Répartition des cliniques Enquêtées	15 (100 %)	2 (13 %)	13 (87 %)

On remarque que la totalité des vétérinaires ont recouru à la clinique pour suspecter les cas et presque la majorité font appel aux examens complémentaires.

B.2. Etude de la symptomatologie

Les signes les plus fréquents lors de la suspicion de la leishmaniose selon les participants à l'enquête sont en ordre suivant :

L'alopecie localisée (notamment les «lunettes leishmaniennes»), et la baisse de forme, l'amaigrissement, les adénopathies (nœuds lymphatiques poplités majoritairement) et l'ulcération

Enfin, les troubles oculaires (kératite bleue, uvéite...), les troubles locomoteurs (arthrites essentiellement) et l'hyperthermie sont les symptômes les plus rarement rencontrés.

B.3. Nombre de cas suspecté et confirmés de leishmaniose canine

Le tableau 12 récapitulatif des cas suspectés et confirmés par les vétérinaires de la wilaya de Tizi-Ouzou.

Tableau 12 : La fréquence des cas suspectés et confirmés dans la région d'étude

Nombre des cas	% des cas suspecté	% des cas confirmés
Aucun	2(13%)	9(60%)
1-5	9(60%)	5(20%)
5-10	4(27%)	1(7%)

Nous remarquons que y pas une corrélation entre la suspicion et la confirmation des cas par les praticiens concernés par ce travail.

B.4. Méthodes de laboratoire utilisées lors de diagnostic

En cas de suspicion de leishmaniose, la totalité des participants envoient des échantillons aux laboratoires spécialisés et aucun vétérinaire n'a les moyens de confirmation au sein de cabinet.

B.5. Evolution du nombre de cas de leishmaniose dans les 10 dernières années selon les vétérinaires

Sur les 15 praticiens exerçant dans la région d'étude, deux jugent que la leishmaniose connaît une régression ces dernières années alors que 6 estimaient le contraire et la moitié croiraient que l'incidence de la maladie est en presque la même (figure 21).

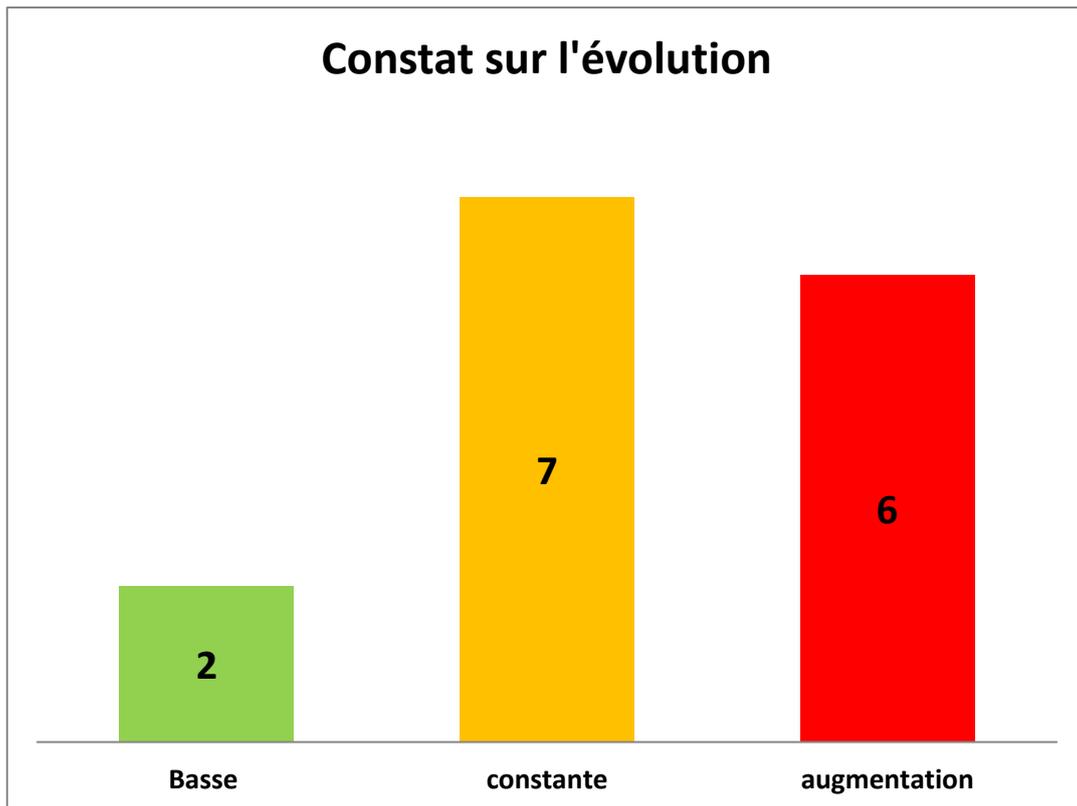


Figure 21 : Evolution du nombre de cas de leishmaniose au cours des dix dernières années.

Partie 3.Traitement et prophylaxie

A) Etude des protocoles de traitement

A.1 Nombre de chiens traités

Au cours des douze derniers mois, un seul vétérinaire à envisagé de traitement d'un cas de leishmaniose par Marbofloxacin. Les autres préconisent l'euthanasie.

A.2. Mesures de prévention conseillée

7% des cliniques interrogées recommandent l'utilisation du collier Scalibor® à partir de l'âge de 6 mois et La vaccination est recommandée dans 7% des cas, 33% des vétérinaires conseillent de rentrer les chiens à l'aube et au crépuscule.

Les traitements insecticides de l'environnement sont recommandés cependant, peu sont suivis par les propriétaires. Les 53% des vétérinaires conseillent cette pratique.

A.3. Vaccination

Concernant le vaccin Canileish®, 13% des vétérinaires interrogés le considèrent efficace, 33% inefficace et 47% le trouvent trop cher.

D'après les réponses obtenues lors de cette enquête, la vaccination n'est pas largement répandue.

La raison principale de cette « sous-vaccination » est le refus des propriétaires qui dû principalement aux prix exorbitant de protocole vaccinal.

VI.2.Résultats pour l'homme

➤ 1)Evolution dans le temps

Nous avons enregistré 75 cas de leishmaniose durant la période qui s'étale entre 2008 et 2018 dans la Wilaya de Tizi-Ouzou. Avec 20 cas de LV et 55 cas de LC. Evolution des cas de la leishmaniose dans la région de Tizi-Ouzou sont indiqués dans le tableau et la figure suivants :

Tableau 13 : Evolution du nombre des cas de leishmanioses à Tizi-Ouzou de 2008 à 2018 (DSP).

Année \ Forme	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	total
Leishmaniose viscérale	00	09	09	00	00	00	01	01	00	00	00	20
Leishmaniose cutanée	10	05	13	15	03	05	00	00	01	03	00	55

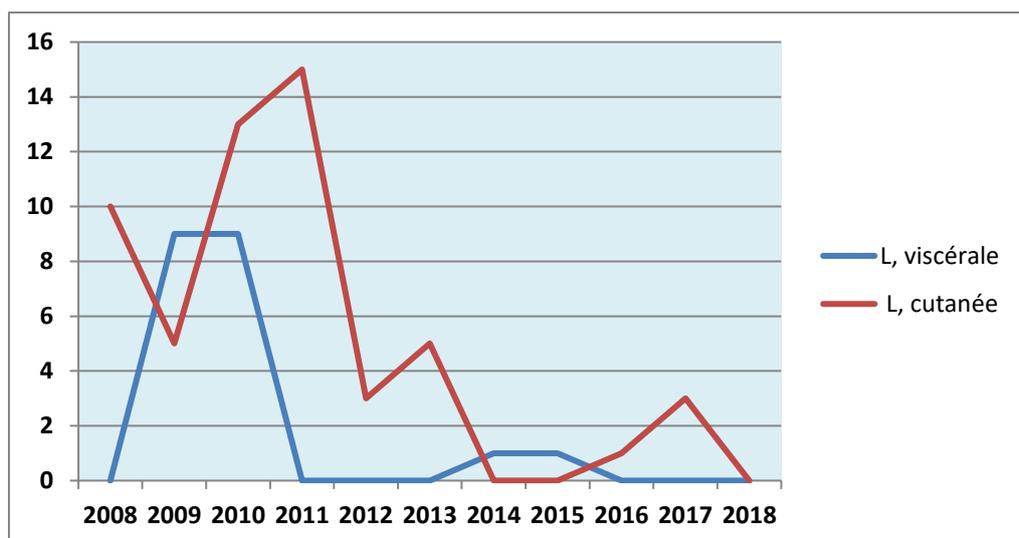


Figure 22 : Evolution du nombre des cas de leishmanioses à Tizi-Ouzou de 2008 à 2018 (DSP).

La figure montre un pic durant les années 2009, 2010 et 2011 pour les deux formes, puis les courbes connaissent une régression dans les années qui suivent.

➤ 2) Répartition des cas de la leishmaniose selon l'âge

Tableau 14 : Répartition des cas de la leishmaniose selon l'âge.

Age	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
[00-05]	03	05	08	08	02	04	01	01	00	00	00	32
[06-10]	01	01	02	03	00	00	00	00	01	00	00	08
[11-20]	00	03	01	00	00	01	00	00	00	00	00	05
[21-30]	02	00	03	01	01	00	00	00	00	02	00	09
[31-50]	01	02	03	00	00	00	00	00	00	01	00	07
[51-60]	02	02	02	01	00	00	00	00	00	00	00	07
> 60	01	01	03	02	00	00	00	00	00	00	00	07
Total	10	14	22	15	03	05	01	01	01	03	00	75

Le tableau au dessus résume le nombre des cas de la leishmaniose enregistrés, selon l'âge. Il montre que la tranche d'âge la plus touchée par la leishmaniose est celle comprise entre 0 et 5ans.

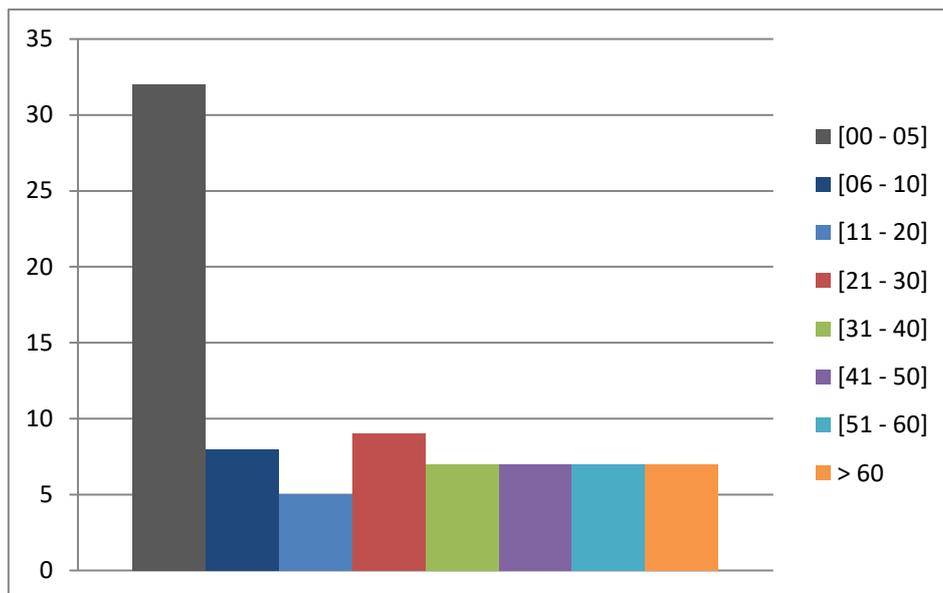


Figure 23 :Répartition des cas des leishmanioses selon l'âge

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

La répartition des cas de leishmanioses selon le sexe est présentée dans le tableau n°15.

Tableau 15 : Répartition des cas des leishmanioses en fonction de sexe

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	total
Masculin	05	09	11	07	02	04	00	0	01	03	00	42
Féminin	05	05	11	08	01	01	01	01	00	00	00	33
Total	10	14	22	15	03	05	01	01	01	03	00	75



Figure 24: Répartition des cas des leishmanioses selon le sexe

➤ 4) Répartition saisonnière

Les résultats de la répartition des cas de leishmanioses selon les mois de l'année sont résumés dans le tableau suivant : un pic d'enregistrement a été signalé en Mars avec 14 cas la plus faible incidence a été enregistrée en novembre avec 2 cas.

Tableau 16: répartition saisonnière des cas des leishmanioses.

Mois	Ja	Fév	Ma	Av	Mai	Jui	Jui	Ao	Sept	Oc	No	Dé	Tota
Nombre	03	10	03	06	14	9	03	04	05	04	02	12	75

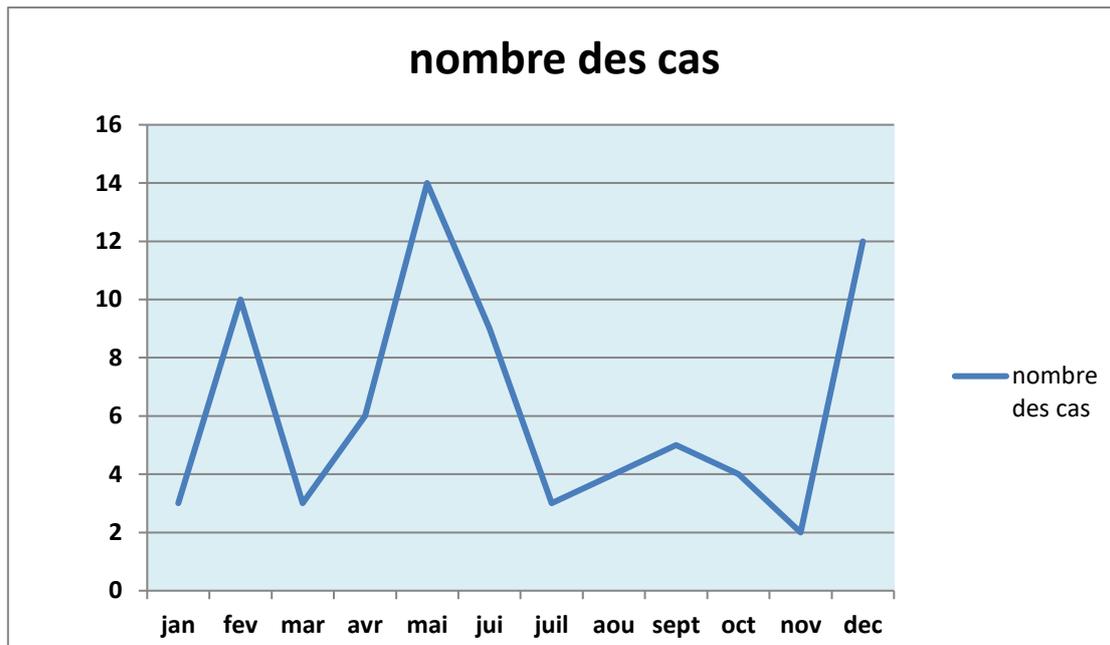


Figure 25 : Répartition saisonnière des leishmanioses humaines à Tizi-Ouzou.

On observe sur la courbe 3 pics repartis sur les mois février, mai et décembre avec un taux le plus faible en mois de novembre.

VII. Discussion

VII.1. choix de thème

Nous avons choisi ce thème puisque la maladie est fréquente avec une incidence nationale entre 0,28 et 0,41/100 mille habitants (INSP, 2007). Elle provoque des affections viscérale et cutanée important très invalidantes voire mortelles chez l'homme et l'animale et pèse énormément sur la santé publique.

VII.2. choix de la région d'étude :

La région de Tizi-Ouzou située dans la partie nord de l'Algérie connue depuis longtemps comme étant le foyer le plus active de la leishmaniose vésicale (Harrat Z., et al. 1992). Ce que rend l'investigation est de rôle capital dans la Kabylie.

VII.3. chez l'Homme :

Incidence et prévalence de la leishmaniose humaine à Tizi-Ouzou :

Nos résultats montrent que, sur une période de dix ans (du 2008 au 2018), la wilaya de Tizi-Ouzou a enregistré 20 cas de LV et 55 cas de LC, ce qui fait un total de 75 cas comme

leishmaniose humaine cela veut dire que la leishmaniose est classée en première position par rapport aux zoonoses parasitaires. Elle représente 67 % de taux des maladies à déclaration obligatoire en Algérie en 1962, 67 % en 1998 et 82.2% en 2004 (**Toudeft F., et al, 2015**).

Les résultats obtenus montrent que l'évolution de la LC à Tizi-Ouzou pendant ces dix dernières années, a connue des fluctuations avec l'enregistrement d'un pic étalant de 2008 à 2011 avec, respectivement, 10, 14, 22 et 15 cas durant ces années ,Cela pourrait être lié en absence des mesures efficaces de lutte contre le vecteur et de vaccins canins largement commercialisés et utilisés.

Enfin, la DSP de la wilaya de Tizi-Ouzou n'a enregistré aucun cas de la leishmaniose cutanée en 2014 et 2015. Cela pourrait être lié aux mesures radicaux (épandage d'insecticides, capture des chiens errants) que les autorités locales ont déployés afin d'éradiquer cette zoonose durant ces dernières années.

Concernant la LV, du 2008 au 2018, la DSP de la wilaya de Tizi-Ouzou avait recensé 20 cas. Les premiers cas ont été enregistrés en 2009 cela pourrait être dû aux changements climatiques qui ont favorisé l'activité vectorielle.

Dans les 5 dernières années (2013 à 2018), nous avons constaté que le nombre des cas de la leishmaniose humaine se réduit, et cela peut être dû aux mesures prophylactiques appliquées.

Répartition selon l'âge

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus touché était de 2 mois à 5 ans. Ceci a été aussi observé par A. ACHOUR et collaborateurs en 2009, de même queIZRI et collaborateurs en 1992, ont observé que la catégorie d'âge la plus touchée était des enfants de moins de cinq ans(**Achour A. et all., 2009**) ; (**Izri et all., 1992**). Cela peut être expliqué par la faiblesse de l'immunité chez ces sujets.

Répartition selon le sexe

Dans notre étude le nombre des cas de la leishmaniose enregistrée est de 43 cas pour les hommes et 32 cas chez les femmes. Nos résultats ne montrent pas une différence significative entre la prévalence chez l'homme et la femme (56% et 44% respectivement chez l'homme et femme). Ces résultats obtenus sont de constat est le même que celui signalé par Sahraoui M. et collaborateur en 2017 (**Sahraoui M., et al, 2017**).

Répartition saisonnière

Notre résultat montre que les leishmanioses humaines à Tizi-Ouzou ont été observées au cours des douze mois de l'année. Cependant, le mois de mai, s'est distingué par la plus haute incidence enregistrée, estimée à 12 cas (sur un total de 75 cas). Cela peut être expliqué par la période d'incubation et que la contamination en générale se fait en fin d'été début automne là où la densité des phlébotomes est très élevée et l'expression de la maladie se fait en fin du printemps.

VII.4. Chez le chien

Nous avons mené une enquête auprès de vétérinaires praticiens dans la wilaya de Tizi-Ouzou par questionnaire, ce dernier était élaboré spécialement pour cette enquête ce qui rend difficile d'évaluer sa fiabilité et la pertinence de ses questions.

Nous avons surtout intéressé à l'aspect diagnostique de la maladie, la totalité des vétérinaires interrogés se base sur symptômes cliniques pour établir une suspicion alors que la majorité confirmant la maladie par des examens complémentaires de laboratoire. L'aspect épidémiologique est carrément négligé par les participants à l'enquête. Les signes cliniques restent la première alarme dans la suspicion. Les vétérinaires de la région connaissent bien les symptômes de sorte que Tizi-Ouzou est considérée un foyer de la leishmaniose canine. L'utilisation de moyens de laboratoire permettent la confirmation, le recensement des cas mais également facilite la déclaration (les laboratoires qui font le dépistage sont des laboratoires étatiques) et par conséquent une bonne maîtrise de cette zoonose

parasitaire. Enfin, la négligence des critères épidémiologiques diminue l'efficacité des plans d'action.

Durant l'étude nous avons constaté que 13% des praticiens n'ont jamais suspecté la leishmaniose malgré que la région d'étude soit fortement touchée. 60% suspectent une faible incidence annuelle (1-5 chiens) et seulement 17% ont estimé une incidence moyenne (5-10 cas). Malgré que le chien est le réservoir naturel de la leishmaniose viscérale (Harrat Z., et al, 1996) la suspicion reste sous-estimée dans ce foyer. Nous avons également remarqué que 60% des vétérinaires n'ont jamais confirmé un cas et seulement 7% ont confirmé un nombre de 5-10 cas. Ce constat suggère que malgré le statut de la leishmaniose en Algérie la maladie restait encore sous-estimée chez le réservoir.

Les vétérinaires concernés par cette enquête confirment qu'ils n'ont aucun moyen de confirmation sur terrain (Kits ou matériel) et se contentent d'envoyer des échantillons au laboratoire pour confirmation ce qui rend le diagnostic délicat et par conséquent la sous-estimation des cas et des difficultés dans la maîtrise de la maladie.

Enfin, la majorité des vétérinaires affirment que une fois la maladie est confirmée l'euthanasie est la mesure adaptée pour l'éradiquer. Des mesures de lutte sont proposées par des praticiens mais l'évaluation de l'efficacité de ses plans resterait difficile d'une part les propriétaires jugent coûteux des tels protocoles et d'autre part absence des plans nationaux de lutte contre ce fléau de santé publique.

Conclusion générale :

Notre avons mené une enquête au niveau de la Wilaya de Tizi-Ouzou ciblant une zoonose majeure il s'agit de la leishmaniose. Notre travail est scindé en deux parties une étude rétrospective récapitulatif sur 10 ans dans la DSP et une enquête par questionnaire auprès des vétérinaires praticiens de la wilaya. Les résultats ont montré que :

La leishmaniose cutanée prédomine dans les cas enregistrés sur la période D'étude.

La leishmaniose a connu un pic dans les années 2008, 2010, 2011.

La majorité des cas sont enregistrés chez des personnes âgées entre 0 et 5ans et les nombres des cas enregistrés sont importants chez les mâles que les femelles.

La période qui a connaît le plus de cas de leishmanioses est la période de printemps. (Mai).

Les vétérinaires sont confrontés régulièrement à la leishmaniose et le diagnostic est souvent posé.

Les examens complémentaires sont en général de recours pour la confirmation des cas de L. canine. Enfin, les recommandations et les moyens de prévention sont limités à la lutte contre le vecteur.

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

Recommandations et perspectives

L'application des recommandations concernant les leishmanioses humaine et canine devrait constituer la méthode de lutte ainsi que la prévention des leishmanioses. Inspirés de nos observations, nous voulions apporter et proposer en toute simplicité nos propres recommandations et suggérer par la suite des perspectives de recherche qui pourraient intéresser des étudiants en post-graduation, des laboratoires de recherche, des acteurs dans le domaine de la santé public (etc...). Parmi ces recommandations et perspectives, nous citons

1) Des recommandations pour le chien

- Protéger les animaux des piqûres des phlébotomes par l'usage de produits répulsifs par exemple des colliers comme le scalibor
- Evitez l'eau stagnante ou les traites par des insecticides pour empêcher le phlébotome de se reproduire
- Vaccination des chiens contre la leishmaniose vaccin
- L'usage pendant les mois à risque d'un insecticide qui empêche les piqûres de phlébotome par exemple des colliers (protège l'animal pendant environ)
- Des études épidémiologiques sur d'autres réservoirs (chats, chacals, renards) doivent être envisagées

2) Desrecommandations pour l'homme

- dépistage rapide en cas des piqûres par des phlébotomes
- installer des moustiquaires dans la maison pour minimiser les piqûres
- veiller à une bonne santé des chiens par les propriétés et surtout bonne hygiène
- La mise en place des programmes de lutte et de surveillance des leishmanioses doit être réalisée en collaboration avec des intervenants dans le domaine de la santé humaine et animale

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Adnaoui.M, Maanouni.A, Kerkeb.O, Berbich.A: Etude de la leishmaniose viscérale de l'adulte. (À propos de 3 observations). Maroc médicale, 1986, tom IX, n°4, 430- 436.
- 2) Duparc, A , Delaporte, E.,Coche , B . Piette, F. Mortier,L Réaction à l'antimoniote de méglumine (Glucantime®) d'évolution fatale lors du traitement d'une leishmaniose cutanée. Annales de Dermatologie et Vénérologie, Volume 135, 2008: 317-318.
- 3) **Alvar J., CanavateC., Molina R., MorenoJ, Nieto J. (2004).** Canine leishmaniasis*Adv. Parasitol.*, **57**, 1-88.
- 4) Alvar J., Yactayo S. & Bern C. (2006).Leishmaniasis and poverty. Trends in parasitology, 22(12), 552-557
- 5) Amara A., JemliM.H., KilaniM., Ghorbel A., Aouina M. (1998). Un cas de dermatite leishmanienne nodulaire chez un chien. Point Vét., 31(210) : 514-516.
- 6) Masmoudi, A. Maalej, N. Boudaya, S. Turki, H. Zahaf,A (2016) Les effets indésirables du Glucantime ® en intralésionnel dans le traitement de la leishmaniose cutanée. Médecine et maladies infectieuses 36; 226–228.
- 7) **Angel S.O., RequenaJ.M., Soto M., CriadoD., Alonso C. (1996).** During canine leishmaniasis a protein belonging to the 83 kDa heat shock protein family elicits a strong

humoral response, Actaimmunosorbent assay (Fast Elisam) for field diagnosis of canine. **62** (1), 45-56.

8) Badaro R, Falcoff E, Badro F.S, Carvalho E.M, Pedral D, Sampaio, Barrala A, Carvalho J.S, Barral Netto M, Brandely M (1990) Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon Gamma. *N. Engl. J. Med.*, 332,

9) Baneth G., Koutinas A F., Solano –Gallego L., Bourdeau P., Ferrer L. (2008). Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends Parasitol*, **24**, 7.

10) Banuls A.L., Hide M., Prugnolle F. (2007). *Leishmania* and the leishmaniases: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv. Parasitol.*, **64**, 6-8

11) Bates P.A. (2007): Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *Int. J. Parasitol.*, 37: 1097-1106.

12) Belazzoug S. (1983). Isolation of *Leishmania major* Yakimoff & Schokhor, 1914 from *Psammomys obesus* Gretzschmar, 1828 (Rodentia: Gerbillidae) in Algeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(6), 876.

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

14) Benikhlef, R., Aoun, K., Bedoui, K., Harrat, Z., & Bouratbine, A. (2009). Premières identifications de *Leishmania infantum* MON-80 chez le chien en Algérie et en Tunisie. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 160(10), 464-466.

15) Ben Ismail R. (2003). Environmental changes to control *Leishmania major* cutaneous leishmaniasis in the epidemic focus of SidiBouزيد (Tunisia). Evaluation of the impact of the modification of the reservoir host's biotope on the transmission of the parasite Tunisia SidiBouزيد ,6-7, Document WHO- EM/TDR/004/E/G09.03/2500

16) Berman J-D: (1999) U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (Liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* , 28, 49-51

17) Berman ET coll: Pharmacokinetics for pentavalent antimony (PENTOSAM®) in hamsters. *Am J Trop Med Hyg*. 1988,39:41-45

18) 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). *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 105(1), 5-7.

19) Blaise H. (2007) : Comment diagnostiquer la leishmaniose canine. *Point Vét.*, 270, 37, 54-59

20) Blavier A., KeroackRoack S., Denerolle P., Goy-thollot I., CHabanneBanne L. Cadorè J.L., Bourdoiseau G. (2001): A typical form of canine leishmaniosis. *Vet. J.*, 162, 108-120.

21) Bourdoiseau P. (1983). Eléments pratiques du diagnostic de la leishmaniose canine. *Point Vét*, 15, 43-50.

22) Bourdoiseau G. (1983). La leishmaniose canine à *Leishmania infantum*. Thèse Doct. Vét. , Ecole nationale vétérinaire Lyon

23) Bourdoiseau G. (1993). La leishmaniose canine. Fascicule destiné aux étudiants des écoles vétérinaires, Rhône Mérieux, Lyon, 37p.

24) Bourdoiseau G. (2000) : Parasitologie clinique du chien. 7. Nouvelles éditions vétérinaires, 455p.

25) Bourdoiseau G., Dénerolle Ph. (2000): Traitement de la leishmaniose canine: actualités. *Rev. Méd. Vét.*, **151**(5) : 395-400.

26) Bourdoiseau G., Hugnet C. Papierok G.M., Lemesre J.L. (2004): La leishmaniose canine à *Leishmania infantum* : essais d'immunothérapie. *Bull. Acad. Vét. France*.

27) Bourdoiseau G. (2007). Actualités : la leishmaniose canine à *Leishmania infantum*, points de confirmation et d'interrogation. *Nouv. Prat. Vét.*, **32**, 49-54.

28) Bourdoiseau G., Franc M. (2008). Leishmaniose canine et féline. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Vétérinaire, Médecine générale, 1350.

29) Bourdoiseau G., Dénerolle P., Chabanne L. (2008). La leishmaniose du chien en question. *Point Vét.*, **285**.

30) Bourre .P, Anciaux.M.L, Tougourdeau.PH:Antimoniote de méthyl Glucamine et stibio-gluconate de sodium dans le traitement des leishmanioses. Etude de 16 cas. *PathBiol*, 1985, 33 (5bis), 607-610.

31) Briffod C.(2011). Revue actuelle en matière de leishmaniose canine. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 101 f.

32) Briffod C (2011). *Revue actuelle en matière de Leishmaniose canine.* Thèse de 3, 101p.

33) Brotherton M.C. (2013). Etudes proteomiques chez le parasite protozoaire *Leishmania*. Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Thèse Ph. D., 21 p

34) Buffet, P. A. É. Rosenthal, J-P. Gangneux, E. Lightburn, P. Couppié, G. Morizot, L. Lachaud, P. Marty, J-P. Dedet, (2011) Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel. *Presse Med.* (40): 173–184.

35) Bussieras G., Chermette R. (1991). Les protozoaires parasites des animaux domestiques. *Parasitologie vétérinaire*. Edité par le Service de Parasitologie E.N.VA., 186, p26-27.

36) Bussièras J., Chermette R. (1992). *Parasitologie vétérinaire*. Fascicule 2. Protozoologie. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Service de Parasitologie. 186 p.

37) Bussieras G., Chermette R. (1992). Les protozooses des animaux domestiques. *Parasitologie Vétérinaire*. Edité par le Service de Parasitologie E.N.VA., 186, p123-130.

38) Cabral M., McNerney R., Gomes S., O'Grady J., Frame I., Sousa J.C., Miles M.A., Alexander J. (1993). Demonstration of natural *Leishmania* infection in asymptomatic dogs in the absence of specific humoral immunity. Proceedings of the Euroleish IV workshops epidemiology, health strategies and tools in leishmaniasis held at Tunis, Tunisia, 15-20 may 1993. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, **70** (3-4), 473-479.

39) Campino L., Cortes S., Pires R., Oskam L., Abranches P. (2000). Detection of *Leishmania* in immunocompromised patients using peripheral blood spots on filter paper and the polymerase chain reaction. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **19**, 396-8.

40) Carson C., Antoniou T M., Ruiz-Arguello M.B., Alacami A., Christodoulou V., Messaritakis I., Blackwell J.M. (2009): A prime/boost DNA/Modified vaccinia virus Ankara vaccine expressing recombinant *Leishmania* DNA encoding TRYP is safe and immunogenic in

out bred dogs, the reservoir of zoonotic visceral leishmaniasis Orin Courtenay. *Vaccine*, 27, 1080-1086.

41) Cascio A., Calattini S., Colomba , Scalamogna C., Galazzi M., Pizzuto M., Camilli R., Gramiccia M., Titone L., Corbellino M., Antinori S. (2002). Polymerase Chain Reaction in the diagnosis of Mediterranean visceral leishmaniasis in immunocompetent children. *Pediatrics*, 109, 27.

42) Charoll P. (1989). Contribution à l'étude du diagnostic immunologique de la leishmaniose canine. Thèse Doct. Vét., Toulouse, 3 4937.

43) Chossonery A., Vidor E., Bisuel G., Payet G. (1991). Un cas de leishmaniose canine à longue période d'incubation. *Prat. Méd. Chir. Anim. Cie.*, 4, 333-3

44) Ciaramella P., Oliva G., Luna R.D., Gradoni L., Ambrosio R., Cortese L., Scalone A., Persechino A. (1997): A retrospective clinical study of canine leishmaniosis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet. Rec.*, 141(21), 539-543.

45) C. Rapp, R. Roué. Leishmanioses. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 4-1310.5 p.2001.

46) Dantas –Torres F., Lorusso V., Testini G., Paiva –Cavalcanti M., Figueredo L.A., Stanneck D., Mencke N., Brandao –Filho S., Alves L.C., Otranto D. (2010). Detection of *Leishmania infantum* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from Brazil and Italy. *Parasitol. Res.*, 106, 857-860.

47) Darghouth M.A. (2005): cours de parasitologie de PV2.

48) Davoust B., Roqueplo C., Parzy D., et al. (2013): A twenty-year follow-up of canine leishmaniosis in three military kennels in southeastern France. *Parasites & Vectors.*, 6: 323-327.

49) Dedet J.P. (1999). Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

50) Dedet L. (1999). Les leishmanioses. Éditions Ellipses, Paris, 1999. Parasitologie.

51) Dedet .p (2001) : Les Leishmanioses. *Encycl. Méd. Chir. Maladies infectieuses*, 8094A10, 4, , 8p

52) Dedet J.P. (2001). Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 8 :506-510.

53) Dedet, J-P. (2007) L'extension des leishmanioses : entre modifications environnementales et comportements humains. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2007, Vol. 191, 8, pp. 1579-1588.

54) DE LA Rocque, S, Rioux, J-A et Slingenbergh, J. (2008) Climate change : effects on animal disease system and implication for surveillance and control. *Revue Scientifique et Technique de l'Office Internationale des Epizootie : Changement climatique : Impact sur l'épidémiologie et les stratégie de contrôle des maladies animales.* , Vol. 27, 2, pp. 339-354.

55) DenerolleP. (1996). Leishmaniose canine : difficultés du diagnostic et du traitement (125 cas). *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 31 : 137-145

56) Denerolle P. (1994). Traitement de la leishmaniose canine. *Médecine et armée*, **22**, 67-68.**Denerolle P.** Traitement de la leishmaniose canine. *Médecine et armée*, 1994, n°2, p67-68.

57) Denerolle P. (2003). La leishmaniose : données actuelles en France. *Point Vét.*, 236 : 46-48.

58) DereureJ. (1993). Place du chien dans les complexes pathogènes leishmaniens des pays du pourtour méditerranéen et du Moyen- Orient (Algérie, Egypte, France, Maroc, Syrie, Yémen). Thèse Doct. Méd., Montpellier

59) Dereure J., Lanotte G., Pratlong F., GouvernetJ., MajhourJ., BelazzougS., Khiami A., Rageh H.A., Jarry D., PerieresJ., Rioux J.A. (1998). Leishmaniose canine à *Leishmania infantum* : intérêt et réalisation du test au latex. Applications en éco-épidémiologique. *Bull. Sot. Pathol. Exot.*, **91**, 300-305.

60) Dietze R., Falqueto A., Valli L.C.P., Rodrigues T.P., Boulos M., Corey R. (1995). Diagnosis of canine visceral leishmaniasis with a dot enzyme-linked immunosorbent assay. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **53** (1) 40-42.

61) Diniz S.A., Melo M.S., Borges A.M., Bueno R., Reis B.P., Tafuri W.L., Nascimento E.F., Santos R.L. (2005). Genital lesions associated with visceral leishmaniasis and shedding of *Leishmania sp.* in the semen of naturally infected dogs. *Vet. Pathol.* **42**, 650-658.

62) Dostálová A., Volf P. (2012): *Leishmania* development in sand flies: Parasite-vector interactions overview. *Parasites & Vectors.*, **5**: 276-287.

63) Dr Loïc Epelboin (2012) prise en charge de la leishmaniose en Algérie Service de Maladies Infectieuses et Tropicales Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Journées d'échanges scientifiques de l'Ouarsenis Tissemsilt, Algérie – 26 mai 2012

64) Dunan S., Toga I.(1988). Immunologie et leishmaniose. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, **55**, 81-87.

65) Dumon H. (1999). Zoonoses. Monographie du laboratoire. Bayer, N°3, Leishmaniose viscérale méditerranéenne.

66) E. Caumes, P. Bourée, Diagnostic des parasitoses cutanées en France. *Revue Francophone Des Laboratoires* - N°399. 2008.

67) E. Chouih, F. Amri, N. Bouslimi, E. Siala, K. Selmi, N. Zallagua, R. Ben Abdallah, A. Bouratbine , K. Aoun (2009) Les cultures sur milieu NNN dans le diagnostic biologique des leishmanioses. *Pathologie Biologie* 57.: 219–224.

68) E. Gay, H. Guegan¹, M. Ameline, J-P (2015). Gangneux, Les leishmanioses humaines : parasitoses importées et autochtones. *Revue Francophone Des Laboratoires*. 2015 - N°477.

69) EL Ouardi.M (2001) thèse de médecine : le profil de la leishmaniose viscérale dans le service de pédiatrie de l'hôpital Ibn Al Khatib de Fès .

70) EuzebyJ. (1986). Protozoologie médicale comparée. Vol. I : Généralités – sarcostomastigophores (Flagellés, Rhizopodes) – Ciliés, 212-313., Ed. Coll. M. Merieux, Lyon, 463p.

71) Faucher B., Piarroux. (2010): Actualités sur les leishmanioses viscérales. Visceralleishmaniasis: An update. Rev. Méd. Int., 32(9), 544-551.

72) Bachi .F (2008). Cours de leishmaniose. Faculté de Médecine. Université d' Alger.

73) Fendri A H, Beldjoudi w, Ahraou S, Djaballah M (2011). Les leishmanioses diagnostiquées au CHU Benbadis de Constantine (Algérie) : Bilan de cinq années (2006–2010) Bull. Soc. Pathol. Exot 105:p46-48.

74) FreyburgerL., ChabanneL., BourdoiseauG. (2012) : Vaccination antiparasitaire contre la babésiose et la leishmaniose chez le chien. Point Vét., 325(43), 28-33.

75) Gharbi I.Z, et al (2013): Contribution al 'établissement d'une démarche diagnostique de la leishmaniose générale du chien par ponction par nœud lymphatique sérologie et PCR

75)Gibson –Corley; K., Hostetter J.M., Hostetter S.J., Mullin,K., Ramer –Tait A.E., Boggiatto P.M., Petersen C.A. (2008). Disseminated *Leishmania infantum* infection in two sibling foxhounds due to possible vertical transmission. *Can. Vet. J.*, 49, 1005-1008

76) Gossage S.A., Rogers M.E., Bates P.A. (2003): Two separate growth phases during the development of *Leishmania* in sand flies: implications for understanding the life cycle. *Int. J. Parasitol.*, 33: 1027-1034.

77) Pedral-Sampaio, G. Alves, J-S. Schriefer, A. Magalhães, A. Meyer, R. Glesby, M-J. Carvalho, E-M. Carvalho. L-P (2016) Detection of IgG Anti-Leishmania Antigen by FlowCytometry as a Diagnostic Test for Cutaneous Leishmaniasis. PLOS ONE/DOI:10.1371/journal.pone.0162793.

78) Gradoni L. (2002). The diagnosis of canine leishmaniasis. Canine leishmaniasis: moving towards a solution. *In: Proceedings of the Second International Canine Leishmaniasis Forum, Intervet International bv, Sevilla, Spain, pp. 7-14.*

79) Gradoni L., Gramiccia M. (2008). Leishmaniosis. *In: OIE Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees). Vol. 1, 6th ed. Office International des Epizooties, Paris, pp. 240-250.*

80) Gramiccia M. (2011): Recent advances in leishmaniosis in pet animals: Epidemiology, diagnostics and anti-vectorial prophylaxis. *Vet. Parasitol.*

81) Grano F.G., Melo G.D., Belinchon-Lorenzo S., et al. (2014): First detection of *Leishmania infantum* DNA within the brain of naturally infected dogs. *Vet. Parasitol.* **204**: 376-80

82) Grech V, Mizzi J, Mangion M, Vella C: Visceral leishmaniasis in Malt. An 18 year pediatric, population based study. *Arch Dis Child* 2000; **82**:

83) Greene C.E. (2006): *Infectious Diseases of the dog and cat, Fourth Edition, Saunders, 1354 pages.*

84) Groulade OULADE P., Bourdoiseau P. (1988). Moyens pratiques de mise en évidence des leishmanies. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, **23**, 73-79.

85) Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P (2002) Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis*; 2:494–501.

86) Handman E., Bullen D.V.R. (2002): Interaction of *Leishmania* with the host macrophage. *Parasitology*.**18**(8): 332-334.

87) Harrat Z, Pratlong F, Bellazzoug S, Dereure J, Deniau M et al, (1996). *Leishmaniainfantum* and *L. major* in Algeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, 90,

88) Harrat Z, Boubidi SC, Pratlong F, Benikhlef R, Selt B, et al,(2009). Description of a dermatropicleishmania close to *L. killicki* (Rioux, Lanotte&Pratlong 1986) in Algeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103: 716–720.

89)Haouas N., Gorcii M., Chargui N., Aoun K., Bouratbine A., MessaadiAkrouF., Masmoudi A., zili I J., Ben Said M., PratlongF., Dedet J.P., MezhoudH., Azaiez R., BabbaH. (2007).Leishmaniasis in central and southern Tunisia: current geographical distribution of zymodemes. *Parasite*, **14**, 239-246.

90) Herwaldt BL. Leishmaniasis. (1999) *Lancet* 354:1191–9.

91) Hide; M., Ban ~ ULS A.-L.,TibayrencM. (2001). Genetic heterogeneity and phylogenetic status of *Leishmania (Leishmaniainfantum)* zymodeme MON-1: epidemiological implications. *Parasitol.*, **123**, 425-432

92) Hommel M., Sarkari B., Carney J., Chance M.L. (2001). Le katex pour le diagnostic de la leishmaniose viscerale humaine. *Méd. Trop.*, **61**, 503-505

93) IBenAbda, K. aoun, N. Ben Alaya, N. Bousslimi, M. Mokni, A. Bouratbine. (2009) Données Epidémiologiques, Cliniques et parasitologiques actualisées de la Leishmaniose cutanée en Tunisie. *Revue Tunisienned'Infectiologie* ; Vol.2. : 31- 36

94) IlhemMihoubi I., Stéphane Picot S., Nadia Hafirassou N., FrédériqueDdeMonbrison F.(2008) - Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmaniatropica* in Algeria ,*Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 102, 1157—1159.

95) Ivicnjakt, MartinkovicF, Marinculica, MrljakV, KucerN,(2005) canine visceral leishmaniosis among apparently healthy dogs in Croatia. *VeterinaryParasitology*, **131**, 35-45.

96) Izri, A. Belazzoug S (2007).Diagnostic de laboratoire des Leishmanioses rencontrées en Algérie. *Revue Francophone Des Laboratoires- Suplement Au N°396.* .

97) Izri MA. BelazzougS ; pratlongF, RiouxJA (1992), Isolement de leishmania major MoN25 de phlebotomuspapatasi a Biskra,Algeie , *Ann parasitol Hum comp*, 67 : p31-32.

98)JimenezM., Ferrer-Dufol M., Canavate C., Gutiérrez –Solar B., Molina R., Laguna F., Lopezvelez R., Cercenado E., DaudenE., Blazquez J., Ladron DE GuevarraC., Gomez J., DE LA Torre J., Barros C., Altes J., Serra T., Alvar J. (1995).Variability of *Leishmaniainfantum* among stocks from immuno-compromised, immuno-competent patients and dogs in Spain. *FEMS Microbiol. Let.***131**, 197-204.

99) JoudaKchok (2016) : étude rétrospective des lésions histologie lors de la leishmaniose générale de chien

100) Kar K. (1995).Serodiagnosis of leishmaniasis. *Crit. Rev. Microbiol.*, **21**, 123-15

101) Katlama .C,Regnier .B, Ben Salah .N, Pichard .E, Vachon.F: (1985) Toxicité du Glucantime. *Ann med Interne*, 1985, 136,321-322

102) Killick –Kendrick R., Killik –KenrickM., Focheux C., Dereure J., Puech M.P., CadierguesM.C. (1997). Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. *Med. Vet. Entomol.*, 15: 358-363

103)Koutinas A.F., Polizopoulou Z.S., Saridomichelakis M.N., AgyriadisYriadisD., Fytianou A., PievrakiK.G. (1999). Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*,**35**, 376-383

104) LachaudL., Marchergui –HammamiS., CabbertE., Ddereure J., Dedet J.P., Bastien P. (2002).Comparison of six PCR methods using peripheral blood for detection of canine visceral leishmaniasis. *J. Clin. Microbiol.*, **40**, 210-5.

105)Laffuillade .A, Gastraut.J.A, Dhiver.C, Chaffanjon.P, Henric .A, Aubert .L, Quilichini.R: (1990) Leishmaniose viscérale humaine: Place nosologique et problèmes thérapeutiques à propos de 3 nouvelles observations avec revue de la littérature. *Sem Hôp Paris*, 1990, 66, n°4, 145-149.

106) Lakhdar, Idrissi .M, El Ouardi .M, AtmaniMani.S, Elarqam .L, Bouharrou.AHida.M (2007) : La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas. *Science direct,Journal de pédiatrie et de puériculture* 20 136–141.

107) LamandR. (1996). Etude de la séro-conversion par les techniques d'immunofluorescence indirecte. De Dot-blot et de Western-blot de chiens infectés naturellement et expérimentalement par *Leishmania infantum* (Nicolle. 1908). Thèse Doct. Vét, n° 100. Lyon.

108) Lamothe J., Ribot .X. (1996). Leishmaniose canine : du diagnostic au traitement. *Bull. Mens. Soc. Vét. Prat. France*, **80** (5), 197-222.

109) Lanothe J., GaudrayC.H., ZarkaP. (2004).Diagnostic de la leishmaniose canine. *Rev. Prat. Méd. Chirurg. Anim. Comp.*, 4, 39, 41-46.

110) Laroche V. (2002). Les anticorps anti nucléaires dans la leishmaniose canine. Thèse Doct. Vét. Ecole Nationale de Médecine Vétérinaire Lyon, n°108, 17

111) LoudiereC. (1996). Diagnostic expérimental des parasitoses du chien et du chat. Thèse, Doct., Vét. Toulouse, 3-4086.

112) M. Machado, P. Caraux-Paz, O. Patey (2014) ; Traitement par pentamidine IV des leishmanioses cutanées au retour des Guyanes .Posters / Médecine et maladies infectieuses 44. 60-65

113) M-A. Hassani,H. Lahlou,M. Alami, A-F Baba, G. el Youssfi, L. Ismaili,S. Chaouki , S . Atmani, M. Hida,Aspects biologiques de la leishmaniose viscérale infantile. *PLOS Neglected Tropical Diseases* DOI:10.1371/journal.pntd.0004638.2011

114) ManciantiF., Pedonese F., PoliA. (1996). Evaluation of dot enzyme-linked immunosorbent assay (dot-ELISA) for the serodiagnosis of canine leishmaniosis as compared with indirect immunofluorescence assay. *Vet. Parasitol.***65**, 1-2. 1-9.

115) ManciantiF., Tardonis., Melosi M. (2002). Evaluation of the effectiveness of commercial immunomigration tests in the diagnosis of canine leishmaniasis. *Parasitologia*, **44**, 99.

116) Manna A., Vitale F., Reale S., Picillo E., Neglia G., Vescio F., Gravino A.E. (2009). Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. *Vet. J.*, **182**, 441-445.

117) Matijatko V, Mihaljevic Z, Baric –Rafaj R (2005). A seroepidemiologic survey

118) Martinetti L. (2013). Dépistage, traitement et prévention de la leishmaniose canine en Corse : enquête auprès des vétérinaires praticiens de l'île. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2013, 99 p.

119) Mary C. (1994). Immunodiagnostic de la leishmaniose : aspects actuels. *Med. Armes*, **22** (1), 55-60.

120) Mary C., Faraut F., Drogoul M.P., Xeridat B., Schleinitz N., Cuiseniere B.,

Dumon H. (2006). Reference value for *Leishmania infantum* parasitemia in different clinical presentations: quantitative polymerase chain reaction for therapeutic monitoring and patients follow up. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **75**, 858-63.

121) Meunier A. (2007). Etude épidémiologique de la leishmaniose canine et de l'influence des facteurs environnementaux (en France depuis 1965, dans le Sud-Ouest en 2006) Lyon, Thèse Doct. Vét., 106 p.

122) Boudali ;F et ANNAD ; L (2017) :Leishmaniose viscérale chez l'enfant.

123) Minodier, p, F. Faraut-Gambarelli, R. Piarroux, J.M. Garnier, H. Dumon, (1999) le traitement de la leishmaniose viscérale infantile. *Arch Pédiatr* (6): 59-66.

124) Miro G., Cardoso L., Pennisi M. G., Oliva G., Baneth G. (2008). Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. *Trends Parasitol.* **24**, 8.

125) Miro G., Oliva G., Cruz I., Canavate C., Mortartarinos M., Vischer C., Bianciardi P. (2009). Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. *Vet. Dermatol.* **20**, 397-404

126) Molyneux D.H., Ashford R.W. (1983): The biology of *Trypanosoma* and *Leishmania*. Parasites of man and domestic animals. *Taylor & Francis, London, UK*; 185-250.

127) M. Mokni, A. Mebazaa, S. Boubaker, (2011) Histology of cutaneous leishmaniasis. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* : 138,354-356.

128) M. Mokni, S. Boubaker, A. BenSalah,(2014) Leishmanioses cutanées. *Dermatologie infectieuse*. Elsevier Masson SAS.

129) Morin A (2011). Etude épidémiologique et clinique de la leishmaniose canine à *L. infantum* en France : analyse de 289 sérums de chiens leishmaniens par le laboratoire de parasitologie de Montpellier. Lyon, 108p.

130) M., Rioux J.A., Belkaid M., Ddedet J.P. (1996). *Leishmania infantum* and *L. major* in Algeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **90**, 625-629.

131) M. Z. Handler, P. A. Patel, R. Kapila, Y. Al-Qubati ,(2015) R. A. Schwartz , Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis Differential diagnosis , diagnosis , histopathology, And management. *J AM ACAD DERMATOL* DECEMBER.

132) Nadau C. (2005). Etude préliminaire de l'utilisation de la protéine LACK dans le test d'intradermo-réaction de la leishmaniose canine. Thèse Doct. Vét., Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 122 p.

133) Carre, N. Collot, M. Guillard, P. Horellou, M. Gangneux. J-P (2010) La leishmaniose viscérale Epidémiologie, diagnostic, traitement et prophylaxie. J Pharm Clin, vol. 29, n° 3;

134) Fekih, N. Kamoun, H. Skhiri, H. Jones, M. Khaled, A. Zeglaoui, F. Fazaa, B. Le Glucantime®: (2012) effets secondaires au cours du traitement de la leishmaniose cutanée. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 139, Issue 12, Supplement : B286.

135) Nicolle C., Comte C. (1908). Origine canine du Kala-azar. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, **1**, 299-301.

136) Nogueira F.S., Moreira M.B., Borja –Cabrera G.P., Santos F.N., Menzl., Parra L.E., Xu Z., CHU H.J., Palatnik -De-sousa C.B., Luvizotto M.C.R. (2005): Leishmune® vaccine blocks the transmission of canine visceral leishmaniasis. Absence of Leishmania parasites in blood, skin and lymph nodes of vaccinated exposed dogs. *Vaccine*, **23**, 4805-4810.

137) Noli C. (1999). La leishmaniose canine. *Waltham focus*, **9**: 16-24

138) Saldarriaga, O. A. Castellanos-Gonzalez, A. Porrozzini, R. Baldeviano, G. C. Lescano, A. G de Los Santos, M. B. Fernandez, O. L Saravia, N. G. Costa, P. Melby, C. L. Travi B, An Innovative Field-Applicable Molecular Test to Diagnose Cutaneous Leishmania Viannia spp. *Infections. Médecine et Santé Tropicales*, Vol. 22, N°81. 2012

139) Oliva G., Roura X., Crotti A., Maroli M., Castagnaro M., Gradoni L., Lubas G., Paltrinieri S., Zатели A., Zini E. (2010). Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *JAVMA*, **236** (11).

140) OMS (Organisation Mondiale De La Sante) (2010). Control of the leishmaniases. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22–26 March 2010 (WHO technical report series; no. 949).

141) Otranto D., Paradies P., Lia R.P., Latrofa M.S., Testini G., Cantacessi C., MenckeN., Galli G., Capelli G., StanneckD. (2007): Efficacy of a combination of 10% imidacloprid/50%permethrin for the prevention of leishmaniasis in kenneled dogs in an endemic area.Vet. Parasitol. 144, 270-278.

142) Owens S.D., Oakley D.A., Marrayott K., HatchettW. Walton R., Nolan T.J., Newton A., SteurerF., Schantz P., GigerU. (2001). Transmission of visceral leishmaniasis through blood transfusions from infected English foxhounds to anemic dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **219** (8), 1078-1083.

143) Buffet, P. A. Gangneux, J-P. Lightburne , E.Coupié , P. Morizot , G . Lachaud, L.Marty,P Dedet J-P. Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel. *Presse Med.* 2011 (40): 173–184.

144) PapierokG.M., HugnrC., Bourdoiseau G., Lemesre J.L. (2008) : Le CaniLeish®, un vaccin contre le réservoir canin de la leishmaniose : des résultats prometteurs pour un futur vaccin humain. Laboratoires Bio Véto Test (Groupe Virbac) 83500 La Seyne/Mer, France.

145) Parrot.L& Foley H., 1925 : Le bouton d'orient en Algérie (remarques étiologiques etépidémiologiques. *Arch. Inst. Pasteur Alg.*, 3, 333-343.

146) Dedet .p : Les Leishmanioses. *Encycl. Méd. Chir. Maladiesinfectieuses*, 8094A10, 4, 2001, 8p

147) Rapp.C, Simon.F, Dordain.ML:L'antimoine de N-methylglucamine ou GLUCANTIME®. *Médecine tropicale*.2000, 60 (4): 324-343.

148) Reithinger R., Coliman P.G., Alexander B., Vieira E.P., Assis G., Davies C.R. (2004): Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? *Int. J. Parasitol.*, 34, 55-62

149) Relevé épidémiologique annuel, (2007), Ministère de la santé, Algérie

150) R. Estéfane da Silva, A. Toledo Júnior, M. Camilo Senna, A. Rabello, G. Cota, Intralésional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, Vol. 111(8). 201
RODHAIN, F, et al. Rapport sur l'évaluation du risque d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique. *Rapport de l'AFSSA*. 2005. p. 78.6: 512-516.

151) 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. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, **65**, 111-125.

152) Rioux, J-A. Trente ans de coopération franco-marocaine sur les leishmanioses : Dépistage et analyse. Facteurs de risques. Changements climatiques et dynamique nosogéographique. *Bulletin de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur*. 2001, Vol. 168, pp. 90-101.

153) Rioux, J-A et De La Rocque, S. Climats, leishmanioses, tripanosomoses. [Auteur du livre] F Rodhain. Changements climatiques, maladies infectieuses et allergiques. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*. Paris : Elsevier, 2003, pp. 41-62.

154) Riperet C., Pajot F.X., Esquerdo -Gomez F. (1996). Épidémiologie des mal

155) Puglese A., Di Pietro S., Gludice E. (2006). Clinical and diagnostic patterns of leishmaniasis in the dog. *Vet. Res. Comm.*, **30**, 39-43

.156) Sahraoui ; M et al (2017) : étude de la leishmaniose cutanée et viscérale a tizi- Ouzou 2017

157) Santiago M.E.B., NETO L.S., Alexandre E.C., MunariD.P., Macedo M., Andrade C., SomenzariM.A., Ciarlini P.C., De Lima V.M.F. (2013).Improvement in clinical signs and cellular immunity of dogs with visceral leishmaniasis using the immunomodulator P-MAPA.*Acta Tropica*, **127**, 174-180.

158) SaridomichelakisM N (2009). Advances in the pathogenesis of canine leishmaniosis:epidemiologic and diagnostic implications. *VeterinaryDermatology*, , 471-489

159) S. Boussaa. Epidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc : effetde 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.

160) Sbrana S., Marchetti V., Mancianti F., et al. (2014): Retrospective study of 14 cases of canine arthritis secondary to *Leishmania* infection. *J. Small An. Pract.*, 55: 309-313

161) Sergent, E., et, P. I., Donatien, A., &Beguet, M. (1926). Transmission expérimentale du bouton d'Orient (clou de Biskra) à l'homme par Phlebotomuspapatasi (Scop.). *Arch Inst Pasteur*, 40, 411-430.

162) Sharma U., Singh S. (2008). Insect vectors of *Leishmania*: distribution, physiology and their control. *J. Vect. Borne Dis.*, **45**, 255-272.

163) Silva F.L., Raquel G.O., Silva S T.M.A., Xavier M.N., Nascimento E.F., Santos R.L. (2009). Veneral transmission of canine visceral leishmaniasis. *Vet. Parasitol.* **160**, 55-59.

164) Slappendel R.J. (1988). Canine leishmaniasis, a review based on 95 cases in the Netherlands. *Vet. Q.*, 10: 1-6.

165) Smith .OP, Hann.IM: Visceral leishmaniasis: rapid response to ambisome treatment. *Arch Dis Child* 1995; 73: 157-159

166) Sobrino, R, et al. Characterization of Widespread Canine Leishmaniasis among Wild Carnivores from Spain. *Veterinary Parasitology*. Août 2008, Vol. 155, 3, pp. 198-203.

167) Solano-Gallego L., Lull J., Ramos G., et al. (2000): The Ibiza hound presents a predominantly cellular immune response against natural *Leishmania* infection. *Vet. Parasitol.* **90**: 37-45

168) Solano-Gallego L., Kouteras A., Miro G., Cardoso L., Pennisi M.G., Ferrer L., Bourdeau P., Oliva G., Baneth G. (2009). Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniasis. *Vet. Parasitol.* **165**, 1-18

169) Solano-Gallego L., Miro G., Koutinas A., Cardoso SO L., Pennisi M.G., Ferrer. L., Bourdeau P., Oliva G., Baneth G. (2011). LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasit. Vect.*, **4**, 86.

170) Soto M., Requena J.M., Quijada L., Alonso C. (1998). Multicomponent chimeric antigen for serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. *J. Clin. Microbiol.* **36** (1), 58-63.

171) Soto M., Requena J.M., Quijada L., Guzman F., Patarroyo M.E., Alonso C. (1995). Identification of the *Leishmania infantum* P0 ribosomal protein epitope in canine visceral leishmaniasis. *Immunol. Lett.* **48** (1), 23-28.

172) Sundar S., Chatterjee M.: Visceral leishmaniasis-current therapeutic modalities. *Indian J. Med. Res.* March 2006, 123: 345-352

173) Teichmann C.E., DA Silva A., Monteiro S.G., Barbosa C.F., Barcelos R. (2012). Evidence of Venereal and Transplacental Transmission of Canine Visceral Leishmaniasis in Southern Brazil. *Acta Scientiae Veterinariae*. **39** (4): IN PRESS.

174) Thakur C.P., Singh R.K., Hassan S.M., Kumar R.: Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral Leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases *Trans. R. Trop. Med. Hyg.* 1999, 93:319-323

175) Talel Ben Sliman et al (2012 /2013); la transmission verticale de *Leishmania infantum* et son rôle potentiel dans l'épidémiologie de la leishmaniose viscérale zoonotique

176) Tsirigotakis E, T. Ladopoulos, P. Ntais, N. Tsirigotakis, . Dokianakis, M. Antoniou, The proliferation potential of promastigotes of the main leishmania species of the old world in NNN culture medium prepared using blood of four different mammals . *Experimental Parasitology* (157). 2015:124-127.

177) Tamim H et al (2011) :la leishmaniose viscérale infantile

178) Toudeft F., et al, 2015):situation épidémiologique des leishmanioses dans la wilaya de Tizi –Ouzou 1985a 2007 ; analyse des résultats et évaluation d'un plan de lutte (WWW.Jespdz.com)

179) WHO Ref: WHO/CDS/NTD/IDM/2007.3 Cutaneous leishmaniasis. Why are you neglecting, me? Geneva, 2007.

180) WHO Technical Report Series, 949, 2) Control of the leishmaniasis, report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010

181) W. Peters, G. Pasvol, L. Paris. Médecine tropicale et parasitologie. 2004