

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2009

THESE N°..3304 / 1

**LA LEISHMANIOSE EN LIMOUSIN
EPIDEMIOLOGIE – RISQUES
D’EMERGENCE CHEZ L’HOMME**

THESE
POUR LE DIPLOME D’ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 13 Février 2009 à Limoges

par

Jean-Bernard FERAL

né le 16 novembre 1983 à Brive (Corrèze)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur Gilles DREYFUSSPRESIDENT
Mademoiselle le Professeur Marie-Laure DARDE, Praticien HospitalierJUGE
Monsieur le Docteur Arezki IZRI, Maître de Conférences, Praticien HospitalierJUGE
Madame le Docteur Jeanne MOREAU, Maître de ConférencesJUGE
Monsieur le Docteur Claude COUQUET, Directeur du Laboratoire Vétérinaire Départemental
de la Haute VienneJUGE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 183206 8

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences
ASSESEURS : Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe
Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUX Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE- HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES
<u>PROFESSEUR CERTIFIE :</u>	
MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
<u>ATER A MI-TEMPS</u>	
GIRY Karine	Scs de Pharmacie Galénique

Remerciements

A **Monsieur le Professeur Gilles DREYFUSS** pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury. Ses conseils et sa disponibilité, durant l'ensemble du cursus et plus particulièrement pendant la rédaction de cette thèse, m'ont été précieux. Qu'il trouve ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance dans l'élaboration de ce travail de fin d'études.

A **Mademoiselle le Professeur Marie-Laure DARDE** pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Ses judicieuses indications m'ont été très utiles. Qu'elle veuille bien recevoir mes sincères remerciements.

A **Monsieur le Docteur Arezki IZRI** d'avoir accepté de participer à ce jury. Qu'il sache combien j'ai apprécié son implication dans mon travail notamment en m'initiant à l'entomologie, sans oublier ses déplacements en Limousin au cours desquels j'ai pu capturer mes premiers phlébotomes. Qu'il veuille accepter toute ma reconnaissance.

A **Madame le Docteur Jeanne MOREAU** de bien vouloir prendre part à mon jury de thèse. Qu'elle sache combien j'ai apprécié sa gentillesse et sa disponibilité pendant mes études. Qu'elle croit en mes remerciements les plus sincères.

A **Monsieur le Docteur Vétérinaire Claude COUQUET**, pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Qu'il en soit remercié ainsi que l'ensemble de son équipe, notamment Marie-Jeanne Cournuejols, pour l'aide qu'ils m'ont apportée.

Aux docteurs vétérinaires Aubineau, Aufils, Burguet, Chambord, Cizeron, Dosogne, Guillaume, Laplaze, Meunier, Nicolas, Quint, Sochat et aux docteurs vétérinaires de la clinique Vanteaux pour leur aide et leur disponibilité.

Au docteur Toulieu du Laboratoire Vétérinaire Départemental de la Corrèze pour ses contacts très utiles.

Aux professeurs Bourdeau, Dedet et au docteur Buffet pour leurs précieux documents.

A mes parents, qui ont participé à la réussite de mes études, pour tous les efforts consentis à mon égard et pour la confiance qu'ils m'ont accordée ;

A mes grands parents, en témoignage de mon affection, pour tout ce qu'ils ont fait pour moi, de ma petite enfance à aujourd'hui ;

A mon frère François pour les coups de poing échangés pendant notre jeunesse, et pour tous les bons moments passés depuis ;

A ma famille qui s'est toujours souciee de mon avenir (et encore !) ;

A Monsieur et Madame Tisler pour m'avoir accueilli dans leur officine et à mes collègues de travail Michelle, Nicolas et Gaëlle ;

A la bande des copains d'enfance pour notre amitié qui dure depuis plus de 20 ans et pour les retrouvailles du plan d'eau : Franck et Marion, Thomas, Virgile et Pauline, Virginie ;

A Romain et Guillaume pour leur amitié et pour les soirées inoubliables passées ensemble, à Hélène qui est formidable et à tous mes potes de la crit team Pierre Do, Etienne, Keud, Prial, Jerem ;

A mes amis avec lesquels nous avons passé tant de bons moments et de vacances ensemble depuis la première année : Pierrot, JC, Caro, Max, La Chatte et Ju, Joé et Oriane ;

A Antoine et Eugénie pour les moments mémorables passés à Paris ou à Voutezac ;

A mon cher colloc, pour toutes nos rigolades et karaokés partagés en Tunisie : Jojo ;

A mes copines de promo : Fino, Cissou, Fofie, Grugru et Gisou ;

A mes amis carabins et collègues de faluche : Guigui, Gégé, Bac et Dédé ;

A tous les vieux de la corpo notamment Nono et Isa, Xav, Jason ;

Aux petits jeunes : Sophie et Alex ;

Et à tous mes amis ;

je dédie ce travail.

Sommaire

INTRODUCTION.....	10
PREMIERE PARTIE : SITUATION ACTUELLE DE LA LEISHMANIOSE EN FRANCE.....	11
I. Définition	12
II. Le Parasite : <i>Leishmania</i>	16
III. Le Vecteur : Phlébotome	22
IV. Réservoir français de la leishmaniose.....	30
V. Cycle	34
VI. Différents facteurs influençant la transmission de la leishmaniose	36
VII. Leishmaniose viscérale en France	38
VIII. Leishmanioses cutanées en France	42
IX. Diagnostic des leishmanioses humaines	45
X. Immunodépression	50
XI. Leishmaniose générale du chien	51
XII. Situation globale de la leishmaniose en France	58
SECONDE PARTIE : LES DIFFERENTS CAS DE LEISHMANIOSE EN LIMOUSIN.....	72
I. Facteurs de développement des leishmanioses en Limousin	74
II. Les phlébotomes présents en Limousin	86
III. Cas de leishmanioses canines	89
IV. Cas de leishmanioses humaines	100
V. Discussion	102
TROISIEME PARTIE : TRAITEMENTS DES LEISHMANIOSES ET PROPHYLAXIE	106
I. Médicaments disponibles	107
II. Traitement des différentes formes de leishmanioses humaines à <i>L. infantum</i>	116
III. Traitement de la leishmaniose canine	120

IV. Prophylaxie et prévention	123
V. Vaccination : un espoir pour l'avenir ?.....	125
VI. Conseils adaptés au Limousin	126
CONCLUSION	128

Table des illustrations

FIGURES :

Figure 1 : Territoire d'extension des leishmanioses dans le monde	12
Figure 2 : Forme amastigote de <i>Leishmania</i>	17
Figure 3 : Forme promastigote de <i>Leishmania</i>	17
Figure 4 : Le phlébotome : vecteur des leishmanies	21
Figure 5 : <i>P. perniciosus</i> mâle	21
Figure 6 : <i>P. perniciosus</i> femelle gorgée	21
Figure 7 : Morphologie générale schématique des phlébotomes	23
Figure 8 : Clé simplifiée des principaux sous genres renfermant des espèces vectrices ..	27
Figure 9 : Ultrastructures des phlébotomes utilisées en taxonomie	28
Figure 10 : Les trois types de cycles épidémiologiques	32
Figure 11 : Cycle de développement des leishmanioses	33
Figure 12 : Répartition des phlébotomes.....	60
Figure 13 : Répartition de la leishmaniose humaine en France	60
Figure 14 : Nombre de cas de leishmanioses recensés au CNRL entre 1998 et 2007	61
Figure 15 : Principaux foyers de leishmanioses en France	63
Figure 16 : La leishmaniose canine en France en 1988 et 2004	69
Figure 17 : Evolution de la leishmaniose canine en France depuis 20 ans	69
Figure 18 : Carte des différents lieux cités dans la deuxième partie	73
Figure 19 : Végétation potentielle en Limousin	75
Figure 20 : Evolution de la température moyenne en France sur la période 1901–2007.	79
Figure 21 : Augmentation de la température moyenne annuelle en France métropolitaine sur la période 1901-2000	80
Figure 22 : Augmentation de la moyenne annuelle de la température minimale en France métropolitaine sur la période 1901-2000	80
Figure 23 : Augmentation de la moyenne annuelle de la température maximale en France métropolitaine sur la période 1901-2000	80
Figure 24 : Température minimale à Tulle sur les mois de décembre-janvier-février...	82

Figure 25 : Température moyenne à Tulle sur les mois de juin-juillet-août	82
Figure 26 : Température minimale à Guéret sur les mois de décembre-janvier-février.	83
Figure 27 : Température moyenne à Guéret sur les mois de juin-juillet-août.....	83
Figure 28 : Température minimale à Limoges sur les mois de décembre-janvier- février.....	84
Figure 29 : Température moyenne à Limoges sur les mois de juin-juillet-août	84
Figure 30 : Schéma d'un piège lumineux	87
Figure 31 : Photo d'un piège lumineux en place	87
Figure 32 : Photo d'un piège lumineux en place	87
Figure 33 : Photos du chenil de Brivezac	96
Figure 34 : Formules chimiques de l'antimoniote de N-méthyl glucamine et du stibio gluconate de sodium	107
Figure 35 : Formule chimique de l'amphotéricine B	109
Figure 36 : Formules chimiques du mésylate et de l'iséthionate de pentamidine	111
Figure 37 : Formule chimique de l'allopurinol.....	112
Figure 38 : Formule chimique de la miltéfosine	113
Figure 39 : Formules chimiques du kétoconazole et de l'itraconazole	114
Figure 40 : Formule chimique de la paronomycine.....	116

TABLEAUX :

Tableau 1 : Comparaison des déclarations annuelles des cas de leishmanioses en France faites au CNRL entre 1999 et 2007	61
Tableau 2 : Cas de chiens leishmaniens décrits par des vétérinaires de la région Limousin.....	91
Tableau 3 : Classification des chiens par ordre d'apparition de la maladie à La Garde.....	93
Tableau 4 : Résultats des examens sérologiques et parasitologiques effectués entre décembre 2001 et août 2002	93
Tableau 5 : Examens parasitologiques et sérologiques réalisés en juillet 2003.....	95
Tableau 6 : Récapitulatif des IFI réalisées sur les chiens du chenil de Brivezac	98
Tableau 7 : Classification des chiens par ordre d'apparition de la maladie à Brivezac..	98

Introduction

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires dues à l'infection d'un vertébré par un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*. Ce parasite est principalement zoonosique mais peut affecter de très nombreux mammifères. En France l'espèce incriminée est *Leishmania infantum*, son principal réservoir est le chien. La transmission s'effectue par la piqûre infectante d'un insecte vecteur : le phlébotome. L'homme présente des manifestations cliniques différentes comprenant des formes viscérales, cutanées et cutanéomuqueuses. Le chien est atteint d'une forme généralisée [7][30].

Le foyer français est localisé dans les départements du sud du pays, au niveau du bassin méditerranéen, mais il s'étend vers le nord. Cette extension peut s'expliquer par un changement climatique et une plus grande mobilité des populations. Nous pouvons donc nous interroger sur le risque d'apparition en Limousin de leishmaniose, notamment canine, mais aussi humaine [1][30].

Après avoir effectué une présentation de la situation globale de la leishmaniose, une description des différents cas de leishmanioses en Limousin sera effectuée avant de terminer par l'étude des traitements et moyens prophylactiques pouvant être mis en œuvre.

Première partie :

**SITUATION ACTUELLE DE LA
LEISHMANIOSE EN FRANCE**

I Définition

Les leishmanioses sont des parasitoses dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. Elles affectent diverses espèces de vertébrés, dont l'homme, et présentent des réservoirs de parasites animaux : ce sont des zoonoses. Elles sont transmises par la piqûre infectante d'un insecte diptère nématocère vecteur : le phlébotome femelle [31][43][74].

Chez l'homme, les leishmanioses correspondent à un groupe de maladies comprenant différentes formes cliniques : les leishmanioses viscérales, les leishmanioses cutanées localisées ou diffuses et les leishmanioses cutanéomuqueuses. Cependant les leishmanioses dermatotropes peuvent se viscéraliser chez le sujet immunodéprimé. L'infection leishmanienne du chien comporte une association de symptômes viscéraux et de symptômes cutanéomuqueux (leishmaniose « générale ») [41].

Les leishmanioses touchent 88 pays. Elles sont réparties en foyers sur tous les continents à l'exception de l'Océanie. Leur incidence est de 2 millions de cas par an. L'estimation actuelle du nombre de cas dans le monde est de 12 millions avec 350 millions d'individus exposés au risque [61].

I.1 Leishmaniose dans le monde [32]

Largement répandues à travers le monde, les leishmanioses ont une aire géographique circumterrestre, couvrant la zone intertropicale, mais avec un fort débord dans les zones tempérées d'Afrique du Nord, d'Europe et d'Asie (figure 1). Le genre *Leishmania* renferme plus de 30 taxons distincts dont la plupart affectent communément l'homme chez lequel ils sont responsables de leishmanioses viscérales, cutanées et cutanéomuqueuses.

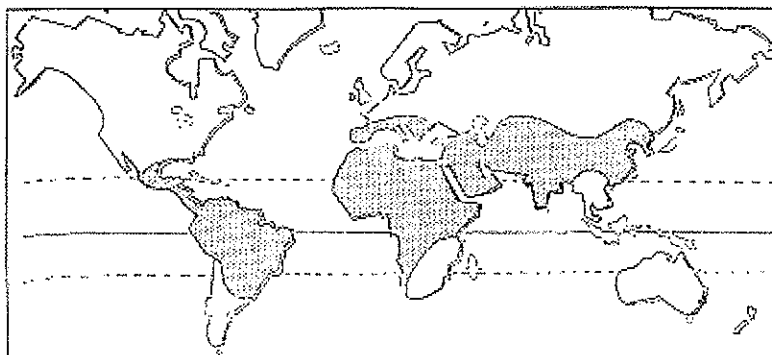


Figure 1 : Territoire d'extension des leishmanioses dans le monde d'après Dedet [32]

I.2 Leishmanioses de l'Ancien Monde [30]

Elles se retrouvent en Europe, Afrique et Asie. Les vecteurs sont des phlébotomes du genre *Phlebotomus*.

* Leishmanioses viscérales [30][32][41]

Leishmania infantum est largement distribuée de l'Afrique Occidentale jusqu'au nord est de la Chine ; elle intéresse en particulier la région méditerranéenne. Elle évolue chez des phlébotomes zoo-anthropophiles. *Phlebotomus ariasi* et *Phlebotomus perniciosus* en sont les principaux vecteurs sur le pourtour méditerranéen, alors que *Phlebotomus chinensis* se retrouve en Chine. Cette zoonose a pour réservoirs les canidés (chiens, renards) parfois complétés par les muridés.

Leishmania donovani, anthroponotique, est plus méridionale que *L. infantum* : son aire de distribution s'étend de l'Afrique Orientale au sud est asiatique. Son principal vecteur est *Phlebotomus argentipes*. Elle est responsable du kala-azar dont les caractéristiques sont : fièvre élevée et anarchique, coloration bistre de la peau avec taches dépigmentées ou surpigmentées brunes, syndrome spléno-hépatoadénomégalique, syndrome hémorragique possible et souvent létal, hyperplasie histio-monocytaire de la rate, du foie, des ganglions, de la moelle osseuse et des plaques de Peyer. L'évolution est souvent mortelle.

* Leishmanioses cutanées [30][41][74]

Leishmania archibaldi sévit en Afrique subsaharienne Orientale, notamment au Kenya, en Ethiopie et au Soudan. C'est une anthroponose dont les principaux réservoirs animaux sont : félinés sauvages (serval), viverridés (civette) et muridés (rat roussard). Les vecteurs sont des phlébotomes du sous genre *Larroussi*. La maladie a un caractère zoonosique, par infection du chien à partir du réservoir humain.

Leishmania tropica a son aire géographique qui s'étend de l'Asie mineure à l'Asie centrale. C'est une espèce essentiellement anthroponotique, bien que parfois observée chez le chien. Elle est inoculée essentiellement par *Phlebotomus sergenti*. Elle se manifeste par une papule rouge carmin, s'étendant en surface et en profondeur et devenant ulcérée : forme sèche du

bouton d'Orient. L'ulcération croûteuse repose sur un nodule inflammatoire. L'évolution se fait en plusieurs mois, voire une année, avec guérison par comblement de l'ulcère ; cependant il reste une cicatrice.

Leishmania major existe en Asie mineure et Centrale, ainsi qu'en Afrique du Nord et en Afrique sub-saharienne. Cette forme zoonosique dont les réservoirs habituels sont des rongeurs de la famille des muridés est responsable de la forme humide du bouton d'Orient. Elle est connue en milieu rural et même en aire désertique, elle tend à s'urbaniser. Les principaux vecteurs sont des phlébotomes endophiles du sous genre *Phlebotomus* : *Phlebotomus papatasi* (Afrique et Asie), *Phlebotomus duboscqi* (Afrique sub-saharienne) et *Phlebotomus salehi* (nord ouest de l'Inde). Les lésions sont semblables à celles de la forme sèche, mais plus étendue, plus profonde. L'évolution est plus rapide en 3 à 6 mois mais laissant une cicatrice. Il existe une immunité acquise après la guérison, liée à une réaction d'hypersensibilité de type IV.

Les zymodèmes dermatropes de *L. infantum* sont responsables du bouton d'Orient européen. Il revêt trois aspects qui sont : soit une papule érythémateuse, infiltrée, rarement ulcérée, siégeant sur la face ou sur les bras ; soit une plaque érythémateuse s'ulcérant facilement ; soit une forme érythémato-squameuse, suintante ou sèche mais sans ulcération. Cette leishmaniose est connue dans le sud de la France, en Espagne, en Italie, mais aussi au Maghreb.

La leishmaniose cutanée diffuse d'Afrique Orientale subsaharienne est due à *Leishmania aethiopica*. Cette zoonose dont les réservoirs sont des damans et des rongeurs (muridés) est inoculée par des phlébotomes du sous-genre *Laroussius*. Elle est peu fréquente car les vecteurs sont surtout zoophiles. Les nodules ulcérés, très riches en amastigotes, sont agglomérés pour former des plaques infiltrées à caractère lépromateux et disséminé. L'évolution se fait par poussées successives, avec extension possible aux muqueuses.

I.3 Leishmanioses du Nouveau Monde [30]

Les leishmanies américaines sont transmises par des phlébotomes du sous genre *Lutzomyia* et sont des parasites habituels d'une grande variété de mammifères sauvages ou domestiques. Certaines de ces espèces infectent communément l'homme.

* **Leishmaniose viscérale** [30][32][41]

La leishmaniose viscérale américaine se retrouve en Amérique centrale et en Amérique du Sud, due à *Leishmania chagasi*, qui est une population de *L. infantum* exportée en Amérique par les colons espagnols et évoluant chez *Lutzomyia longipalpis*, espèce zoo-anthropophile. Les réservoirs sont des canidés sauvages et domestiques.

* **Leishmanioses tégumentaires** [30][32][41][74]

L'ulcère des Chicleros ou ulcère des gommiers est une zoonose répandue au sud du Mexique et en Amérique centrale, due à *Leishmania mexicana*, dont les réservoirs sont des rongeurs. Cette affection, qui sévit chez les forestiers et les voyageurs explorant les forêts, siège habituellement à l'oreille. Il apparaît un granulome histioplasmocytaire, avec une forte réaction conjonctivo-fibreuse et un afflux de lymphocytes de type CD4. Une hypersensibilité de type IV conduit à la guérison spontanée, mais avec une importante cicatrice. Les rechutes sont possibles. Les vecteurs sont des phlébotomes du sous genre *Lutzomyia Nyssomyia*.

Le pian-bois est une leishmaniose qui sévit en Guyane, due à *Leishmania brasiliensis guyanensis*. Cette zoonose est entretenue par des édentés bradypodidés et des rongeurs échimyidés. Son vecteur principal est *Lutzomyia umbratilis*. Cette affection se caractérise par des nodules ulcéro-croûteux humides, pouvant prendre un caractère végétant. Elle détermine une réaction d'hypersensibilité de type IV, favorisant la guérison en une année, mais les récurrences sont possibles.

L'uta est une zoonose du Pérou : elle se retrouve dans les hautes vallées du versant occidental de la Cordillère des Andes. Elle est due à *Leishmania brasiliensis peruviana*. L'uta a les mêmes caractères cliniques que le pian-bois, mais atteint surtout les enfants, et a tendance quand la lésion affecte le visage, à s'étendre aux muqueuses buccale et nasale. Le vecteur principal est *Lutzomyia Helcocyrtomyia peruensis*. Les canidés domestiques sont les principaux réservoirs.

L'espundia ou forme cutanéomuqueuse est une zoonose silvatique observée en Amérique du Sud et Centrale, répandue du sud du Mexique au nord de l'Argentine, due à *Leishmania brasiliensis brasiliensis* et *Leishmania panamensis*. Les réservoirs sont des édentés

bradypodidés (paresseux) et des rongeurs échimyidés (rats épineux). Le cheval et le chien peuvent aussi servir de réservoirs. Les vecteurs : *Lutzomyia columbiana*, *Lutzomyia townsendii* et *L. umbratilis* sont fréquents dans les plantations de caféier. L'espèce évolue en deux stades successifs : une lésion cutanée primaire, suivie par une atteinte secondaire des muqueuses faciales. La lésion primaire ne diffère pas des lésions cutanées localisées liées aux espèces dermatropes. Le plus souvent de type ulcéré, elle évolue en général vers la guérison spontanée en plusieurs mois ou quelques années. Une fois la lésion primaire guérie, l'infection reste inapparente pendant de longs mois, voire de nombreuses années, puis une atteinte des muqueuses faciales se produit. Débutant à la muqueuse nasale elle s'étend ensuite aux muqueuses buccales, pharyngées et laryngées. Le processus pathologique, très destructeur peut conduire à des mutilations faciales sévères.

La leishmaniose cutanée diffuse américaine à *Leishmania mexicana amazonensis* et *Leishmania mexicana pifanoi* est connue en Amérique centrale, au Brésil et au Venezuela. Les réservoirs sont des rongeurs. Les parasites sont inoculés par *Lutzomyia flaviscutellata*. L'infiltration nodulaire généralisée entraîne la formation de lésions très délabrantes.

II Le Parasite : *Leishmania* [30][41][74]

Les leishmanies sont des parasites dixènes, évoluant chez des vertébrés et chez des insectes Diptères Nématocères Phlébotomidés. Il n'existe pas de forme sexuée ; la reproduction est asexuée. Elles sont les agents des leishmanioses humaines et animales. Les leishmanies sont des protozoaires flagellés, appartenant à l'ordre des Kinétoplastidés et à la famille des Trypanosomatidés. Elles présentent au cours de leur cycle de développement deux formes morphologiques principales successives.

II.1 Morphologie [30][41][74]

La forme amastigote est une cellule arrondie ou ovalaire mesurant de 2 à 6 μm , avec un gros noyau, un appareil flagellaire rudimentaire appelé rhizoplaste, attaché à un blépharoplaste et un corpuscule parabasal. Dans cette forme le flagelle ne dépasse pas le corps cellulaire. Le kinétoplaste est ici le plus souvent juxtanucléaire. C'est la forme intracellulaire rencontrée chez l'homme et les mammifères à l'intérieur des macrophages dans



Figure 2 : Forme amastigote de *Leishmania*

Photo Desjeux et Dedet [82]

<http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/>



Figure 3 : Forme promastigote de *Leishmania*

Photo Desjeux et Dedet [82]

<http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/>

des vacuoles parasitophores. Elle parasite les cellules du système des phagocytes mononucléés (figure 2).

La forme promastigote présente un corps fuselé de 5 à 20 μm de longueur et de 1 à 4 μm de largeur, prolongé par un flagelle qui peut atteindre 20 μm de longueur. Ce flagelle émerge du pôle antérieur. Dans cette forme parasitaire le kinétoplaste, une portion spécialisée du compartiment mitochondrial qui contient l'ADN de cet organite, est situé entre le noyau et la base du flagelle. La forme promastigote est la forme libre et mobile, rencontrée dans le tube digestif du phlébotome vecteur et en culture. Cette forme est extracellulaire (figure 3).

Un troisième morphotype connu sous le terme de paramastigote a été identifié principalement au niveau du pharynx, de l'intestin postérieur et de l'intestin médian des phlébotomes. Cette forme est ramassée (5 à 6 μm de long sur 2 à 6 μm de large), munie d'un flagelle court. Le kinétoplaste est ici juxtanucléaire. La position de ce morphotype dans le cycle des leishmanies n'est pas claire.

Des paramètres comme le pH, la température, l'osmolarité du milieu, la pression en oxygène et en gaz carbonique influencent la forme parasitaire. Le pH et la température subissent de grandes variations au cours du cycle et pourraient commander la mise en route de programmes de différenciation. Lorsque les leishmanies passent des insectes à sang froid aux mammifères elles subissent tout d'abord une augmentation de température de 10°C puis, après internalisation par les macrophages, une chute du pH externe de deux unités. Ces paramètres agissent sur la différenciation de promastigote à amastigote.

II.2 Constitution [30][74]

La paroi est constituée d'une membrane externe et d'une membrane interne ; elle renferme des composants jouant un rôle important dans l'endocytose des parasites et dans les phénomènes immunologiques accompagnant les infections leishmaniennes :

- un lipophosphoglycane LPG ;
- des glycolipides et glyco-inositolphospholipides ;
- des enzymes : glycoprotéines (gp 63, gp 42, gp 46), cystine-protéinases, le LACK (protéine de la famille tryptophane-acide aspartique).

Le cytoplasme contient une kinase jouant un rôle dans la survie des leishmanies dans les cellules parasitées.

Deux antigènes jouent un rôle clef dans la réponse immunitaire :

- la gp 63 est la glycoprotéine majeure de la surface des amastigotes. Elle intervient dans le processus d'échappement du parasite au système de défense de l'hôte et dans sa capacité à le coloniser. Cette glycoprotéine est capable d'induire une réaction immunitaire favorable. Elle constitue l'un des antigènes majeurs présentés par les cellules présentatrices d'antigènes au système immunitaire.
- le LPG est un antigène présent à la surface des formes promastigotes. Il permet la fixation des parasites aux cellules intestinales des phlébotomes. Il varie d'une espèce de leishmanie à l'autre et permet l'existence de « couples » conditionnés entre certaines espèces de phlébotomes et de leishmanies.

II.3 La division cellulaire des leishmanies [30]

C'est principalement par reproduction asexuée que se propagent les leishmanies. Il y a d'abord naissance d'un flagelle fils puis division nucléaire sans disparition préalable de la membrane nucléaire. Les chromosomes non condensés se répartissent dans les noyaux fils par migration le long d'un fuseau mitotique intranucléaire composé de microtubules. Enfin, le kinétoplaste se divise à son tour.

II.4 Taxonomie des leishmanies [35][41]

Le genre comporte de nombreuses espèces morphologiquement très proches mais différenciées par :

- leurs affinités tissulaires ;
- les modalités de leur évolution chez les vecteurs ;
- leur équipement enzymatique : existence de zymodèmes ;
- la nature de leur ADN kinétoplastique : existence de schizodèmes ;
- la nature des gènes codant pour la glycoprotéine gp 63 ;
- leur pathogénécité : formes viscérales, cutanées et cutanéomuqueuses ;
- leur répartition géographique.

En pratique le genre *Leishmania* est divisé en deux sous genres :

- *Leishmania (Leishmania)* : évolution de type suprapylorique, distribué dans l’Ancien et le Nouveau Monde, responsable de formes viscérales et de formes cutanées ;
- *Leishmania (Viannia)* : évolution de type péripylorique, distribué dans le Nouveau Monde, responsable de leishmanioses dermatropes.

Au sein de ces sous-genres ont été individualisés des complexes d’espèces.

II.5 Relation espèce forme clinique [36]

L’inoculation intradermique de promastigotes métacycliques au moment de la piqûre du phlébotome induit, au site de la piqûre, une lésion qui passe généralement inaperçue. Lorsque la multiplication intracellulaire des amastigotes reste localisée aux macrophages et aux cellules dendritiques du site d’inoculation, les réactions cellulaires générées et les diverses cytokines produites entraînent le développement d’une lésion cutanée localisée. Les parasites peuvent également diffuser à d’autres sites cutanés comme dans la leishmaniose cutanée diffuse ou dans la leishmaniose cutanéomuqueuse. Dans d’autres cas, les parasites s’étendent à tous les organes du système des phagocytes mononucléés, provoquant la leishmaniose viscérale. L’expression clinique de la leishmaniose dépend donc de la localisation du parasite aux téguments ou aux organes profonds du sujet. Celle-ci est directement liée au tropisme de l’espèce leishmanienne en cause. Les leishmanies peuvent donc être distinguées en espèces viscérotropes ou dermatropes. Il existe cependant des exceptions indépendamment du statut immunitaire du sujet. Au sein de *L. infantum* il existe une variété de zymodèmes à tropismes différents. Par exemple *L. infantum* Mon-1 est couramment responsable de leishmaniose viscérale dans le bassin méditerranéen, mais ce zymodème peut provoquer des leishmanioses cutanéomuqueuses. D’autres zymodèmes tels que Mon-11, Mon-24, Mon-29, Mon-33 et Mon-48 sont qualifiés de dermatropes car seulement responsables de leishmanioses cutanées localisées chez l’immunocompétent. En revanche en cas d’immunodéficience, en particulier liée au VIH, ces parasites viscéralisent d’emblée sans forme cutanée préalable. Le chien présente une leishmaniose générale qui associe des symptômes cutanés, muqueux et viscéraux.

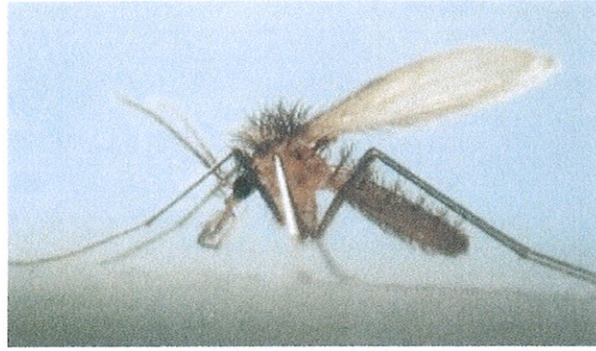


Figure 4 : Le Phlébotome : vecteur des leishmanioses
Photo Desjeux et Dedet
<http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/> [82]



Figure 5 : *P. perniciosus* mâle. Photo Izri [47]



Figure 6 : *P. perniciosus* femelle gorgée. Photo Izri [47]

III Le vecteur : le phlébotome

Les phlébotomes (figure 4) sont des insectes hématophages de petite taille constituant, au sein de la famille des Psychodidés, la sous-famille des Phlebotominés qui comporte environ 800 espèces actuellement décrites. Ce sont Diptères (une paire d'ailes) Nématocères (antennes filiformes)[50][74].

III.1 Classification [50][74].

Deux genres présentent un intérêt médical : *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde et *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde. Pour le genre *Phlebotomus*, les principales espèces vectrices se répartissent en six sous genres : *Phlebotomus*, *Paraphlebotomus*, *Larroussius*, *Symphlebotomus*, *Adlerius* et *Euphlebotomus*. Pour le genre *Lutzomyia* les sous genres les plus importants sont : *Lutzomyia*, *Nyssomyia* et *Psychodopygus*.

Ils sont le vecteur exclusif des leishmanioses. Ils peuvent également transmettre à l'homme des arboviroses (groupe des fièvres à phlébotome) et la bartonellose.

Dans l'Ancien Monde le genre *Sergentomyia* comprend quelques espèces qui peuvent piquer l'homme sans être incriminées dans la transmission de maladie.

III.2 Morphologie [30][55][76]

L'adulte mesure de 2 à 3 mm. Les phlébotomes sont parfois confondus avec des petits moustiques, ils sont à peine visibles à l'œil nu. Ils sont de couleur pâle (jaunâtre, grisâtre, ou brunâtre), fortement velus, d'aspect bossu. Leurs antennes comportent 16 segments velus portant des épines géniculées plus ou moins transparentes. Leurs palpes maxillaires sont formés de 5 segments. Les pièces buccales forment un proboscis assez court. Les yeux sont généralement gros et sombres. Les ailes sont également très velues, de forme lancéolée, et habituellement dressées en V à 45° chez l'insecte au repos. Elles présentent 7 nervures longitudinales et des nervures transverses toujours situées près de la base. Les pattes sont longues et grêles. L'abdomen est formé de 10 segments, dont les trois derniers, modifiés, constituent les organes génitaux. Ceux-ci (coxites et styles) sont très développés chez les mâles (figure 5, 6 et 7).

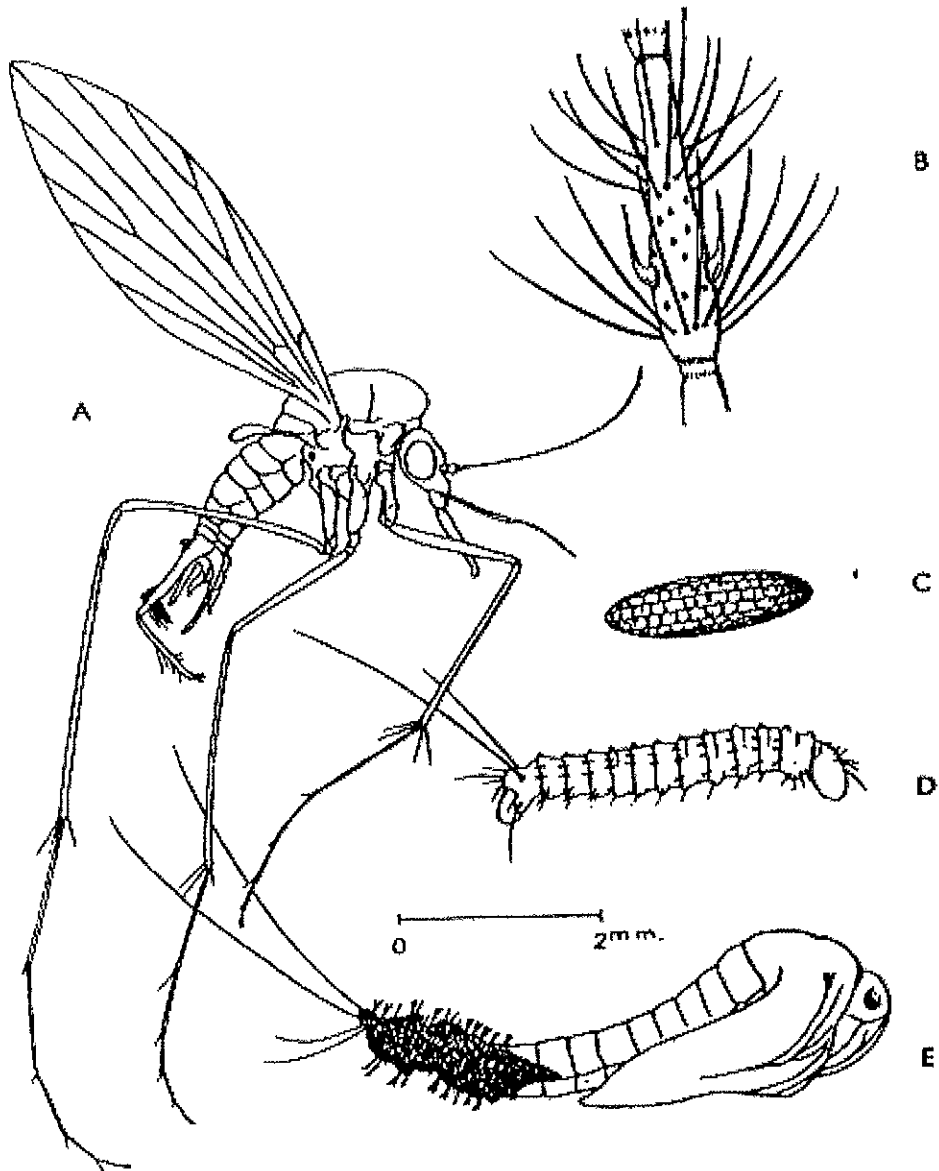


Figure 7 : Morphologie générale schématique des phlébotomes

A : adulte mâle ; B : article antennaire ; C : œuf ; D : larve du deuxième stade ; E : Nymphé
d'après E. Seguy [76]

L'œuf est de forme allongée et légèrement incurvée. Il mesure environ 0,4 mm de long. Il est de couleur blanchâtre puis vire au brun foncé en 5-6 heures. Sa surface est ornée d'un réseau de granulations (figure 7 C).

La larve de phlébotome est de type éruciforme, avec une tête fortement chitinisée et des pièces buccales broyeuses. Il existe 4 stades larvaires. Elle mesure au 4^{ème} stade environ 8 mm. La larve est constituée d'une capsule encéphalique suivie de trois segments thoraciques et de neuf segments abdominaux. Son tégument est orné de petits tubercules portant chacun une soie plus ou moins épineuse. Au 4^{ème} stade le dernier segment est muni 2 paires de soies, fortes, longues et foncées ; les 7 premiers segments portent des fausses pattes locomotrices (figure 7 D).

La nymphe comprend un céphalothorax (tête et trois segments thoraciques) et un abdomen (9 segments). Les deux derniers segments sont habituellement cachés dans la dépouille de la larve. Cette nymphe mesure 3 mm de long (figure 7 E).

III.3 Biologie [30][50][55][73]

Dès leur émergence les phlébotomes cherchent à se nourrir. Alors que l'insecte mâle se contente de sucs de plantes et de miellat de pucerons, la femelle a besoin de sang pour le développement de ses œufs. Elle se nourrit en piquant aussi bien l'homme que les animaux.

La piqûre est telmophage : la femelle puise le sang dans l'hématome obtenu par dilacération de la peau par les mâchoires et les mandibules, et maintenue liquide à l'aide d'une salive anticoagulante. Cette piqûre est douloureuse et s'accompagne de l'inoculation de salive. Cette salive contient des substances douées de propriétés physiopathologiques larges qui interviennent d'une part sur les phénomènes de la coagulation qui accompagnent la piqûre et d'autre part sur l'immunité locale. Elle a globalement un effet vasodilatateur, lutte contre l'agrégation plaquettaire et empêche la formation du caillot. Elle déprime aussi l'immunité locale, par inhibition de la production d'interféron gamma et de dérivés nitrogénés par le macrophage ; elle inhibe la prolifération cellulaire et la présentation des antigènes par les macrophages. Le résultat global est une facilitation de l'infection leishmanienne.

L'intensité des réactions observées (douleur, papule, tache hémorragique) varie en fonction de l'espèce en cause et de la sensibilité individuelle des victimes. Celles-ci peuvent se sensibiliser progressivement et présenter des réactions anaphylactiques plus ou moins violentes. La piqûre peut passer inaperçue en raison de la petite taille de l'insecte ou du sommeil de l'hôte.

Une fois gorgée de sang la femelle prend une brève période de repos sur un support proche avant de rejoindre un abri où elle digère son repas. La digestion s'effectue en plus de 48 heures et permet la maturation de 50 à 200 œufs qui sont pondus à même le sol.

Après la ponte, la femelle cherche un nouvel hôte pour un nouveau repas de sang qui sera suivi d'une nouvelle ponte et ainsi de suite selon un cycle gonotrophique qui se répète tous les 3 à 10 jours. C'est ainsi que la femelle qui vit 1 à 3 mois peut se nourrir sur plusieurs hôtes, s'infecter sur l'un d'eux, permettre le développement d'agents pathogènes et assurer leur diffusion. La durée de vie des adultes varie en fonction de la température et de l'hygrométrie : elle augmente avec une température basse et une hygrométrie élevée. Le premier repas de la femelle est précédé ou suivi d'un accouplement avec le mâle. Cet accouplement intervient dans les 48 heures qui suivent l'émergence des insectes adultes. La femelle fécondée stocke les spermatozoïdes dans 2 spermathèques dont la morphologie est propre à l'espèce et donc essentielle à la diagnose. Les spermatozoïdes sont ensuite restitués progressivement au moment de la ponte ovulaire pour la fécondation des œufs.

Chaque œuf donne une larve en 4 à 20 jours. La larve est terricole, sédentaire et phytophage. Elle va muer trois fois (4 stades larvaires) avant de se transformer en nymphe. La nymphe est fixée au substrat par l'intermédiaire de la dernière exuvie larvaire qui persiste à la partie postérieure de l'abdomen. Sept à dix jours plus tard l'adulte émerge. Depuis l'œuf jusqu'au stade imaginal, le développement dure de 20 à 90 jours en fonction des conditions climatiques en l'absence de phénomène de diapause qui peuvent intervenir en présence de conditions défavorables (hiver).

III.4 Ethno-écologie [31][50][55][56]

La nuit, les phlébotomes deviennent actifs et se mettent à la quête de nourriture et de partenaire. En dehors de ces heures d'activité les phlébotomes se tiennent cachés dans des

crevasses, des murs, des terriers, des trous d'arbres et des abris d'animaux sauvages et domestiques qui sont des endroits calmes, sombres et humides. La proximité d'hôtes vertébrés est nécessaire aux repas sanguins. Dans ces gîtes de repos les femelles de phlébotome pondent les œufs. Les phlébotomes ne s'éloignent pas ou peu de ces gîtes où ils trouvent les meilleures conditions de température, d'humidité et de nourriture nécessaires à leur développement.

Lorsque le gîte est un terrier de rongeur sauvage, il constitue une véritable niche écologique naturelle ou primaire où prolifèrent les phlébotomes. La femelle se nourrit en piquant l'hôte des lieux et y pond ses œufs. Les larves consomment les débris végétaux apportés par le mammifère ou contenus dans les déjections de ce dernier. L'abri de l'hôte sert ainsi de gîte trophique, de gîte de repos et de gîte de ponte. Lorsque la ponte a lieu dans une habitation strictement humaine, les larves ne trouvent plus les conditions nécessaires à leur développement et les phlébotomes ne peuvent pas y proliférer. En revanche, si la ponte a lieu dans un abri d'herbivores domestiques, lapins, moutons, chevaux ou autres, les larves de phlébotomes retrouvent d'aussi bonnes, voire de meilleures conditions de développement que dans la niche écologique primaire. L'abri de l'herbivore domestique devient à son tour un lieu de pullulation : une nouvelle niche écologique. Cette niche secondaire ou niche anthropique, prend le relais de la niche sauvage et permet l'introduction et la prolifération des phlébotomes dans le milieu péri domestique ou domestique. La disparition de l'hôte entraîne l'extinction de la niche et le déplacement de la population d'insectes vers un autre abri vivant.

Les phlébotomes se déplacent en vol court avec arrêts fréquents. Le rayon maximum de déplacement se situe aux alentours de 1 km [30]. Leur vol heurté interrompu par de brèves périodes de repos leur a valu leur nom grec de *sknipes* : ivrognes [55].

Les phlébotomes sont présents dans toutes les régions chaudes du globe. En France ils sont surtout présents dans le sud. Dans les pays tempérés les adultes n'apparaissent que vers le mois de mai, sont actifs pendant les mois chauds et disparaissent à l'automne. L'hibernation se fait au stade d'œuf ou de larve : pause hivernale. Une température optimale voisine de 30°C et un degré d'humidité élevé favorisent la pullulation des phlébotomes ; la pullulation est donc limitée en France à la saison estivale et à une altitude inférieure à 1500 mètres. Les facteurs météorologiques d'une année sur l'autre peuvent favoriser ou limiter leur pullulation.






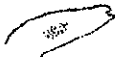




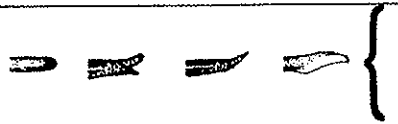
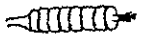


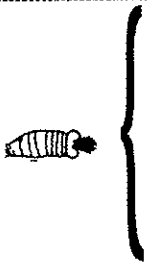
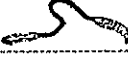


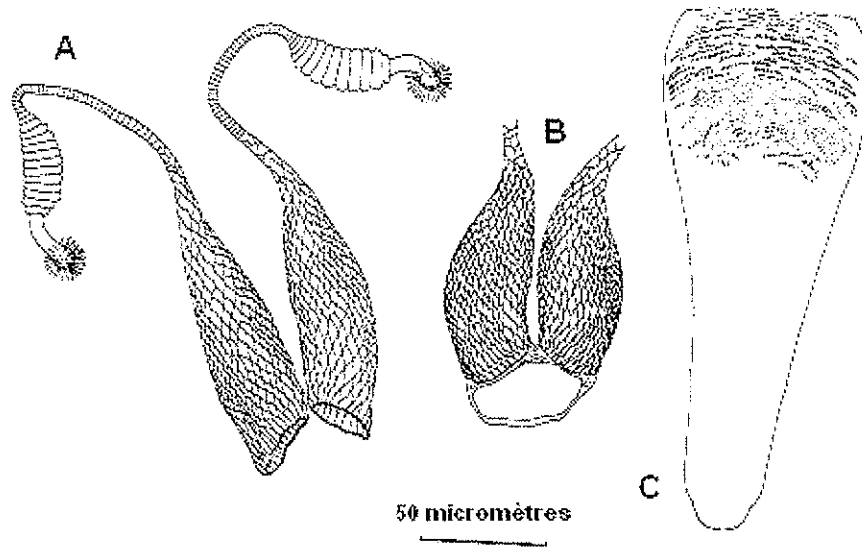
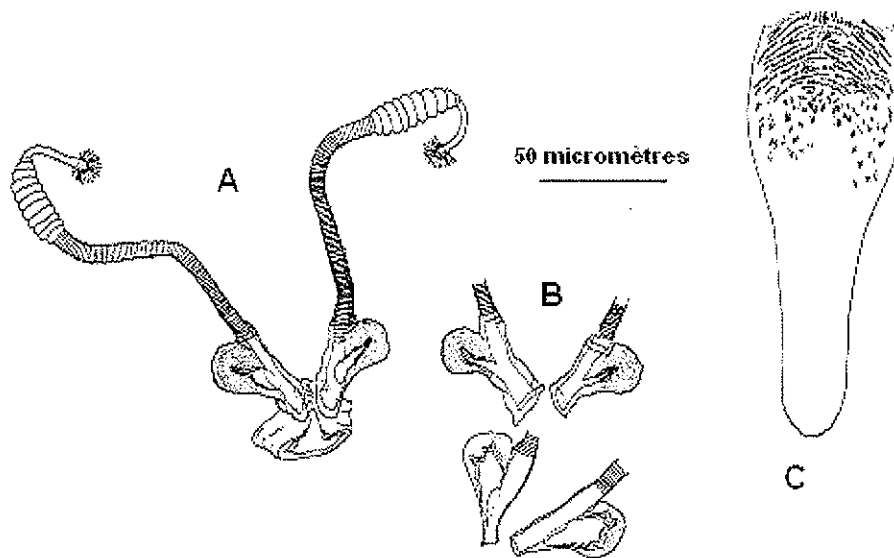
Clé des mâles			
1	Style à 4 épines		2
	Style à 5 épines		3
2	Coxite avec un tubercule basal garni de soies		s/g <i>Paraphlebotomus</i>
	Coxite sans tubercule basal		s/g <i>Anaphlebotomus</i>
3	Coxite avec un tubercule basal		4
	Coxite sans tubercule basal		5
4	Petit tubercule - Style avec 3 courtes épines terminales - Paramère trifurqué		s/g <i>Phlebotomus</i>
	Gros tubercule - Style avec deux longues épines terminales - Paramère simple, en raquette		s/g <i>Synphlebotomus</i>
5	Paramère complexe avec 2 ou 3 lobes		s/g <i>Euphlebotomus</i>
	Édéage portant souvent une longue épine		6
	Paramère simple		
6	Extrémité des valves péniennes avec un tubercule sub-apical		s/g <i>Adlerius</i>
	Extrémité des valves péniennes arrondie, bifide, pointue ou spatulée		s/g <i>Larrousius</i>
			s/g <i>Transphlebotomus</i>
Clé des femelles			
1	Spermathèque annelée		2
	Spermathèque non annelée		3
2	Tête portée sur un long cou		s/g <i>Larrousius</i>
	Tête sessile		s/g <i>Phlebotomus</i>
			s/g <i>Paraphlebotomus</i>
			s/g <i>Synphlebotomus</i>
			s/g <i>Euphlebotomus</i> pro parte
s/g <i>Anaphlebotomus</i> pro parte			
3	Spermathèque fripée, base des conduits renflée et épaissie		s/g <i>Adlerius</i>
	Spermathèque fripée sans dilatation de la base des conduits		s/g <i>Transphlebotomus</i>
	Spermathèque lisse et étroite sur toute sa longueur		s/g <i>Anaphlebotomus</i> pro parte

Figure 8 : Clé simplifiée des principaux sous genres renfermant des espèces vectrices
d'après Léger et Dépaquit [55]



P. ariasi



P. perniciosus

A. Spermathèques ; B. Conduits des spermathèques ; C. Pharynx

Figure 9 : Ultrastructures des phlébotomes utilisées en taxonomie Léger et al. [57]

Les diverses espèces ont des aires de répartition géographique plus ou moins étendues, chaque région a sa faune constituée d'un nombre plus ou moins grand d'espèces. A la répartition géographique des espèces vient se superposer une répartition écologique, chaque type de paysage ayant ses phlébotomes.

III.5 Identification [50][57][62]

L'identification repose sur un examen microscopique après montage minutieux entre lame et lamelle. Les caractères d'identification d'espèces les plus utilisés sont les antennes, le pharynx et le cibarium au niveau de la tête, les ailes et l'implantation de soies au niveau du thorax, l'implantation des soies dorsales au niveau abdominal, les organes génitaux des mâles et les spermathèques des femelles (figure 8). L'étude des isoenzymes ou des séquences peut être utilisée.

Chez la femelle de *P. ariasi* les spermathèques font suite à un réservoir court de 10 à 14 anneaux. Le processus terminal court et épais ne présente pas de rétrécissement au dessous de la tête qui est sphérique et à peine renflée. Le conduit individuel est renflé et présente une structure gaufrée ; la partie étroite du conduit est striée. Il n'y a pas de conduit commun, chaque conduit débouche séparément dans le vagin. La plaque dorsale pharyngienne est armée, sur une surface qui correspond à environ 1/5^{ème} de la longueur totale, de denticules punctiformes disposés de façon irrégulière en avant et de rangées transversales de petites saillies finement denticulées en arrière (figure 9).

Chez la femelle de *P. perniciosus* dans la partie terminale du conduit des spermathèques il y a un réservoir situé en dérivation caractéristique. Ses parois sont épaisses et réfringentes. La lumière est étroite, de forme conique, très pointue s'ouvrant par un orifice circulaire dans la partie subterminale du conduit. Les deux conduits débouchent indépendamment à l'extérieur, mais ils sont réunis par un anneau chitineux bien développé. Le pharynx présente une armature composée en arrière de rangées transversales de peignes et en avant de denticules filiformes, disposés par petits groupes et descendant plus sur les bords qu'au centre (figure 9).

III.6 Espèces fréquemment rencontrées en France [50][56][62]

En France les espèces rencontrées le plus fréquemment sont *P. perniciosus*, *P. ariasi*, *Phlebotomus mascittii* et *Sergentomyia minuta*. *Sergentomyia minuta* est à écarter de l'épidémiologie des leishmanioses en raison d'une forte affinité pour les reptiles.

Phlebotomus perniciosus abonde dans les régions de Marseille et de Nice mais sa répartition géographique couvre presque toute la France. Sous un climat sub-humide à humide, il prolifère dans les abris d'herbivores domestiques. Il est très présent dans le milieu péri-domestique, péri-urbain et se retrouve même en milieu urbain.

Phlebotomus ariasi est connu dans tous les départements du sud de la France. Sa répartition géographique déborde vers le nord de part et d'autre du Massif Central jusque dans la Sarthe et la Touraine. Il prolifère sous un climat humide et s'observe fréquemment dans les abris d'animaux domestiques. Il se retrouve en région rurale, plus à l'intérieur des terres jusqu'à 700-800 mètres.

Phlebotomus mascittii, antropophile, est un vecteur potentiel. Il n'a jamais été réellement prouvé qu'il puisse être vecteur.

IV Réservoirs français de la leishmaniose

Les leishmanioses sévissent dans des foyers endémiques, lorsque coexistent le mammifère réservoir et l'insecte vecteur, nécessaires au développement hétéroxène du protozoaire parasite. Une espèce réservoir est définie comme une espèce permettant la survie, le développement et la transmission d'un agent pathogène. Les mammifères peuvent être réservoirs ou hôtes accidentels pour le parasite. Un vrai réservoir doit pouvoir permettre la survie du parasite jusqu'à la prochaine saison de transmission et être infectant pour le vecteur. Le parasite doit être présent au niveau de lésions chroniques tégumentaires, voire en peau saine ou dans le sang [30].

Le chien est le réservoir le plus important dans le foyer méditerranéen, le foyer chinois et certaines régions d'Amérique du Sud. Dans le Midi de la France un fort pourcentage de

chiens de chasse ou de chiens de ferme est atteint de leishmaniose. Le chien contaminé présente des leishmanies dans sa peau, ses sécrétions nasales et oculaires. Il représente donc une source de contamination pour l'homme, en particulier pour les enfants, par l'intermédiaire des phlébotomes domestiques. De plus, le chien paraît établir la liaison entre les réservoirs de parasites sauvages et l'homme [43].

Les carnivores sauvages, en particulier les canidés, sont également sensibles en France. Le renard jouerait un rôle de réservoir de parasites. Ces carnivores n'hébergeraient que des leishmanies à pouvoir viscérotrope chez l'homme. D'autres mammifères comme le hérisson et les rongeurs sauvages de la famille des gliridés (loirs et lérots) peuvent aussi jouer ce rôle [43].

La présence chez le chat de *L. infantum* dans des foyers de leishmaniose canine a été signalée [54].

Les chiens ou les animaux sauvages hébergent des leishmanies dans le derme : ces parasites peuvent être présents dans la peau même en l'absence de lésions cutanées. Chez l'homme les leishmanies dans le derme ne s'observent que chez le sujet immunodéprimé. Ainsi il n'est que rarement source d'infection pour les phlébotomes. Les chiens, en raison de cette abondance de parasites dans le derme et de la fréquence de leur infection, constituent les réservoirs habituels de la maladie humaine [23].

Dans le cas de *L. infantum* l'être humain joue un rôle épidémiologique nul ou négligeable car il ne contribue pas ou très peu à remettre le parasite en circulation : impasse parasitaire. Les animaux réservoirs vivent à proximité de l'habitat humain. La grande majorité de la population parasitaire est hébergée sous forme amastigote par des chiens, la transmission entre chiens étant assuré sous forme promastigote par les phlébotomes. La transmission du chien vers l'homme, par l'intermédiaire de l'insecte vecteur, est sans doute très fréquente (PCR positive chez plus d'un tiers des résidents en zone endémique) mais n'aboutit que rarement à une forme viscérale symptomatique. La transmission de l'homme vers le chien, par l'intermédiaire des phlébotomes, est considérée comme très rare [22].

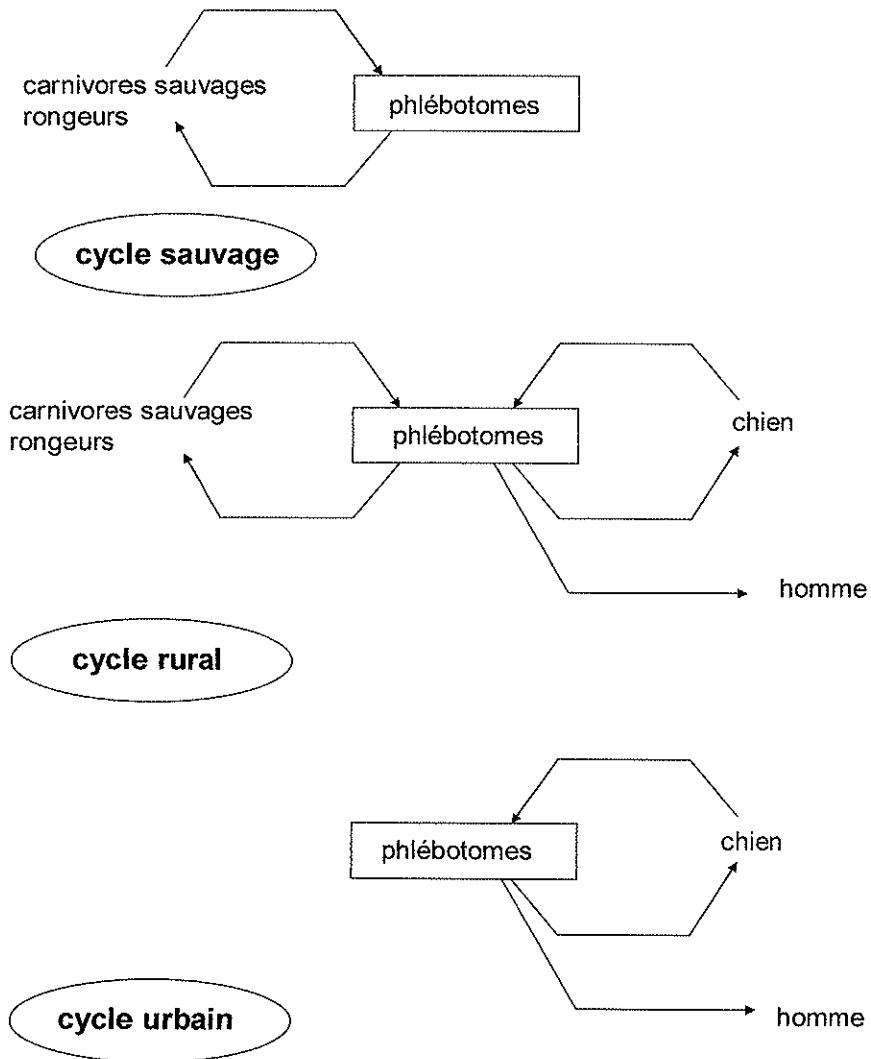


Figure 10 : les 3 types de cycle épidémiologiques
d'après Bussieras et Chermette [23]

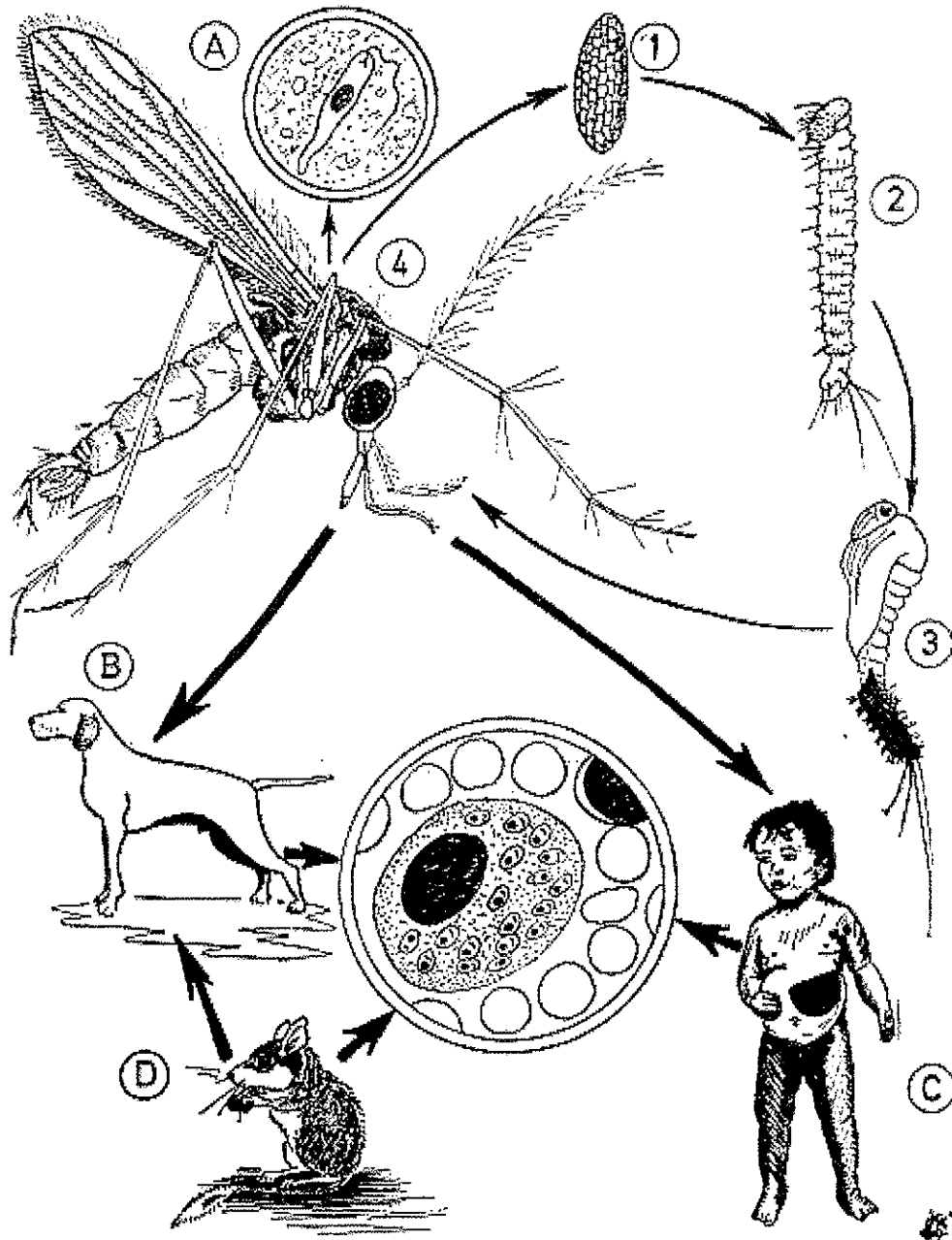


Figure 11 : Cycle de développement des leishmanies d'après Golvan [43]

1. De l'œuf de phlébotome, 2. sort une larve, 3. qui se transforme en nymphe. Celle-ci donne naissance à l'adulte qui s'infeste en piquant un mammifère parasite.
 - A Chez le phlébotome la leishmanie se multiplie sous forme promastigote
 - B. Le chien : réservoir de parasite ; C. L'homme ; D. Rongeur : réservoir.

Le rôle des divers réservoirs de parasite permet de distinguer 3 types de cycles épidémiologiques de *L. infantum* : sauvage (type primitif), rural et urbain (figure 10) [23].

Vingt-huit zymodèmes ont été à ce jour identifiés au sein du complexe *L. infantum*. Sept de ces zymodèmes circulent en France : MON-1, MON 29, MON-33, MON-11, MON-24, MON-34 et MON-108. Seul les zymodèmes MON-1 et MON-24 ont été retrouvés chez le chien [10]. Ceci pose le problème soit d'un autre réservoir, soit de phénomènes de mutations ou d'échanges génétiques chez le vecteur ou chez l'homme [22][30].

V Cycle [3][43][73][76]

Une larve terrestre sort de l'œuf du phlébotome, elle se transforme en nymphe. Celle-ci donne naissance à l'adulte qui s'infeste en piquant un mammifère parasité : chien, homme, rongeur (figure 11).

V.1 Infestation du phlébotome

La femelle phlébotome s'infeste lors d'un repas sanguin sur un hôte contaminé, en ingérant des leishmanies sous forme amastigote (figure 11). Dans l'intestin moyen du phlébotome une enveloppe chitineuse se forme autour du repas sanguin: la membrane péritrophique.

A l'intérieur de la membrane péritrophique les amastigotes se multiplient une à deux fois, puis en 24 à 48 heures, se transforment en promastigotes, qui à leur tour se multiplient par division binaire. La forme promastigote est un parasite extracellulaire qui prolifère et se différencie dans l'intestin du phlébotome. Au bout de 3 à 4 jours, la membrane péritrophique se déchire et laisse échapper les promastigotes qui gagnent l'intestin. Il se produit une multiplication active avec des modifications morphologiques et biologiques aboutissant à la différenciation de promastigotes métacycliques infestant pour le vertébré. Ces promastigotes métacycliques vont migrer vers la partie antérieure du tube digestif pour gagner l'œsophage et le pharynx. Les leishmanies atteignent les pièces buccales de l'insecte. Elles sont prêtes à être transmises lors de la piqûre suivante au mammifère ; elles sont libérées et déposées passivement au niveau de la plaie de piqûre.

V.2 Contamination d'un hôte sain

Les promastigotes métacycliques sont transmis par le phlébotome infecté à un hôte sain (figure 11). Ces promastigotes pénètrent dans les macrophages par phagocytose et évoluent en amastigotes. La forme amastigote est intracellulaire, elle est adaptée à la vie dans les lysosomes de macrophages des vertébrés. L'interaction primaire des leishmanies avec les macrophages repose sur la reconnaissance par divers récepteurs présents sur la membrane des macrophages et sur des molécules de liaison présentes sur la face externe du parasite. Les récepteurs pouvant intervenir dans l'adhésion sont variés (récepteurs de la fibronectine, de l'intégrine, du CR1 et du CR3). Parmi les ligands le lipophospho-glycane (LPG) est la molécule clé de la virulence des leishmanies mais d'autres molécules interviennent (gp 63, fibronectine, composants C3b et C3bi du complément). A l'intérieur du macrophage, les amastigotes sont localisés dans une vacuole parasitophore de pH très acide dans laquelle ils survivent à la digestion par les enzymes lysosomales. Le parasitisme même entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogenés, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des leishmanies à la digestion cellulaire.

V.3 Réaction chez l'hôte nouvellement contaminé

L'inoculation intradermique de promastigotes métacycliques, formes virulentes des leishmanies, induit au site même de cette piqûre une lésion qui passe généralement inaperçue chez l'homme. Lorsque la multiplication intracellulaire des amastigotes reste localisée aux macrophages et aux cellules dendritiques du site d'inoculation, les réactions cellulaires générées et les diverses cytokines produites entraînent le développement d'une lésion cutanée localisée : leishmaniose cutanée localisée. Les parasites peuvent également être transportés aux ganglions lymphatiques et diffuser à d'autres sites cutanés (leishmaniose cutanée diffuse), ou aux muqueuses de la face (leishmaniose cutanéomuqueuse). Dans d'autres cas, les parasites s'étendent à tous les organes du système des phagocytes mononucléés (leishmaniose viscérale). L'expression clinique des leishmanioses dépend donc de la localisation du parasite aux téguments ou aux organes profonds du sujet. Celle-ci est directement liée au tropisme de l'espèce leishmanienne en cause.

Les patients co-infectés VIH-leishmaniose vont présenter à la fois des lésions cutanées et viscérales.

Pour le chien, après piqûre par un phlébotome infecté, les promastigotes inoculés vont évoluer en amastigotes qui vont être phagocytés par les macrophages du derme. Ces amastigotes vont gagner la circulation sanguine pour être disséminés vers différents organes. Ainsi le chien présente une leishmaniose généralisée avec atteinte cutanée et viscérale.

Pour les espèces de l'Ancien Monde il existe une spécificité zoologique relativement étroite bien que non absolue, au niveau du couple leishmanie-phlébotome. Chaque espèce possède un spectre d'hôtes relativement étroit.

VI Les différents facteurs influençant la transmission de la leishmaniose

VI.1 Rôle du vecteur [34]

La présence du phlébotome dans un territoire géographique dépend des facteurs climatiques généraux, en particulier la température et la pluviosité.

VI.2 Rôle du réservoir [13]

Le mode de vie des chiens joue un rôle important dans le développement de la maladie. La maladie est rare chez les chiens d'appartement, et l'on constate que l'urbanisation d'un secteur entraîne la disparition totale de la leishmaniose. Au contraire le développement des villas de la périphérie des villes du Midi de la France, avec plantations, arrosages, chiens de garde, constitue un élément très favorable au développement de la maladie.

La maladie est plus sévère chez les jeunes chiens, mais les infections semblent plus fréquentes chez les animaux plus âgés.

VI.3 Rôle de l'homme [34][50]

Par ses activités, l'homme intervient directement sur le milieu. Il peut modifier l'environnement et bouleverser les conditions naturelles de prolifération des espèces de phlébotomes.

Par exemple, l'homme introduit des animaux domestiques pour lesquels il construit des abris. Par ses ordures ménagères et ses produits de culture, il attire de nouveaux rongeurs qui créent leurs propres terriers. C'est autant de nouvelles niches écologiques qui sont offertes aux phlébotomes dont la prolifération est accentuée.

VI.4 Ecologie des paysages leishmaniens [34]

Les espèces de leishmanies dont les réservoirs sont humains ou canins vivent en étroite association avec l'homme. Leur mode de transmission est péri-domestique, voire domestique suivant le comportement du vecteur. Les cycles se localisent en zone rurale habitée, voire parfois en milieu urbain.

VI.5 Influence de la température [70]

Le parasitisme des leishmanies chez le phlébotome est lié à la température. Des températures inférieures à 5°C ou supérieures à 30°C sont létales pour l'hôte ou le parasite. A 5°C les phlébotomes sont inertes. Cependant ils peuvent demeurer en vie quelques jours, mais il n'y a pas de digestion sanguine. A 10°C la digestion du sang s'amorce. A 30°C les phlébotomes meurent en quelques jours (infection bactérienne ou fongique).

Une augmentation de la température :

- majore la fréquence globale des phlébotomes infestés ;
- accélère la multiplication des promastigotes dans l'intestin moyen ;
- détermine leur passage dans le segment thoracique (à partir de 15°C)
- favorise l'amarrage des flagellés à la paroi des cellules intestinales rétrospinctériennes du phlébotome (à partir de 20°C).

L'optimum thermique de *L. infantum* se situe aux environs de 25°C en climat humide et perhumide.

VI.6 Pouvoir infestant [71]

Le pouvoir infestant des leishmanies canines évolue avec l'état clinique. Il est presque nul pour les formes asymptomatiques et paucisymptomatiques. Par contre, dès l'apparition des signes cutanés et avant toute atteinte de l'état général, le chien infeste massivement le vecteur.

Les chiens leishmaniens en phase infra-clinique ne sont que très faiblement contagieux alors qu'en période d'état ils infestent le vecteur dans des proportions de 70 à 80 %. Depuis le début de l'évolution jusqu'à la période d'état l'infestation du vecteur par l'animal atteint augmente progressivement.

VI.7 Facteurs de risques [23][61]

Plusieurs facteurs de risque interviendraient dans le développement de la maladie chez un homme contaminé, après piqûre de phlébotome, de façon isolée ou concomitante : prédisposition génétique, immunodépression acquise ou iatrogène, quantité de parasites inoculée, virulence de la souche.

L'immunodépression d'origine thérapeutique (corticothérapie, irradiation) ou pathologique (SIDA) entraîne une nette augmentation de cas chez les adultes.

VI.8 Modes de transmission des leishmanioses [22]

La transmission non vectorielle de leishmanies est rare : transfusion, accident de laboratoire, partage de seringue chez les toxicomanes, transplantation d'organe.

VII La leishmaniose viscérale en France

Ce paragraphe a été rédigé à partir des travaux : [28][30][61][74][80].

En France, quelques dizaines d'individus par an développent une leishmaniose viscérale autochtone contractée dans le sud du pays, liée à *L. infantum*.

C'est une zoonose dont le principal réservoir est le chien. Les cas d'infestation humaine sont rares et se rencontrent dans les foyers canins. Les principaux vecteurs de l'affection en France sont *P. aiasi* et *P. perniciosus*.

On note une augmentation du nombre de cas ces dernières années, liée au développement du SIDA. Actuellement on estime, dans le sud de l'Europe, que 25 à 70 % des cas de leishmaniose viscérale de l'adulte sont liés à la présence du SIDA et que 1,5 à 9 % des cas de SIDA déclarés présentent une leishmaniose viscérale symptomatique nouvellement acquise ou réactivée. Dans la moitié des cas de l'adulte, on retrouve une immunodépression permanente (co-infection avec le VIH ou thérapeutique immunosuppressive).

VII.1 Mode d'infection

La leishmaniose viscérale résulte d'une atteinte systémique généralisée de la lignée des phagocytes mononucléés par les leishmanies. C'est une réticuloendothéliose avec présence de leishmanies dans les ganglions, la moelle osseuse, la rate, le foie et la paroi intestinale : il y a envahissement par les parasites des cellules réticulaires fixes, des macrophages libres et des cellules endothéliales des vaisseaux de la pulpe rouge de la rate. Par endroits, les corpuscules de Malpighi sont infiltrés de parasites.

VII.2. Symptomatologie

VII.2.1 Incubation

La durée d'incubation est difficile à chiffrer : en moyenne elle dure de trois à six mois. Elle semble un peu plus courte chez les enfants. Le début de la maladie est insidieux, avec des troubles du caractère, une pâleur, un amaigrissement et une fièvre intermittente.

VII.2.2 Chancre d'inoculation

Il est situé au point d'inoculation. Il est rarement retrouvé : il passe inaperçu car il est transitoire et spontanément résolutif. Il se présente sous la forme d'une papule indolore reposant sur une base indurée et devenant croûteuse.

VII.2.3 Phase d'invasion

L'invasion peut être brutale ou progressive. Quand elle est brutale elle est associée à un grand accès fébrile pseudopalustre intermittent qui contraste avec un état général et un appétit bien conservé du moins au début. Quand elle est progressive elle peut être le fait de formes moins graves avec parfois une amélioration transitoire. Des formes mineures avec une évolution favorable sont également possibles.

VII.2.4 Phase d'état

La phase d'état semble d'autant plus précoce que la phase d'invasion aura été marquée et brutale. Néanmoins, une évolution suraiguë en un seul tenant est rare. La triade clinique fièvre, anémie et splénomégalie est quasi constante.

A ce tableau peuvent s'ajouter d'autres signes fonctionnels : asthénie, anorexie, amaigrissement.

Une adénopathie est fréquente.

Une toux sèche peut être retrouvée au début de la phase d'état. Une toux irritative fréquente traduit l'atteinte du système respiratoire. Il peut également se produire une atteinte pulmonaire.

Des douleurs abdominales peuvent correspondre à la gêne engendrée par la splénomégalie ; mais elles peuvent également résulter d'une atteinte de la muqueuse intestinale, elles sont dans ce cas associées à une diarrhée.

Des épisodes hémorragiques sont parfois précoces tels que des épistaxis.

Chez la femme, une aménorrhée et des métrorragies sont possibles.

L'hépatomégalie est parfois associée à un ictère : signe de mauvais pronostic ; la cirrhose serait la conséquence d'une évolution prolongée.

Au niveau de la peau et des phanères, l'anémie donne un teint pâle et terreux éventuellement modifié par un ictère, les cheveux sont secs et cassants.

La muqueuse digestive est parfois le siège d'ulcérations. Une gingivite, une stomatite peuvent être retrouvées ; elles pourraient être la conséquence de la neutropénie. Les lésions intestinales sont responsables de diarrhées.

L'ascite est un signe tardif, également de mauvais pronostic.

Le rein à une fonction normale malgré une protéinurie. Néanmoins l'atteinte rénale est confirmée par la présence de dépôts de complexes immuns dans les glomérules et par des

foyers d'inflammations interstitielles. Le syndrome néphrotique, d'apparition tardive est également une complication.

VII.2.5 Signes biologiques [30][49][61]

Les manifestations biologiques de la leishmaniose viscérale sont :

- des modifications hématologiques : pancytopénie. L'anémie le plus souvent normochrome et normocytaire (conséquence de l'hypersplénisme) s'aggrave progressivement pour atteindre des taux d'hémoglobine très bas (4 g/L). La leucopénie, très fréquente, se situe entre 1000 et 3000 leucocytes par μL . La thrombopénie, plus tardive, peut atteindre des chiffres très bas, inférieurs à 50 000 par μL ; et entraîner, associée à un déficit des facteurs de coagulation hépatiques, des manifestations hémorragiques graves et une aggravation de l'anémie.
- un syndrome inflammatoire : il est marqué par une forte augmentation de la vitesse de sédimentation et une augmentation de la protéine C-réactive.
- des perturbations du protéinogramme : une hypergammaglobulinémie polyclonale, portant principalement sur les Ig G et plus rarement sur les Ig M.

VII.2.6 Complications

Les complications les plus fréquentes sont un syndrome hémorragique (évolution de la thrombopénie), une cirrhose et des surinfections (infections ubiquitaires : oreille moyenne, intestinale, pulmonaire, cutanée, septicémie).

VII.2.7 Evolution

Sans traitement les accès fébriles se succèdent pendant plusieurs mois, l'anémie se majore. Les manifestations de la phase d'état s'accroissent. La mort survient, après un déclin de l'état général, par cachexie en quelques mois à quelques années. Sous traitement spécifique, les signes cliniques diminuent rapidement alors que les normes biologiques se restaurent. Cependant des rechutes ou des syndromes chroniques diffus sont de plus en plus rapportés au cours des leishmanioses.

Ces échecs peuvent être attribués soit à l'émergence, en nombre croissant de souches résistantes, soit à des caractères propres à l'hôte, ces causes pouvant s'intriquer [30].

VII.3 Leishmaniose de l'enfant [30]

La courbe de prévalence en fonction de l'âge situe la majorité des cas entre 2 et 3 ans, mais aucune tranche d'âge n'est exclue. Le début est le plus souvent insidieux, rarement brutal. Une fièvre, une asthénie et une anorexie s'installent progressivement chez un enfant triste qui ne joue plus et qui dort mal. La fièvre est constante mais capricieuse, anarchique, plusieurs pics brefs surviennent dans le nycthémère : ils sont désordonnés en durée et en intensité.

A la phase d'état, l'enfant est maigre, pâle, fiévreux, il présente souvent des douleurs digestives accompagnées de diarrhées. Une splénomégalie commence à déformer l'abdomen. A l'examen, la pâleur est intense, traduction d'une anémie sévère. Il existe une splénomégalie, associée à une hépatomégalie. Des symptômes pulmonaires de toux sèche persistante et un syndrome hémorragique sont plus fréquents que chez l'adulte.

VIII Les leishmanioses cutanées en France

Ce paragraphe a été rédigé à partir des travaux : [30][31][36][49][74].

Les leishmanioses cutanées observées en France sont liées à *L. infantum* ; elles peuvent être localisées, diffuses, ou cutanéomuqueuses.

VIII.1 Mode d'infection

Les leishmanioses cutanées sont consécutives à l'inoculation des formes infestantes du parasite par le phlébotome vecteur. Elles résultent de leur développement dans les cellules histiocytaires mononucléées de la peau ou des muqueuses. Le parasite reste localisé au revêtement cutané ou muqueux. En général, cellules infectées et parasites demeurent au site d'inoculation et donnent lieu à une lésion circonscrite de leishmaniose cutanée localisée. Ils diffusent plus rarement par voie lymphatique ou sanguine vers d'autres territoires cutanés (leishmaniose cutanée diffuse) ou vers les muqueuses faciales (leishmaniose cutanéomuqueuse).

muqueuse). Cette variabilité dans les formes cliniques est liée à la fois à l'espèce leishmanienne en cause et au type de réponse immunitaire de l'hôte.

VIII.2 La leishmaniose cutanée localisée

La leishmaniose cutanée localisée correspond à la forme bénigne de l'affection, car ses lésions, en général limitées et localisées seulement à la peau, évoluent vers la guérison spontanée.

VIII.2.1 Incubation

Le délai qui sépare la consultation médicale de la piqûre par le phlébotome est variable avec une moyenne de 3 à 6 mois. Ainsi, en France, le diagnostic est souvent fait en automne ou en hiver, à distance de la contamination qui a lieu en été.

VIII.2.2 Invasion

Le nombre des lésions est variable et dépend du nombre de piqûres infectantes. Souvent uniques, elles peuvent parfois être multiples. Les lésions siègent le plus volontiers aux parties du corps habituellement découvertes : principalement visage, mains et avant-bras, membres inférieurs.

La lésion cutanée débute par une petite papule inflammatoire, à peine surélevée, ou franchement vésiculeuse, recouverte de fines squames blanchâtres. Elle augmente régulièrement de taille, pour atteindre en quelques semaines les dimensions de la lésion définitive.

VIII.2.3 Phase d'état

Les lésions sont habituellement de petite taille (10 à 20 mm) et non ulcérées. Lorsqu'elles s'ulcèrent elles se recouvrent d'une squame croûte discrète. Elles sont constituées à un degré variable d'une composante papuleuse, érythémateuse, croûteuse ou suintante. En fonction de la prédominance de l'une ou l'autre de ces composantes élémentaires, 4 formes principales sont décrites :

- la forme papuleuse se caractérise par une plaque érythémateuse ou d'aspect lupoïde à la pression, non ulcérée, peu infiltrée, ferme à la palpation, de forme volontiers arrondie ou ovale ;
- la forme ulcérée, correspond à la forme classique, c'est une papule avec ulcération centrale ;
- la forme érythématosquameuse constituée d'une lésion plane, érythémateuse, discrètement squamo-croûteuse et infiltrée, suintante, ou sèche, sans bordure inflammatoire nette, ni ulcération ;
- la forme érythémateuse infiltrée : l'infiltration cutanée prédomine.

VIII.2.4 Evolution

La lésion leishmanienne évolue de façon torpide, durant plusieurs mois, voire une ou plusieurs années. Une surinfection bactérienne secondaire est possible. La lésion finit cependant par guérir spontanément, en laissant une cicatrice indélébile, rosée ou blanchâtre en peau claire, hyperpigmentée sur peau noire. La guérison clinique ne correspond pas toujours à une disparition totale des parasites.

VIII.3 La leishmaniose cutanée diffuse [30]

La leishmaniose cutanée diffuse correspond au pôle grave des leishmanioses tégumentaires : ses lésions ont tendance à la dissémination sur l'ensemble du corps, avec un caractère récidivant marqué et d'aggravation progressive. L'histopathologie est caractérisée par un infiltrat dermo-épidermique homogène, composé presque exclusivement d'histiocytes vacuolisés, renfermant de très nombreux parasites, et dépourvu de lymphocytes. Il peut y avoir une atteinte des muqueuses nasales et buccales, du larynx ou une perforation du palais.

VIII.4 Signes biologiques [49]

Dans le cas des leishmanioses cutanées, il n'y a pas de perturbations biologiques importantes. La vitesse de sédimentation reste normale, la protéine C réactive n'est pas augmentée et il n'y a pas d'hypergammaglobulinémie. La formule sanguine n'est perturbée qu'en cas de surinfection bactérienne, on observe alors une élévation modérée des leucocytes polynucléaires neutrophiles.

IX Diagnostic des leishmanioses humaines

Ce paragraphe est rédigé à partir des articles [28][30][49][80].

Pour les leishmanioses cutanées le diagnostic est orienté par les lésions cutanées qui sont, le plus souvent, assez caractéristiques et qui siègent en zone découverte. Pour la leishmaniose viscérale, le tableau clinique complet est évocateur mais ce n'est pas toujours le cas, notamment chez l'adulte. L'origine géographique du patient ou la notion de séjour en zone d'endémie sont importants tout comme les notions éventuelles d'immunodépression, de co-infection par le VIH ou de toxicomanie.

IX.1 Diagnostic parasitologique

Les techniques parasitologiques, examen direct et culture, restent les techniques de choix dans le diagnostic biologique des leishmanioses aussi bien viscérales que cutanées.

IX.1.1 Prélèvements

Des prélèvements de peau peuvent être effectués au cours de leishmanioses cutanées : prélèvement sur les berges d'une lésion ulcérée (frottis), ou biopsie, ou ponction aspiration en zone inflammatoire (frottis et culture).

Les prélèvements de moelle osseuse sont utilisés pour le diagnostic des leishmanioses viscérales.

Le prélèvement de sang périphérique peut permettre le diagnostic avec plus de chance de visualiser des parasites si le malade est particulièrement immunodéprimé. Ce sang périphérique peut également être utilisé pour la mise en culture sur milieu spécifique.

La ponction ganglionnaire peut être utilisée si des adénopathies sont accessibles.

IX.1.2 Examen direct

La coloration habituellement utilisée est le May-Grünwald-Giemsa ou le Giemsa seul après fixation par le méthanol. La recherche est effectuée au microscope à fort grossissement avec un objectif à immersion. Les parasites apparaissent sous leur forme amastigote, isolés ou en amas dans le cytoplasme des macrophages. Les leishmanies sont recherchées sur des frottis

après ponction de la pulpe cellulaire de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions ou du liquide d'ascite pour les leishmanioses viscérales ou par apposition sur lame de la biopsie cutanée. Cet examen donne des arguments diagnostiques positifs rapides, mais sa sensibilité n'est pas absolue et ne permet pas une caractérisation du parasite au niveau spécifique.

IX.1.3 Culture parasitaire

La culture est un complément indispensable permettant de rendre plus sensible le diagnostic parasitologique, d'identifier précisément le parasite et d'évaluer éventuellement la sensibilité de la souche isolée aux médicaments disponibles.

Plusieurs milieux de culture peuvent être utilisés :

- Milieu NNN (Novy, Mac Neal et Nicolle) : c'est la méthode classique de culture des leishmanies. Elle sert notamment à l'isolement des souches de leishmanies à partir des produits pathologiques. C'est un milieu simple à préparer, peu coûteux et ne nécessitant que du matériel simple.
- Milieu extrait de bœuf – féculé de pomme de terre : peut être utilisé pour la culture des promastigotes.
- Milieu RPMI (Rosewald Park Memorial Institute) 1640 : il permet de cultiver des promastigotes pour obtenir de grandes quantités de matériel parasitaire.
- Milieu de culture cellulaire : les macrophages, cultivés en lignée continue et incubés à 37°C dans une étuve à gaz contenant 5 % de CO₂, permettent le développement intracellulaire des leishmanies sous la forme amastigote [74].

IX.1.4 Inoculation à l'animal

L'animal de choix est le hamster doré syrien. L'inoculation consiste à injecter 0,5 à 1 mL du broyat de la biopsie ou du produit de la ponction-biopsie dans un coussinet plantaire ou le museau de l'animal, voire en intrapéritonéale. L'animal développe une forme localisée ou généralisée de la maladie en quelques semaines à quelques mois. L'inoculation à l'animal est sensible et, contrairement aux cultures sur milieux spécialisés qui sont trop souvent contaminées, elle permet sans risque d'isoler la souche de leishmanies. Cette technique n'est réalisée que par des laboratoires spécialisés qui bénéficient d'une animalerie.

IX.2 Diagnostic sérologique

La recherche d'anticorps spécifiques reste le moyen diagnostique le plus utilisé dans la leishmaniose viscérale. L'immunité humorale est fortement activée et son exploration se justifie parfaitement chez le sujet immunocompétent. Elle se justifie beaucoup moins chez le sujet immunodéprimé ayant moins de 200 CD4/ μ L chez qui les tests sérologiques sont régulièrement décevants. De nombreuses techniques peuvent être utilisées. Elles font appel à des antigènes constitués de parasites entiers ou d'extraits de parasites. Leurs sensibilité et spécificité sont variables.

La présence de leishmanies dans les tissus cutanés n'entraîne pas la formation d'anticorps spécifiques décelables par les examens sérologiques habituels ; l'hémagglutination indirecte, l'IFI ou l'ELISA ne sont d'aucun secours. Seul le Western blot permet de déceler des bandes spécifiques.

IX.2.1 Réactions d'agglutination

L'hémagglutination indirecte est une technique basée sur l'utilisation d'érythrocytes sensibilisés par un antigène leishmanien soluble. La formation d'un anneau ou d'un voile après contact avec des immunoglobulines G ou M spécifique signe la positivité. La réaction négative conduit à la sédimentation des globules rouges au fond de la cupule.

L'agglutination directe est basée sur l'agglutination d'antigène sous forme promastigote en présence d'anticorps sériques. Elle nécessite un antigène particulière pouvant prendre deux formes différenciables visuellement selon qu'il est en suspension ou agglutiné.

Le test au latex (agglutination passive) est une technique semblable à l'hémagglutination où les érythrocytes sont remplacés par des billes de latex sensibilisées avec un antigène soluble de *L. infantum*. C'est un test simple de bonne spécificité et sensibilité.

IX.2.2 Immunofluorescence indirecte IFI

Des dilutions de sérums sont mises en contact avec des promastigotes dans les spots d'une lame porte-objet. La réaction antigène-anticorps est mise en évidence par l'addition d'antiglobulines conjuguées à une substance fluorescente et une contre-coloration au bleu d'Evans. La lecture nécessite un microscope à fluorescence et pose parfois des difficultés d'interprétation pour les sérums pauvres en anticorps spécifiques.

C'est une méthode très sensible et spécifique. Elle permet le suivi de la maladie mais doit toujours être réalisée dans le même laboratoire à cause du manque de reproductibilité d'un laboratoire à l'autre.

IX.2.3 Immunoempreinte ou Western Blot

L'immunoempreinte est la technique de choix en matière de sensibilité et de spécificité. Cette technique permet la mise en évidence d'anticorps spécifiques d'antigènes de *L. infantum*. Les différents stades de cette technique sont l'électrophorèse des protéines antigéniques de formes promastigotes de *L. infantum*, transfert du profil obtenu sur nitrocellulose, mise en contact de la membrane à tester, élimination des anticorps non spécifiques par lavage et marquage du complexe antigène-anticorps avec des anticorps antiglobulines marqués avec un chromogène. Le stade final consiste en une comparaison entre la bandelette test et un témoin. L'association de plusieurs bandes, deux à cinq, signe le diagnostic de la leishmaniose. Cette technique est difficile à mettre en place et présente un coût élevé. Elle s'utilise pour les leishmanioses viscérales ou cutanées.

IX.2.4 L'ELISA

Dans cette méthode de diagnostic immuno-enzymatique, le fluorochrome de l'IFI est remplacé par une enzyme qui peut agir sur un substrat que l'on rajoute en cours de réaction pour produire une réaction colorée dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'anticorps. La coloration peut être appréciée à l'œil nu ou quantifiée au spectrophotomètre par mesure de l'absorbance. La lecture à l'œil nu, la possibilité de n'utiliser qu'une seule dilution et la sensibilité sont des avantages sur l'IFI. Par contre la spécificité est inférieure à celle de l'IFI.

IX.2.5 Electrosynérèse

C'est une technique d'immunoprécipitation couplée à une électrophorèse où 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. On observe en cas de positivité une continuité des arcs. Le résultat est donné en nombres d'arcs en continuité avec celui du témoin. L'électrosynérèse est plus sensible en début de maladie, mais, moins en fin que l'IFI. La concentration d'anticorps précipitants diminue avec la thérapeutique, cette technique permet donc de suivre l'efficacité du traitement.

IX.3 Diagnostic moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire sont basées sur la détection, éventuellement l'amplification et l'analyse, des acides nucléiques dans divers prélèvements. Le diagnostic moléculaire des leishmanioses vient compléter les approches parasitologiques et sérologiques dans le cadre du diagnostic initial de la maladie.

Le diagnostic moléculaire des leishmanioses peut être appliqué à tout type d'échantillon biologique selon les formes cliniques : ponction ou biopsie de moelle osseuse, de rate, de ganglion, de peau ou de sang.

Le diagnostic moléculaire est très sensible. En effet, l'amplification de fractions spécifiques de l'ADN permet le diagnostic même dans les prélèvements les plus pauvres. Le diagnostic moléculaire est obtenu même avec des populations de leishmanies qui ne se développent pas ou mal en milieu de culture. Le séquençage de l'ADN permet de distinguer les populations sensibles des populations résistantes au traitement, ce qui contribue à une meilleure prise en charge thérapeutique et un meilleur suivi des patients. Le diagnostic moléculaire reste encore cher, il nécessite un matériel coûteux et une formation spécialisée des personnels.

La PCR (polymerase chain reaction) : réaction d'amplification génomique faisant appel à des oligonucléotides de synthèse utilisés comme « primers », permet de détecter dans le sérum une quantité d'ADN équivalent à un promastigote de *L. infantum*.

X. Immunodépression [30][31][36]

Les caractéristiques classiques des leishmanioses ont été profondément modifiées depuis l'apparition de nouvelles causes d'immunodépression et en particulier d'immunodépression par le VIH.

La pathogénicité des leishmanies réside dans sa capacité de survie à l'intérieur des macrophages non activés, et leur diffusion dans les éléments du système réticulo-histiocytaire. Tout défaut d'activation des macrophages entraîne l'installation des parasites et le développement de l'infection. L'immunodépression influence donc l'évolution de la maladie en provoquant soit le déclenchement d'une infection leishmanienne inapparente, soit l'aggravation d'une forme évolutive.

Dans le sud de la France sur la période 1990-1998 il y a eu 286 cas de co-infection VIH leishmaniose viscérale. Dans les cas d'immunodéficience, en particulier liée à l'infection par le VIH, les zymodèmes de *L. infantum* viscéralisent d'emblée sans forme cutanée préalable. En Europe les patients co-infectés sont en général jeunes (86 % ont de 20 à 40 ans) et appartiennent au groupe à risque des drogués intra veineux. La transmission interhumaine de *L. infantum* se fait par l'intermédiaire de seringues. Au cours d'une co-infection VIH-leishmaniose, les signes cliniques sont : fièvre, splénomégalie, hépatomégalie et adénopathies qui sont fréquemment rencontrés dans les leishmanioses viscérales. Mais viennent s'ajouter d'autres signes cutanés, pulmonaires, ou digestifs qui sont inhabituels au cours de leishmaniose viscérale classique. Parmi les localisations inhabituelles figurent : poumon, plèvre, œsophage, estomac, duodénum, jéjunum, colon, rectum et peau saine.

Des cas de leishmaniose viscérale chez les sujets ayant reçu une transplantation d'organe ont été décrits dans les zones endémiques. Quatre cas ont été détectés ces dernières années au CHU de Montpellier : un après greffe de rein, deux après greffe de foie et un après greffe de cœur.

L'extension du SIDA vers des zones rurales où la leishmaniose viscérale est endémique, et celle de la leishmaniose viscérale à la périphérie des villes, amènent de plus en plus régulièrement à un chevauchement des aires d'extension des deux affections, aggravant les risques de co-infection.

XI. La leishmaniose générale du chien

Elle se traduit par des troubles généraux accompagnés de symptômes cutanéomuqueux. La leishmaniose canine est une importante zoonose parasitaire transmissible aux hommes. En France, comme sur tout le pourtour méditerranéen, l'espèce en cause est *L. infantum*. C'est une maladie enzootique près des côtes méditerranéennes (y compris la Corse), ainsi qu'en Provence et dans les Cévennes. Elle se retrouve aussi bien en milieu rural (Cévennes) que dans des zones urbanisées (banlieues de Montpellier, de Marseille, de Toulon ou de Nice). Dans le reste du pays elle est sporadique ; les cas autochtones sont rares, les chiens atteints ont souvent voyagé en zone d'endémie [23][38].

Il existe dans notre pays une recrudescence nette de l'enzootie canine liée d'une part à l'augmentation considérable d'animaux de compagnie, et d'autre part au développement de l'habitat suburbain, les espaces verts favorisant la multiplication des gîtes de phlébotomes dans les zones à risques [74].

XI.1 Mode d'infection [23][38][53]

L'infection se fait par transmission indirecte par piqûre de phlébotomes. Le parasite est injecté dans la peau du chien lorsque le phlébotome femelle se nourrit de sang. Après inoculation la forme promastigote perd son flagelle et se transforme en forme amastigote qui est phagocytée par les macrophages du derme. Les cellules infectées gagnent par voie sanguine le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, les reins, plus rarement les poumons, les os et les articulations, les annexes de l'œil, le myocarde. C'est pourquoi des manifestations viscérales peuvent accompagner des formes cutanées ou évoluer isolément. De plus la réaction immunologique par l'intermédiaire de complexes immuns déclenche des processus inflammatoires dans ces différents organes.

XI.2 Symptomatologie

XI.2.1 Incubation [R3]

Elle dure en général de 3 à 18 mois voire plusieurs années.

XI.2.2 Chancre d'inoculation [23][79]

Environ trois mois après la primo infection par piqûre de phlébotome infecté se développe un chancre localisé au niveau des zones non ou peu velues de la tête (truffe, chanfrein, face interne des oreilles) : zones classiquement décrites comme point de piqûre des phlébotomes.

L'évolution se décompose en trois phases :

- phase précoce : caractérisée par une lésion érythémato-squameuse de 10 à 15 mm de diamètre, cernée par un bourrelet oedémateux ;
- phase intermédiaire : ulcéro-croûteuse, la lésion peut atteindre de 2 à 3 cm de diamètre ;
- phase pré-cicatricielle : précédant la disparition définitive de la lésion.

La lésion disparaît en six mois environ sans laisser de trace. Il est vraisemblable que le chancre représente le site princeps de multiplication du parasite, point de départ de diffusion de la maladie.

XI.2.3 Signes cliniques [23][25][37][38]

La leishmaniose canine se présente sous trois formes. La leishmaniose chronique est la forme habituelle de la maladie, les symptômes apparaissent après une longue période d'incubation, leur association est en générale assez caractéristique. Les formes aiguës sont rares, elles surviennent chez le chien de moins de 18 mois avec hyperthermie, tremblement et mort en quelques jours. Les formes latentes correspondent à des chiens dont l'état s'est amélioré spontanément ou en incubation prolongée.

Les symptômes généraux sont :

- une modification du caractère : le chien perd son entrain, reste abattu, perd son appétit. L'animal devient parfois grabataire en fin d'évolution ;
- un amaigrissement et une amyotrophie souvent très marqués, donnant au chien un aspect misérable, avec des saillies osseuses, l'atrophie des crotaphytes associée aux dépilations donnant un faciès sénile (tête de vieux) ;
- une hyperthermie intermittente ;
- une anémie : ce signe est constaté lors de l'examen des muqueuses.

Les symptômes cutané-muqueux, généralement très visibles, sont :

- une dépilation progressive : la perte de poils est progressive, le pelage prend un aspect mité avec atteinte préférentielle de la tête, du cou, du poitrail, des articulations distales des membres ;
- un squamosis : parfois seul signe clinique, parfois absent, il peut être très marqué avec des squames de taille variable, souvent brillantes et amiantacées ;
- une hyperkératose : observable notamment sur la truffe (souvent craquelée) et le chanfrein, sur le bord des oreilles, sur les coudes, les ischions, les jarrets et les coussinets plantaires ;
- des ulcérations : laissant suinter une sérosité riche en amastigotes se recouvrent d'une croûte jaunâtre. Les localisations sont très variables, principalement sur la tête (oreilles, truffe) et les membres (coussinets). Les muqueuses sont fréquemment atteintes. En s'ulcérant la muqueuse nasale est à l'origine d'épistaxis, lorsque les lésions sont plus discrètes la seule manifestation peut être des éternuements. La muqueuse buccale peut être atteinte avec présence de leishmanies dans la salive. Des saignements s'observent au niveau du tube digestif (diarrhée hémorragique) avec rejet possible de leishmanies dans les selles ;
- des nodules dermiques créant des reliefs à la surface de la peau, souvent transitoires mais pouvant s'ulcérer siègent sur le thorax et les lombes ;
- une onychogriphose : crée une gêne dans la démarche et la rend bruyante.

Les symptômes affectant les organes du système des macrophages mononucléés (SMM) :

- les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés surtout en début de maladie, la plupart des ganglions superficiels deviennent très perceptibles, notamment les sous glossiens, préscapulaires, poplités. La palpation est non douloureuse. L'adénomégalie est souvent généralisée ;
- le foie avec une hépatomégalie ;
- la rate avec une splénomégalie non douloureuse.

Les autres troubles sont :

- des troubles oculaires avec une kératite interstitielle, souvent bilatérale, pouvant se compliquer d'ulcérations de la cornée. La kératite est souvent associée à une uvéite. Une

- conjonctivite, un chémosis, un œdème cornéen et des granulomes oculaires (palpébraux et conjonctivaux) sont possibles ;
- des troubles nerveux avec une parésie du train postérieur et même une paraplégie sont possibles ;
 - des atteintes articulaires sous forme de polyarthrite ou de lésions osseuses s'observent parfois ;
 - une insuffisance rénale, exceptionnellement brutale, dramatique, mortelle : le chien est très abattu, sa soif est intense mais il vomit, se déshydrate, le coma urémique s'installe. Le plus souvent cette insuffisance rénale est chronique et provoque des lésions glomérulaires ;
 - des troubles circulatoires : l'élévation de la protidémie peut être telle que l'hyperviscosité sanguine consécutive amène à une ataxie des membres inférieurs. Plus souvent elle ne se manifeste que par un lymphoedème.

XI.2.4 Signes biologiques [16][23][26]

Les modifications sanguines sont une anémie, une leucopénie, une monocytose, une thrombopénie, une hyperglobulinémie, une hypoalbuminémie, une hyperazotémie, une hypercréatinémie, une hyperprotidémie et un inversement du rapport albumine/globuline.

L'anémie est normochrome, normocytaire comme chez l'homme. Elle est liée à un mécanisme d'hémolyse extra-corpulaire, parfois auto-immun de siège splénique. Cependant la splénomégalie est un signe beaucoup plus discret chez le chien que chez l'homme.

La fonction rénale est évaluée par la mesure de l'azotémie, de la créatinémie et de la protéinurie. Un cholestérol augmenté associé à une protéinurie importante est le signe d'un syndrome néphrotique. Une protéinurie indique une atteinte glomérulaire.

La fonction hépatique est également altérée : anomalie des bilirubines, des phosphatases alcalines.

Les protéines sanguines sont augmentées. Cette augmentation est liée à une élévation de la quantité de gammaglobulines. La mesure des protéines sanguines et des gammaglobulines apparaît donc comme une des plus sûres constantes de leishmaniose.

Il y a augmentation du temps de saignement et du temps de coagulation.

XI.2.5 Evolution [23]

L'évolution est lente et s'étend sur plusieurs mois, voire plusieurs années, avec des poussées d'aggravation des symptômes pouvant s'accompagner d'hyperthermie, d'hépatonéphrite, d'urémie, de diarrhée hémorragique. Il y a mort de l'animal dans 80 à 90 % des cas ; mais si il y a guérison clinique l'animal reste source de parasites.

L'évaluation du taux d'urée sanguine est un élément important de pronostic : un taux élevé d'urée sanguine indique une glomérulo-néphrite grave à complexes immuns, mettant la vie de l'animal en danger.

XI.3 Physiopathologie de la leishmaniose canine à *L. infantum* [17][18]

L'infection dépend d'une phagocytose rapide des promastigotes et de leur transformation en amastigotes qui résistent aux mécanismes de défense cellulaire. La réponse de l'hôte se traduit par des mécanismes effecteurs et chez le chien par un désordre immunitaire caractérisé par une immunodépression.

Les mécanismes effecteurs reposent sur l'induction de lymphocytes T helpers et l'armement des macrophages, certaines cytokines (MAF : facteur d'activation du macrophage, IFN gamma) jouant un rôle majeur. L'immunodépression procède de l'existence de cellules suppressives et de LT helpers particuliers, d'une hyperactivité et de l'effet de certaines cytokines (IL3, IL4, GMCSF). Le développement de la maladie passe par une phase cutanée transitoire suivie d'une dissémination. Des mécanismes inflammatoires à déterminisme cellulaire et humoral sont à l'origine des lésions et symptômes des différents organes.

La réceptivité des animaux est très variable :

- taux d'infection supérieur chez certaines races sélectionnées par rapport aux chiens croisés autochtones ;
- non-infection ou guérison de certains animaux ;
- durée d'incubation variable.

XI.4 Diagnostic

XI.4.1 Prélèvements [8][12][45]

Calque cutané : un petit lambeau de peau est prélevé en zone très superficielle (épiderme et derme superficiel, 2 à 3 mm de long sans faire saigner) et alopecique (bord des oreilles). Ce fragment est ensuite pris délicatement avec une pince puis appliqué à plusieurs reprises sur une lame afin de récupérer la lymphe dermique et les macrophages éventuellement parasités. Une autre lame peut éventuellement être appliquée sur l'animal à l'endroit du prélèvement ou suinte également un peu de lymphe pouvant contenir des cellules parasitées. Le calque est ensuite séché à l'air avant coloration.

Ponctions : la ponction ganglionnaire est une intervention atraumatique, pratiquement indolore habituellement réalisée sur le ganglion poplité. La ponction de moelle est réalisée sur l'épiphyse costale ou l'épine iliaque antéro supérieure, c'est un prélèvement de choix en raison de la présence extrêmement fréquente du parasite dans ce tissu.

Biopsie cutanée : elle est effectuée en marge de la lésion ulcérée, au niveau du bourrelet inflammatoire à l'aide d'un punch à usage unique.

Sécrétions et excréments : lors de lésions de la sphère oculaire les parasites peuvent être observés dans le produit de raclages conjonctivaux ; au cours d'une atteinte articulaire les leishmanies peuvent être observées dans le liquide synovial de ponction ; de même l'exsudat des ulcères peut contenir des leishmanies.

Frottis sanguin : ce n'est pas l'examen de choix pour diagnostiquer une leishmaniose. Les leishmanies sont rares dans le sang mais peuvent cependant être présentes : frottis sanguin réalisé à l'oreille, sang prélevé sur EDTA.

XI.4.2 Diagnostic parasitologique [12][69]

Comme pour les leishmanioses humaines le diagnostic parasitologique s'effectue essentiellement par microscopie, culture ou inoculation à l'animal.

XI.4.3 Diagnostic sérologique [12][54][69]

L'ELISA, l'IFI, l'électrosynérèse, les réactions d'agglutinations et la Western Blot peuvent être utilisés dans le diagnostic de la leishmaniose canine.

Il existe également des kits de diagnostic. Les principaux kits de test vendus pour les cliniques vétérinaires sont basés sur l'absorption enzymatique (ELISA) et l'immunochromatographie (IC) : ils permettent de détecter des concentrations élevées d'anticorps. Chez un chien présentant des signes cliniques compatibles avec une leishmaniose, un résultat négatif à ce type de test doit toujours être vérifié par une technique de laboratoire. En zone d'enzootie il convient d'éviter les faux négatifs en privilégiant une bonne sensibilité : utilisation d'une méthode immuno-chromatographique (Speed-Leish*). En zone non enzootique les faux positifs sont évités en privilégiant une bonne spécificité : méthode immuno-enzymatique (Snap-Leishmania*) ou immuno-chromatographique (Witness-Leishmania*).

XI.4.4 Diagnostic moléculaire [54]

La PCR n'est pas un examen de routine pour la médecine vétérinaire.

XI.5 Electrophorèse [12][44][75][77]

C'est une technique permettant la migration et la séparation de particules chargées en solution sous l'influence d'un champ électrique. A pH basique les protéines sériques sont chargées négativement, elles peuvent donc être séparées en fractions. L'électrophorèse est réalisée sur sérum à pH = 8,6 sur acétate de cellulose ou gel d'agarose. Chez le chien non malade, sur le tracé il y a un pic correspondant à l'albumine puis deux pics α (α_1 , α_2) deux ou trois pics β (β_1 , β_2 , β_3) et deux pics γ (γ_1 , γ_2). Les valeurs normales sont pour les protéines sériques (54-71 g/L), pour l'albumine (26-33 g/L), pour les α_1 globulines (2-5 g/L), pour les α_2 globulines (3-11 g/L), pour les β_1 globulines (7-13 g/L), pour les β_2 globulines (6-14 g/L), pour les γ_1 globulines (5-13 g/L) et pour les γ_2 globulines (4-9 g/L). Dans le cas de la leishmaniose canine les protéines totales sont augmentées, l'albumine est diminuée. Il se produit un bloc $\beta\gamma$ se traduisant par un aspect dit de pain de sucre. Les γ globulines sont augmentées. Le rapport albumine/globuline est inversé, il est fonction de la gravité ; bien que

peu spécifique il permet de suivre l'évolution de la maladie. L'électrophorèse permet donc de suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement.

Pour une leishmaniose récente (signes cliniques inférieurs à 3 mois) les β_1 , β_2 et β_3 sont nettement augmentées, les γ sont peu augmentées.

Pour une leishmaniose ancienne (signes cliniques depuis 3 à 6 mois) les β_1 , β_2 et β_3 sont peu augmentées, les γ sont très augmentées.

Pour une leishmaniose très ancienne (depuis plus de 6 mois) les β_1 et β_2 sont peu augmentées, les β_3 sont très augmentées faisant un bloc avec γ , les γ sont très augmentées faisant un pic avec β_3 .

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'un tracé normal (électrophorèse tout les 28 jours).

XI.6 Formol leuco-gélification [16]

C'est l'adjonction de deux gouttes de formol (à 30 % de formaldéhyde) à 1 mL de sérum du chien suspect. Ce test est positif si on observe dans un délai d'une heure (en général quelques minutes) une opalescence et la gélification du sérum. La gélification traduit l'inversion du rapport albumine/globuline, l'opalescence est liée à l'augmentation de certaines globulines. Cette méthode n'est pas totalement spécifique.

XII. Situation globale de la leishmaniose en France métropolitaine

Leishmania infantum est la seule espèce responsable de leishmaniose en France métropolitaine ainsi que chez nos voisins européens du bord de la Méditerranée, en particulier en Italie et en Espagne. La zone d'endémie en France comprend : les Pyrénées Orientales, la Provence, la Côte d'Azur et la Corse. La leishmaniose est sporadique en Touraine et dans l'ouest de la France [36][74].

Sept zymodèmes y sont présents. Les formes cliniques et les zymodèmes varient d'un foyer à l'autre, la forme viscérale prédominant nettement dans tous les foyers sauf dans les Pyrénées Orientales. Le zymodème MON-1 est globalement très majoritaire (88,48%), suivi par les zymodèmes MON-29 (6,18%) et MON-33 (2,53%). MON-11, MON-24, MON-34 et MON-108 sont très rares. MON-1 peut être responsable de leishmanioses viscérales mais

aussi de leishmanioses cutanées et de leishmanioses muqueuses. Contrairement à ce qui est souvent observé dans les coinfections VIH-leishmaniose, le tropisme viscéral, cutané ou muqueux est, sauf dans de très rares exceptions, cliniquement pur. MON-1 et MON-24 sont les seuls zymodèmes isolés chez le chien. Actuellement le réservoir des zymodèmes rares n'est pas connu [10][22].

La répartition géographique des leishmanioses est la résultante de l'action de divers facteurs intrinsèques, tenant au parasite et à son cycle, et extrinsèques, liés aux facteurs environnementaux. Il existe une spécificité étroite entre l'espèce de *Leishmania*, l'espèce de phlébotome et l'espèce de mammifère. La présence simultanée des différents hôtes et parasites est déterminante dans la répartition géographique de la maladie [34].

La fréquence de l'infection humaine bien que faible, connaît une augmentation récente du fait de cas associés au VIH [5].

XII.1 Origine

La leishmaniose française a deux origines possibles : soit elle est présente depuis toujours dans le sud de la France sans y avoir pendant longtemps été suspectée ou diagnostiquée faute de moyens, soit elle a été importée par des chiens venant de zone d'endémie [64].

Pringault rapporte la première leishmaniose canine à Marseille en 1913, Ravaut la première leishmaniose cutanée dans les Pyrénées-Orientales en 1920, et d'Astros la première leishmaniose viscérale à Marseille en 1923 [36].

XII.2 Répartition des vecteurs [15]

La répartition géographique des phlébotomes est donnée sur une synthèse de Bourdeau (figure 12). *P. perniciosus* n'est pas représenté, il est présent dans presque toute la France.

XII.3 Cas de leishmanioses humaines publiés ces dernières années pour la France Métropolitaine [6][7][21]

En 1999, 22 cas de leishmaniose viscérale autochtone sont rapportés en France. Sept patients présentaient une immunodépression acquise par infection au VIH pour 6 d'entre eux

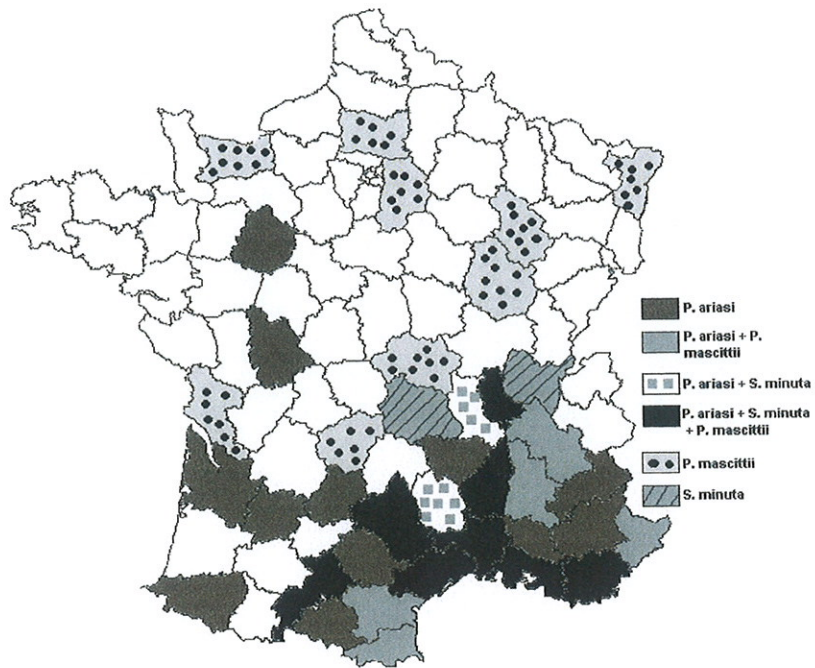


Figure 12 : Répartition des phlébotomes, Bourdeau [15]
 Amor 1982 – Giacomina 1978- Henia 1982
 Leger 1985 – Rioux et Golvan 1969

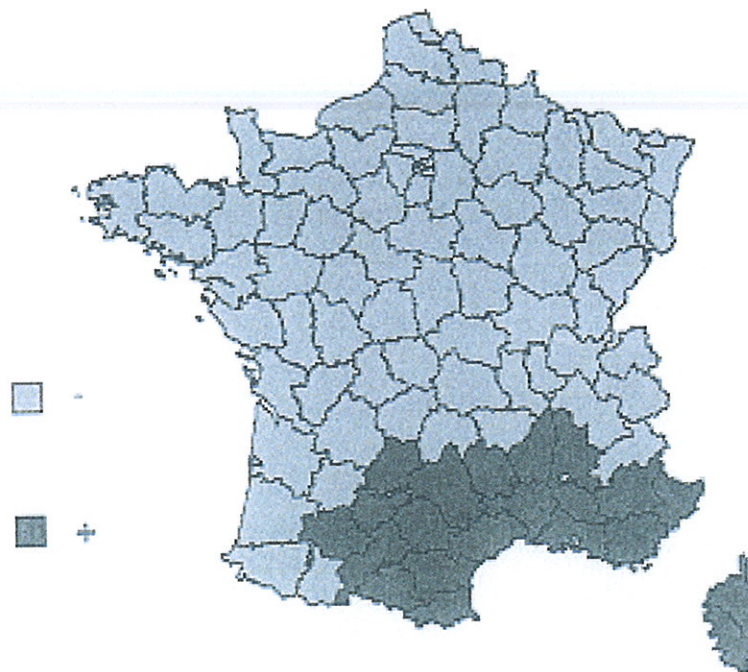


Figure 13 : Répartition de la leishmaniose humaine en France
 d'après Del Giudice et al. [36]

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Cas autochtones (France métropolitaine)	LV	22	30	31	18	20	18	19	16	22
	LC	1	0	4	4	2	0	0	3	1
	LM	1	0	0	1	1	0	0	0	2
Cas importés (en France métropolitaines)	LV	3	6	3	5	5	8	6	7	7
	LC	17	22	33	34	50	60	60	43	34
	LC Guyane	62	9	3	9	21	32	17	8	21
	LM	2	0	0	0	0	1	2	0	0
Origine non précisée										1
Total cas déclarés en France métrop.		108	67	74	71	99	119	102	77	88

Tableau 1 : Comparaison des déclarations annuelles des cas de leishmanioses en France faites au CNRL entre 1999 et 2007 d'après Dedet [33]

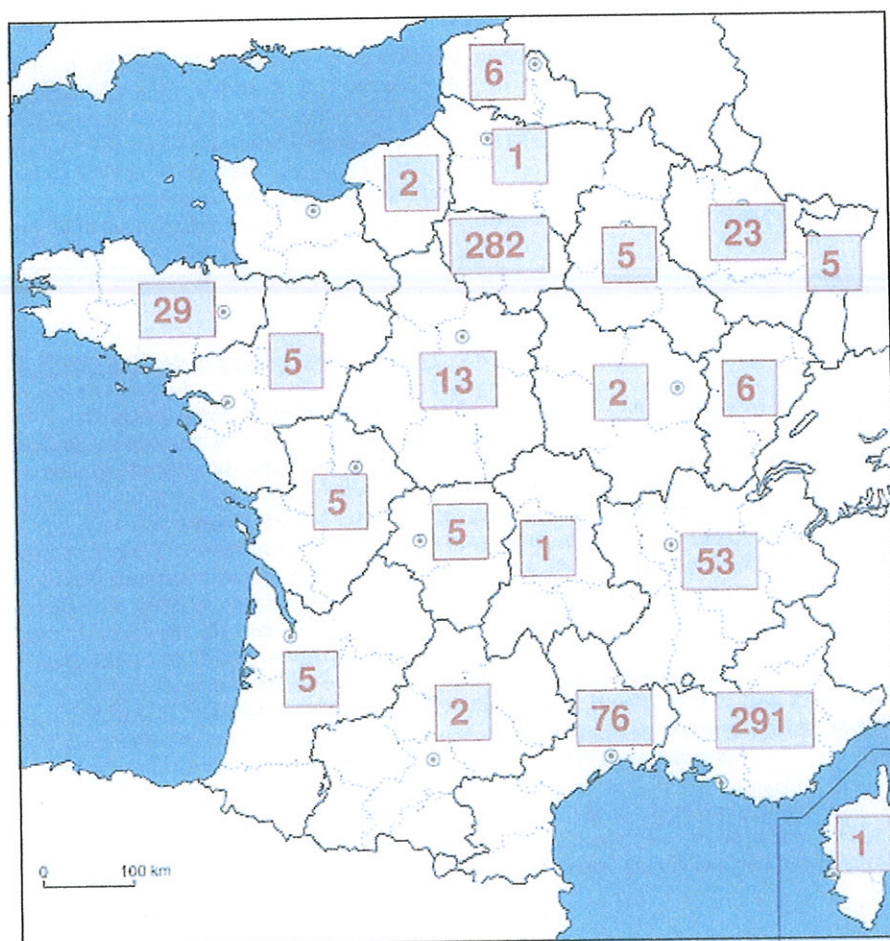


Figure 14 : Nombre de cas de leishmanioses (autochtones ou importées) recensés au CNRL entre 1998 et 2007 d'après Dedet [33]

et d'origine iatrogène (transplantation d'organe) pour le dernier. L'identification isoenzymatique de 15 souches isolées à partir des 22 cas déclarés a permis d'obtenir dans tout les cas *L. infantum* zymodème MON-1. Un seul cas de leishmaniose cutanée a été déclaré pour lequel *L. infantum* MON-24 a été identifié.

De 2001 à 2003 il y a eu 75 cas de leishmaniose autochtone en France issus principalement des CHU de Nice, Marseille et Montpellier (figure 13). Il y avait 66 cas de leishmaniose viscérale dont 37 cas au cours d'immunodépression (30 pour le VIH). Sept cas de leishmaniose cutanée ont été rapportés sur cette période dont 3 issus des Pyrénées Orientales. Il y a eu aussi 2 cas de leishmaniose muqueuse dont un cas issu des Cévennes et un autre des Pyrénées Orientales. Le zymodème *L. infantum* Mon-1 a été le plus fréquemment rencontré tant pour les leishmanioses viscérales que cutanées. Les autres zymodèmes identifiés ont été Mon-11 et Mon-29 pour les leishmanioses viscérales et Mon-29 et Mon-33 pour les leishmanioses cutanées.

Le tableau 1 donne le nombre de cas déclarés de leishmanioses au Centre National de Référence des *Leishmania* (CNRL) entre 1999 et 2007. En 2007 les nombres de cas autochtones déclarés en France continentale sont sensiblement supérieurs à ceux des années précédentes. En particulier, le nombre de cas de leishmaniose viscérale est le plus élevé depuis 2001. Ces cas proviennent des départements suivants : Alpes-Maritimes, Ardèche, Aude, Bouches du Rhône, Corse du sud, Gard, Hérault, Lozère, Pyrénées-Orientales et Var. Tous ces départements sont situés dans la zone d'endémie leishmanienne connue. Les cas de co-infection leishmaniose-SIDA avaient tendance à décroître en France depuis 2004 : ils sont passés d'environ 8 à 10 cas par an jusqu'en 2003, à 3 ou 4 entre 2004 et 2006. Mais en 2007 c'est à nouveau 10 cas de co-infection qui ont été déclarés avec : 7 cas leishmaniose viscérale-SIDA (dont 4 autochtones), 2 cas leishmaniose cutanée-SIDA et un cas de leishmaniose muqueuse-SIDA autochtone.

La figure 14 illustre le nombre de cas de leishmanioses (autochtones ou importées) au CNRL sur la période 1998-2007. Les chiffres élevés des régions PACA et Languedoc-Roussillon correspondent à une majorité de cas endémiques. De même pour la région Rhône-Alpes dont la partie sud-ouest correspond au foyer cévenol. Ailleurs, les déclarations correspondent à des cas importés, particulièrement nombreux en Ile-de-France. Le chiffre élevé de la région Lorraine, correspond au grand nombre de cas de leishmanioses cutanées

importées de Guyane par des militaires vus au retour par l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest de Metz.

XII.4 Répartition du réservoir [29][62][64]

Des enquêtes ponctuelles réalisées dans le sud de la France révèlent que la prévalence de l'infestation parasitaire varie selon les communes de 5 à 25% chez les chiens soumis au dépistage. Elle atteint près de 90% dans certains chenils. En 2000 plus de 12 000 cas de leishmaniose canine ont été vus par les vétérinaires praticiens.

XII.5 Zone d'endémie [22]

En France, la leishmaniose autochtone continentale est exclusivement due à *L. infantum*. Il y a cinq foyers : Pyrénées Orientales, Cévennes, Provence, Côte d'Azur, Corse. La leishmaniose est sporadique en Touraine et dans l'ouest de la France.

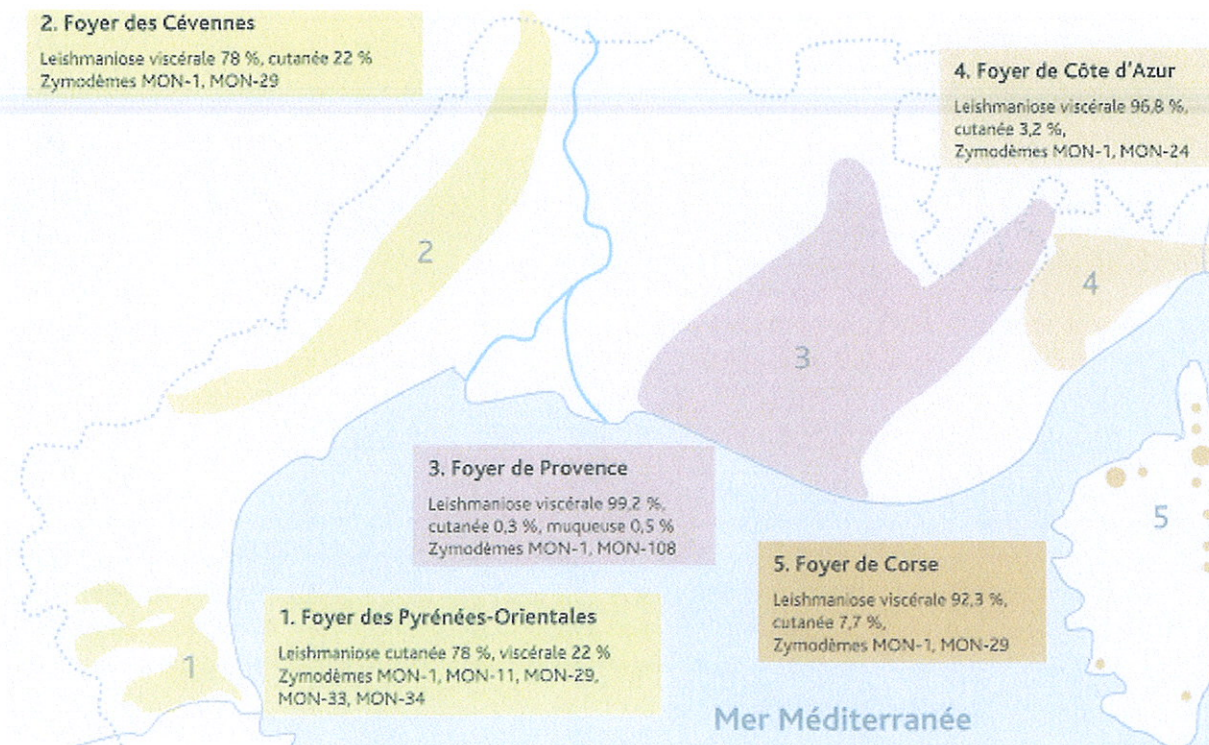


Figure 15 : Principaux foyers de leishmaniose en France d'après Pratlong et al [22]

La figure 15 montre la répartition géographique des foyers de leishmaniose du sud de la France établie à partir des isolats typés par électrophorèse d'isoenzymes au CNRL. Tous les foyers sont à *L. Infantum* et tous les zymodèmes typés appartiennent à cette espèce. La ligne pointillée indique la limite nord du climat méditerranéen.

XII.5.1 Foyer Catalan

Le foyer de leishmaniose se retrouve vers des altitudes allant de 300 à 600 m. Le climat, de type méditerranéen, permet d'avoir des hivers relativement doux, les chutes de neige étant très rares en plaine. Les étés sont souvent très chauds. Le climat y est méditerranéen à montagnard, et la végétation varie beaucoup au sein de cette zone. La région correspond à une zone d'endémie puisque la végétation et le climat sont propices au développement des phlébotomes, essentiellement *P. ariasi* [62][64].

Dans les Pyrénées Orientales, entre 1982 et 1984 sur 2163 chiens étudiés, 2,5% sont séropositifs et 1,2% porteurs de leishmanies [62].

De 1966 à 1995 : 15 cas de leishmaniose viscérale sont rapportés dans les Pyrénées Orientales par divers auteurs. En 1999 il y a eu 1 cas de leishmaniose viscérale autochtone dans ce département [6][64].

Sur la période 2001-2003 il y a eu 3 cas de leishmaniose cutanée et un cas de leishmaniose muqueuse dans ce département [7].

Une étude épidémiologique réalisée à Tarascon sur Ariège en 1994 sur 352 chiens révèle 27 chiens séropositifs. *Phlebotomus perniciosus* et *P. ariasi* sont retrouvés. *Leishmania infantum* Mon-1 est identifié [59].

Suite à un séjour de deux semaines en Pyrénées ariégeoises une femme de 35 ans immunocompétente a développée une leishmaniose viscérale à *L. infantum*. Elle avait pratiqué des activités sportives de plein air. Ce cas est intéressant car il est éloigné du foyer catalan classique et survient chez une personne immunocompétente [60].

XII.5.2 Foyer Languedocien [64]

Le foyer cévenol intéresse le versant méridional du Massif Central, depuis l'Ardèche jusqu'aux Monts de l'Espinouse. Dans ces foyers 5 étages différents se distinguent :

- étage littoral : formation halophile ;
- la forêt d'Yeuse avec des chênes verts ;
- la forêt mixte avec des chênes verts et des chênes pubescents ;
- la forêt des chênes à feuilles décidues ;
- les forêts de hêtres.

Cette région présente des hivers assez froids mais des étés très chauds, typiques du climat méditerranéen. Le principal vecteur de la leishmaniose dans les Cévennes est *P. ariasi*.

Une étude rétrospective de 1933 à 1994 a permis de recenser dans les Cévennes 157 cas de leishmaniose humaine dont 123 cas de leishmaniose viscérale, 31 cas de leishmaniose cutanée et 3 cas de leishmaniose muqueuse. Les enfants représentent 54 % des cas de leishmaniose viscérale (66 cas), et 38,7 % des cas de leishmaniose cutanée (12 cas). Le premier cas de leishmaniose viscérale remonte à 1933, le premier de leishmaniose cutanée à 1951. La grande majorité des cas se retrouve dans les départements du Gard, de l'Hérault et de l'Ardèche. Deux zymodèmes de *L. infantum* ont été isolés Mon-1 (60 isolats) et Mon-29 (6 isolats) [5].

Sur la période 2001-2003 un cas de leishmaniose muqueuse autochtone a été identifié dans le foyer cévenol [7].

En Ardèche sur la période 1970-1980 : 5 cas de leishmaniose viscérale sont décrits dont 3 chez l'enfant et 2 chez l'adulte. En Aveyron un cas de leishmaniose viscérale chez l'adulte a été étudié sur la même période [52].

Dans le Gard, entre 1970 et 1980, 6 cas de leishmaniose viscérale ont été décrits chez l'enfant et 8 chez l'adulte. En 1999 il y a eu 2 cas de leishmaniose viscérale autochtone dans ce département. En 1972 un homme de 71 ans vivant à Alès a été atteint d'une leishmaniose muqueuse [52].

Dans l'Hérault, de 1970 à 1980, il y a eu 4 cas de leishmaniose viscérale chez l'adulte et 8 chez l'enfant. En 1976 un homme de 56 ans vivant dans la banlieue de Montpellier mais se rendant fréquemment dans les Cévennes a présenté une leishmaniose muqueuse. En 1999 il y a eu 3 cas de leishmaniose viscérale autochtone dans l'Hérault.

XII.5.3 Foyer Provençal [6][62][64]

La Provence est une région au climat privilégié, bénéficiant de l'influence de la Méditerranée, avec des étés chauds et secs. Les hivers y sont doux près de la côte, généralement humides à l'est, mais sont plus rudes dans le nord et le nord-est où le climat devient alpin. Dans sa partie centrale et méditerranéenne, la végétation de la Provence est du type garrigue. En revanche, dans sa partie la plus orientale et la plus alpine, elle devient plus verdoyante et humide. La végétation est principalement composée de chênaies et de pinèdes. Le relief est globalement vallonné. L'ouest de la région est marqué par la plaine de la Crau et la Camargue qui constituent les seuls véritables espaces plats de la région provençale. Le foyer de leishmaniose, situé à l'est du Rhône, comprend les Bouches-du-Rhône, le Var, le Vaucluse, les Alpes-de-Haute-Provence. Les vecteurs sont *P. ariasi* et *P. perniciosus*.

Pour la Provence sur la période 1923-1987 : 531 cas de leishmaniose viscérale sont rapportés par divers auteurs.

Le nombre de cas canins augmente en région marseillaise passant de 240 en 1976 à 2278 en 1986.

En 1999 il y a eu 4 cas de leishmaniose viscérale autochtone dans les Bouches du Rhône, 2 cas de leishmaniose viscérale autochtone et un de leishmaniose cutanée autochtone dans le Var.

XII.5.4 Foyer de la Cote d'Azur [62][63][64]

Le foyer de la Côte d'Azur s'étend de Cannes à la frontière italienne, il est délimité au nord par les Alpes du sud et au sud par la Méditerranée. Dans le haut pays il n'y a pas de phlébotomes, les Alpes du sud culminent à 3000 m. Cette zone montagneuse est peu peuplée. Le moyen pays au niveau des Préalpes est parcouru par de nombreux cours d'eau à l'origine de vallées, correspondant à des foyers ruraux de leishmaniose. C'est la zone du chêne pubescent. La zone littorale a permis le développement de la leishmaniose autour des grandes agglomérations. La végétation est composée de pin d'Alep et de chêne vert. Le climat est doux et ensoleillé. Les principaux vecteurs sont *P. perniciosus* et *P. ariasi*.

Dans les Alpes Maritimes, un millier de cas canins ont été répertoriés sur la période 1975-1984 dans le fichier du laboratoire vétérinaire départemental. Dans ce département environ

10 % de chiens séropositifs sont dépistés par enquêtes prospectives. *L. infantum* Mon-1 a été identifié. En 1993 une enquête séro-épidémiologique est réalisée sur 2036 chiens du département. Deux cent cinquante chiens (12,3 %) sont séropositifs vis-à-vis de l'antigène *leishmania*, 40 % des séropositifs sont asymptomatiques. Les chiens vivants à plus de 100 mètres d'altitude et âgés de plus de 2 ans sont significativement plus séropositifs que les autres [66].

Les cas cumulés de leishmanioses viscérales humaines recensés dans les différents centres hospitaliers des Alpes-Maritimes atteignent environ le nombre de 200 en presque 60 ans (période 1918-1975) et celui de 22 en 10 ans (1975-1984 avec 40 % d'enfants et 60 % d'adultes). De 1985 à 1992, 65 cas de leishmanioses viscérales ont été diagnostiqués au laboratoire de parasitologie-mycologie de Nice dont 85% des cas été autochtones. 11 cas concernaient la principauté de Monaco. Le nombre maximal de cas est de 15 pour 1992 [51].

Le premier cas de co-infection VIH-*Leishmania* diagnostiqué à Nice date de 1986. De 1986 à 1992, 19 co-infections y sont répertoriées (30 % des 65 cas). *Leishmania infantum* Mon-1 y a été identifié. En 1999, 8 cas de leishmaniose viscérale autochtone sont rapportés [6].

XII.5.5 Leishmaniose en Corse [6]

En 1999 il y a eu 2 cas de leishmaniose viscérale autochtone en Corse.

XII.6 Autres cas en dehors de la zone d'endémie

XII.6.1 Touraine [46][64]

Dans la région de Tours un foyer de leishmaniose canine est présent. Les phlébotomes de cette région ont été étudiés, deux espèces ont été capturées : *P. perniciosus* et *P. mascittii*.

Une meute est examinée, en décembre 71 et octobre 72 : la première fois, 65 chiens sont examinés (la totalité de la meute) et 3 chiens sont positifs. La seconde fois, 75 chiens sont prélevés, 38 déjà prélevés l'année précédente. Un cas est positif, mais il l'était déjà l'année précédente. Une seconde meute est examinée dans ce département, en juillet et octobre 1972. La première étude porte sur 45 chiens (la meute en compte en tout 89) et révèle trois séropositifs. La seconde étude porte sur 60 chiens, dont 16 déjà prélevés en juillet de la même année, et révèle un cas supplémentaire.

XII.6.2 Aquitaine [24]

Cinq cent trente sérums de chiens sont collectés de mai à septembre 1993 dont 70 % proviennent de la région bordelaise et 30 % des Landes. Trois sérums sont positifs en IFI, mais tout les chiens se sont contaminés en zone d'enzootie (Espagne, Pyrénées-Orientales, Monaco). Ce sont donc des leishmanioses d'importation.

XII.6.3 Auvergne [67]

Deux cas de leishmaniose humaine ont été décrits en Auvergne. Il n'existe pas d'enzootie en Auvergne mais la leishmaniose canine importée y est de plus en plus fréquente. Le nombre croissant de chiens leishmaniens en transit, comme la pullulation des phlébotomes au cours de l'été, dans certaines localités de Limagne sont en faveur d'une transmission locale. Le premier cas est diagnostiqué en 1972 chez un homme de 62 ans. Il s'agit d'une leishmaniose cutanée. La transmission locale ne fait aucun doute car le malade n'a jamais quitté le département. Le second cas est un kala-azar survenu en 1978 chez un enfant de 5 ans. Le malade, fils d'une famille portugaise immigrée, habitant Ravel, n'a pas quitté le département depuis 3 ans. Une incubation d'une durée supérieure est improbable et l'infestation par des phlébotomes locaux peut être envisagée ici. Les renseignements donnés par les vétérinaires locaux ont permis d'établir le séjour à Ravel, pendant l'été 1978, d'un chien leishmanien probablement contaminé en Provence. Il s'agirait donc d'une « pathologie de vacances », en relation avec les déplacements touristiques en nette augmentation dans la région.

Chaque année des leishmanioses canines sont diagnostiquées dans les cliniques vétérinaires du département (entre 1 et 5 cas par an et par clinique [19]). Pendant l'été 1983, 1165 phlébotomes ont été capturés autour de Clermont Ferrand (*P. perniciosus* : le plus fréquent, *P. mascittii* et *S. minuta*). Le chien semble avoir servi de réservoir, *P. perniciosus* peut être soupçonné comme vecteur en Auvergne.

XII.6.4 Départements limitrophes du Limousin [14]

La leishmaniose autochtone canine est présente dans la moitié sud est du Lot et dans le quart sud est de la Dordogne. Il existe également un foyer dans les Deux Sèvres.

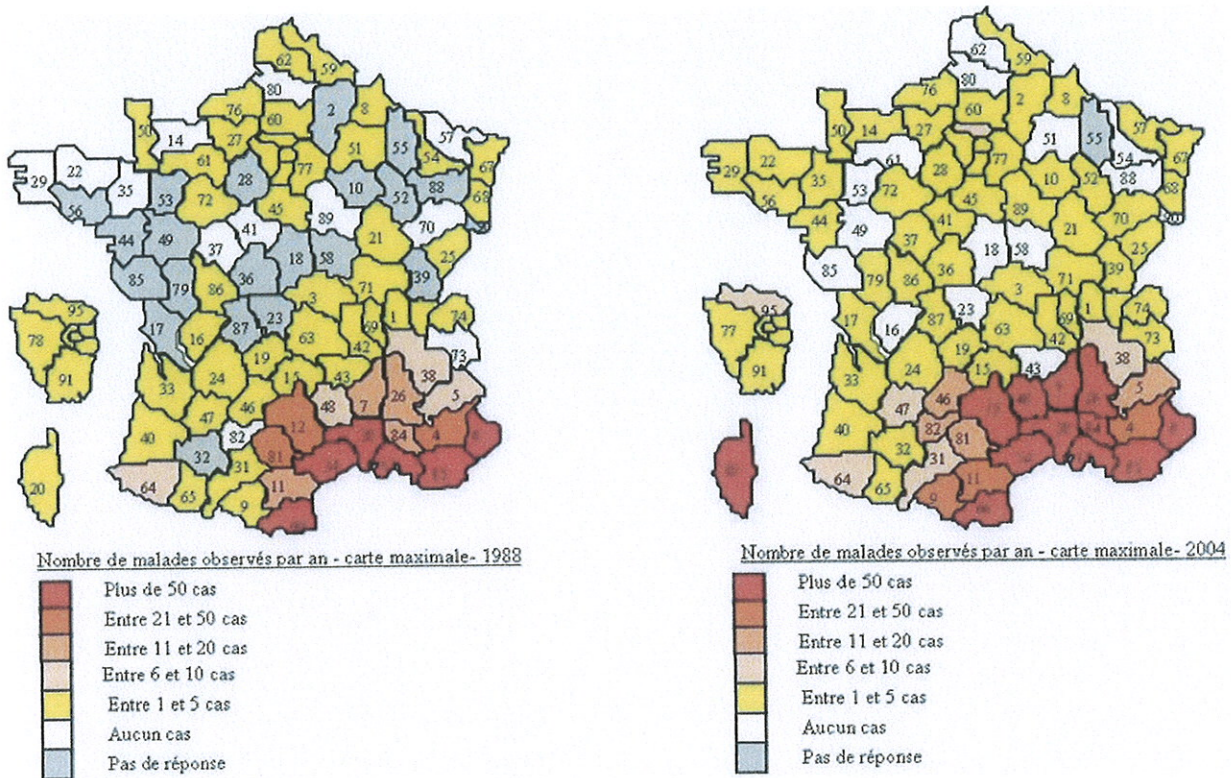


Figure 16 : La leishmaniose canine en France en 1988 et 2004, Bourdeau [15]

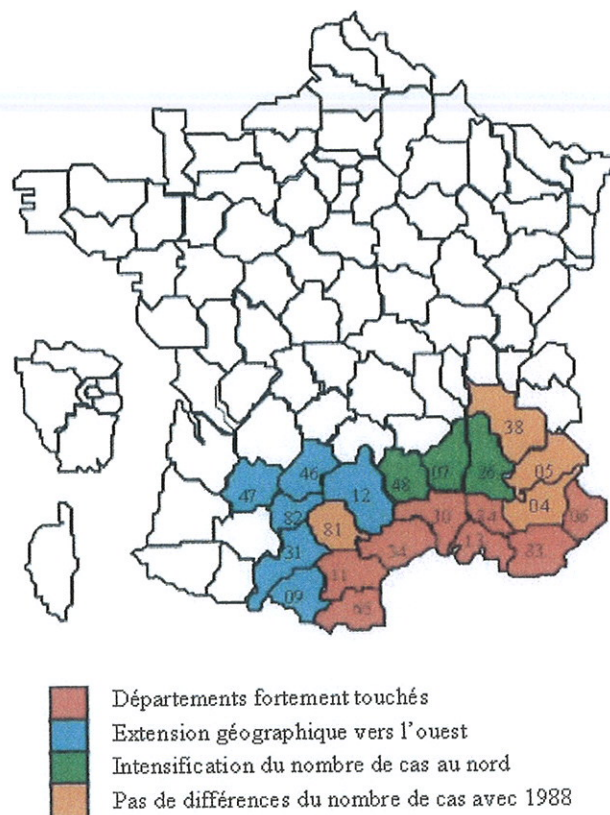


Figure 17 : Evolution de la leishmaniose canine en France depuis 20 ans, Bourdeau [15]

XII.7 Evolution du réservoir canin français de la leishmaniose [1][15][19]

Bourdeau et Groulade avaient réalisé une enquête auprès des vétérinaires en 1988. Ils rapportent que les vétérinaires, ayant répondu au questionnaire, des Alpes Maritimes, du Var, des Bouches du Rhône, du Gard, de l'Hérault et des Pyrénées Orientales voient plus de 50 cas de leishmaniose canine par an. Un nombre important de cas est vu par les vétérinaires du Languedoc Roussillon et de la région Provence Alpes Cote d'Azur. Ainsi la zone d'endémie se situe dans les départements en bordure de Méditerranée et dans le sud est de la France. La répartition géographique observée sur les cartes de 1988 et 2004 (figure 16) confirme la répartition de l'enzootie canine ainsi que des cas sporadiques sur des animaux s'étant infectés en zone d'enzootie.

Bourdeau a réalisé la même étude en 2004, 16 ans après la précédente étude, dans les mêmes conditions. Dans 6 départements les vétérinaires voyaient plus de 50 cas par an en 1988. Le nombre de départements passe à 13 en 2004. Les 2 départements de la Corse, l'Aveyron, la Lozère, l'Ardèche, la Drôme et le Vaucluse viennent se rajouter aux départements de 1988 (figure 16). La zone d'endémie augmente donc en se déplaçant vers le nord ouest du pays. Les nouvelles localisations sont en périphérie des précédentes (figure 17). Les départements en bordure de Méditerranée restent les plus touchés. Cette étude montre aussi que les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés pour la leishmaniose canine sont les mêmes, que l'animal vive ou non en zone d'endémie. Cependant cette étude ne tient pas compte de cas autochtones ou importés. Elle ne différencie pas les cas et dépend des réponses ou non des cliniques vétérinaires. Il est pourtant probable que si d'autres cliniques que celles qui ont répondu à l'étude aient vues des cas de leishmaniose, elles l'aient signalé.

L'augmentation de la zone d'endémie peut s'expliquer par un réchauffement climatique, par des modifications des modes de vie, par des voyages en zone d'enzootie et peut-être aussi par une meilleure surveillance et donc un meilleur diagnostic.

Le nombre de cas de leishmaniose canine augmente sur une aire géographique en extension notamment dans des départements où la maladie n'existait pas à l'état enzootique. Cela pourrait traduire une extension de l'aire de répartition géographique du vecteur.

Pour ce qui est du Limousin en 1988 seuls les vétérinaires de Corrèze voyaient de 1 à 5 cas de leishmaniose par an. En 2004, la Haute Vienne devient comme la Corrèze un département où les vétérinaires voient de 1 à 5 cas par an.

De même la leishmaniose humaine en France semble remonter vers le nord ouest de la France. Au début du siècle la zone d'endémie se limitait au département du pourtour méditerranéen. Mais cette zone est en pleine expansion, il est fort probable que la zone d'endémie continue sa migration vers le nord. Ainsi, actuellement, on ne considère plus qu'un seul grand foyer dans un triangle Andorre-Nice-Lyon.

Deuxième partie :

LES DIFFERENTS CAS DE LEISHMANIOSE EN LIMOUSIN

Le foyer Français de leishmaniose, humaine ou canine, se limitait il y a quelques années aux départements périphériques de la Méditerranée. La zone d'endémie s'étend progressivement vers le nord est. En Limousin la majorité des cas de leishmanioses observés sont des cas de leishmanioses canines. Ils risquent d'augmenter dans les années futures suite à plusieurs facteurs favorables : changement climatique, modifications des modes de vie et voyages en zone d'enzootie (figure18).



Figure 18 : Carte des différents lieux cités dans la deuxième partie.

Le chenil A est situé près de Limoges (La Garde), le chenil B est celui de Brivezac. « Phlébotomes » indique un lieu de capture de phlébotomes (Juillac). Les chiffres correspondent aux numéros des chiens atteints de leishmanioses suspectées autochtones dans le tableau 2 (p 91). Les villes indiquées sont les villes pour lesquelles les courbes des relevés de températures seront utilisées.

I Facteurs de développement des leishmanioses en Limousin

I.1 Description du Limousin [11]

I.1.1 Relief

Le Limousin occupe la remontée nord ouest du Massif Central. Il est composé de plateaux étagés et inclinés ; ils sont vallonnés et dominés par de petits massifs collinéens ou entaillés par de profondes vallées. C'est un paysage de bocages, landes et forêts. Les altitudes varient de 977 m au Mont Bessou à moins de 100 m dans le bassin de Brive.

La région est drainée par six cours d'eau divergents : le Cher, la Creuse, la Gartempe et la Vienne qui alimentent la Loire ; la Vézère et la Dordogne qui appartiennent au bassin de la Garonne.

La partie centre est de la région présente une altitude supérieure à 600 m et peut donc être classée zone de montagne, elle comprend notamment les plateaux de Millevache, de la Courtine et le massif des Monédières. La zone orientale de la région correspond aux hautes terres limousines. Les plateaux de la montagne limousine culminent entre 700 et 950 m d'altitude. Au nord la montagne comprend deux plateaux inclinés de 600 à 400 m : le plateau des Combrailles orienté vers le nord nord-est drainé par le Cher ; le plateau de la Haute Marche orienté vers le nord nord-ouest drainé par la Creuse. Au sud les plateaux corréziens sont perchés à 600 m au dessus des gorges de la Dordogne. A l'ouest il y a les monts de la Marche (nord) et du Limousin (sud). Les bas plateaux périphériques occupent la partie occidentale du Limousin. Ils sont placés selon un dispositif centrifuge compartimenté par les monts de la Marche et du Limousin. Le plateau d'Uzerche (300 à 500 m) est incliné vers le sud sud-est, il est entaillé par la Vézère. Le plateau du haut Limousin (300 à 400 m) est orienté vers l'ouest, il est drainé par la Vienne. Le plateau de la Basse Marche (300 m) est tourné vers le nord ouest, il est balayé par la Gartempe. Dans cet ensemble de plateaux périphériques il y a aussi les bassins jumeaux de Meyssac et de Brive spécifiques avec un relief collinéen à larges vallées ; ils sont plus fertiles que le reste du Limousin d'où leur qualificatif de « riant portail du Midi ».

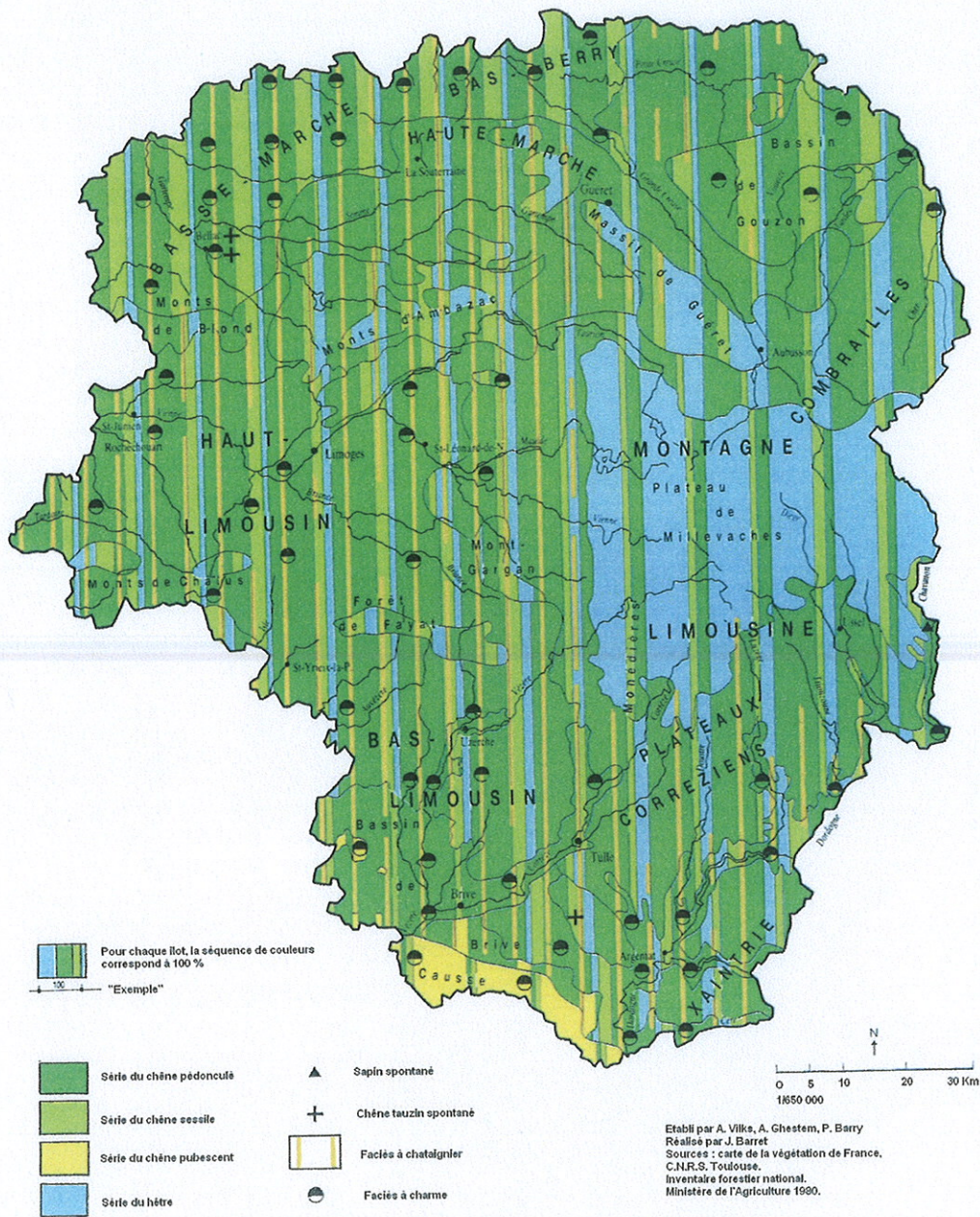


Figure 19 : Végétation potentielle
par Vilks et al. [11]

I.1.2 Climat

Les plateaux du Limousin ont un climat pluvieux et frais marqué par une double influence : celle de l'Océan et celle du relief. Il y a une forte pluviosité avec une moyenne de 1000 mm par an. La situation géographique, à proximité de l'Océan Atlantique, confère au Limousin un régime pluviométrique océanique typique. Le Limousin est ainsi balayé toute l'année par les perturbations cycloniques océaniques qui apportent fraîcheur et humidité.

I.1.3 Géologie

La plus grande partie du Limousin correspond aux plateaux cristallins rattachés au Massif Central. Le socle cristallin est constitué de roches métamorphiques et de roches magmatiques granitiques.

Seul le pays de Brive (sud ouest de la région) est constitué de formations sédimentaires. Les bassins de Brive et de Meyssac sont formés de roches tendres qui affluent entre les dalles calcaires de l'Aquitaine et les plateaux cristallins de la Corrèze, ils sont séparés par une veine de grès rouge.

I.1.4 Végétation

Les séries du chêne pédonculé et du chêne sessile se rencontrent principalement sur les moyens plateaux de la Marche et du Limousin. La série du hêtre existe presque partout en Limousin mais devient abondante en altitude. La série du chêne pubescent se localise sur le substrat calcaire du bassin de Brive. Le châtaigner est presque partout présent (figure 19).

Le chêne pubescent est un indicateur écologique de la localisation de *P. perniciosus* (Houin et al [48]). Ce chêne est abondant en Limousin, notamment au sud de la Corrèze, il est donc probable de trouver *P. perniciosus* en Limousin. De même le chêne vert est indicateur pour *P. ariasi*.

En Touraine, comme dans le Midi *P. perniciosus* disparaît dans les stations de piégeage situées en dehors de l'aire de répartition du chêne pubescent en peuplement dense [48].

I.1.5 Population

Plus des trois quart de la population corrézienne sont concentrés dans la moitié de la région située à l'ouest d'une ligne Tulle/La Souterraine. Le poids des villes est important. Les villes les plus importantes sont les agglomérations de Limoges, Brive et Tulle ainsi que les villes de l'axe Paris/Toulouse. La majorité de la population se retrouve dans les villes et les auroles périurbaines, le reste du territoire est très en dessous de la densité moyenne. Il y a une désertification des campagnes.

Le Limousin devient une terre d'accueil, l'immigration y est importante. Le flux des retraités correspond à un retour au pays après la période d'activité professionnelle. L'immigration étrangère se concentre sur Brive et Limoges.

La population du Limousin est âgée et vieillissante : plus de 1/5 de la population a plus de 65 ans (contre 1/7 pour le reste de la France). La natalité est assez faible, l'immigration des personnes âgées est importante. En 1990 en Limousin les plus de 65 ans sont plus nombreux que les moins de 20 ans : cas unique en France. Il y a une disparité intra régionale : les villes sont plus jeunes, les campagnes plus âgées.

I.1.6 Agriculture

L'agriculture en Limousin est spécialisée dans les productions herbagères et fourragères destinées aux élevages bovins et ovins. Des contrastes intra régionaux existent cependant. Les hauts plateaux se spécialisent dans les productions herbagères et bovines, les bas plateaux ont des productions plus variées. L'aviculture ainsi que des élevages caprins et porcins se retrouvent. L'agriculture limousine se spécialise de plus en plus sur l'élevage notamment bovin avec la race Limousine.

I.1.7 Facteurs favorables au développement de la leishmaniose en Limousin

Le Limousin présente un relief très varié. Les altitudes oscillent entre 100 et 1000 mètres. Ainsi ces altitudes, à l'exception des plus hauts plateaux peuvent être compatibles avec la vie de phlébotomes. *P. ariasi* se retrouve jusqu'à 700-800 mètres.

Le climat plutôt humide est favorable aux phlébotomes. Les deux espèces de phlébotomes, citées précédemment, sont les principaux vecteurs des leishmanioses en France et prolifèrent en climat humide à sub-humide. La présence du phlébotome dans un territoire géographique dépend des facteurs climatiques généraux, en particulier la température et la pluviosité. Les facteurs climatiques peuvent d'une année sur l'autre limiter ou amplifier la pullulation des phlébotomes.

Pour ce qui est de la géologie du Limousin il faut différencier le bassin de Brive constitué de roches sédimentaires du reste du Limousin reposant sur des roches métamorphiques. Le sol calcaire du bassin de Brive et du sud de la Corrèze est favorable au développement du chêne pubescent, indicateur écologique de la localisation de *P. perniciosus*.

La population du Limousin est constituée en grande partie de personnes âgées vivant pour la plupart à la campagne. Il est possible que certaines de ces personnes soient dénutries ; du fait de leur âge elles sont également immunodéprimées : ces deux facteurs pourraient rendre ces personnes plus sensibles aux leishmanioses. En Limousin la population canine est relativement abondante, le chien est le principal réservoir de *L. infantum*. Les habitants du Limousin comme l'ensemble des Français voyagent plus qu'avant, souvent accompagnés de leurs animaux de compagnie. Ces animaux peuvent contracter une leishmaniose lors d'un voyage en zone d'endémie. La durée d'incubation entre la piqûre par un phlébotome contaminé et l'apparition des premiers signes cliniques est relativement longue. Ainsi, les propriétaires de chiens ne découvriront qu'au bout de plusieurs mois que leurs animaux ont contracté une leishmaniose. Ces chiens contaminés pourront constituer un réservoir de leishmanies.

L'élevage est abondant en Limousin : essentiellement l'élevage bovin et ovin. Les phlébotomes nichent volontiers dans les abris d'herbivores où ils trouvent les conditions de température, d'humidité et de nourritures nécessaires à leur développement. Les femelles pourront également pondre leurs œufs dans ces endroits calmes, sombres et humides. Les phlébotomes peuvent également nicher dans des poulaillers ou des clapiers où ils trouveront les mêmes éléments. Des phénomènes de diapause pourront intervenir en hiver. Puis ces œufs vont donner des larves. Les larves sont terricoles, sédentaires et phytophages. Elles trouveront donc toutes les conditions nécessaires. Ces larves vont se développer en nymphe avant de devenir adulte.

Les phlébotomes pourront ainsi trouver un ensemble de facteurs favorables. Il est donc probable de trouver ces vecteurs en Limousin. Ces vecteurs pourront être actifs durant les mois les plus chauds de l'année. Certains paysages du Limousin pourront être propices aux phlébotomes. Chaque espèce a une répartition liée à l'écologie, à la géologie et au climat du milieu.

Des chiens ayant contracté une leishmaniose en zone endémique pourront servir de réservoir. D'autres chiens pourraient être infectés par l'intermédiaire de phlébotomes vecteurs.

I.2 Les changements climatiques [1][65][83][84]

Le climat évolue dans le sens d'un réchauffement global. Les deux certitudes actuelles sont les suivantes : l'homme modifie la composition atmosphérique et le climat se réchauffe, même si à ce jour les liens de cause à effet entre ces deux propositions se sont renforcés sans avoir encore reçu de preuve définitive. La cause essentielle de ces modifications est liée à l'accumulation de gaz carbonique responsable d'une augmentation de l'effet de serre.

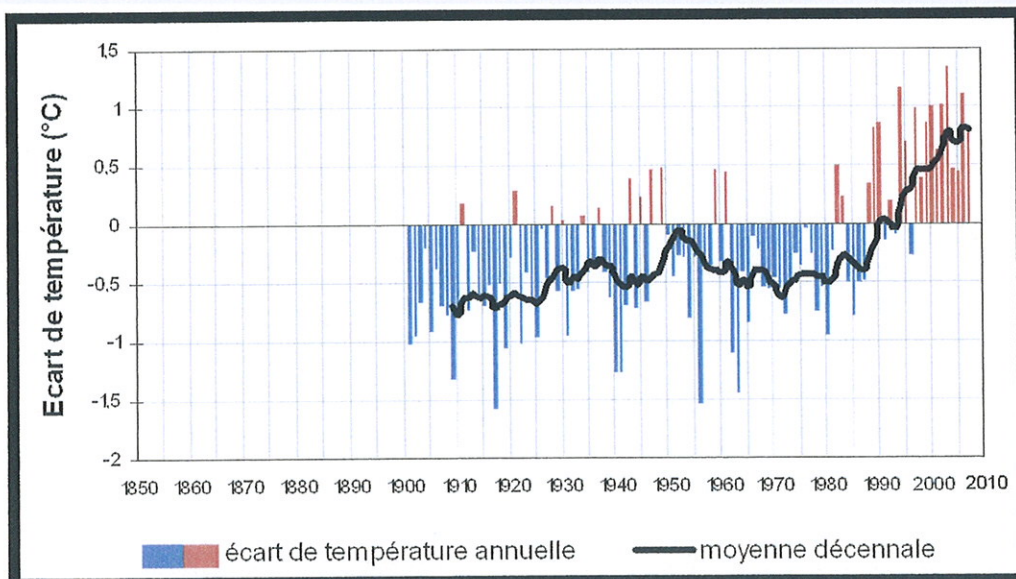


Figure 20 : Evolution de la température moyenne en France sur la période 1901-2007 [65]

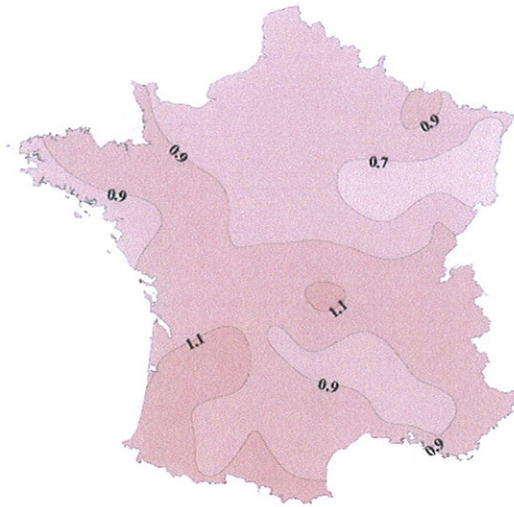


Figure 21 : Augmentation de la température moyenne annuelle en France métropolitaine sur la période 1901-2000 [65]

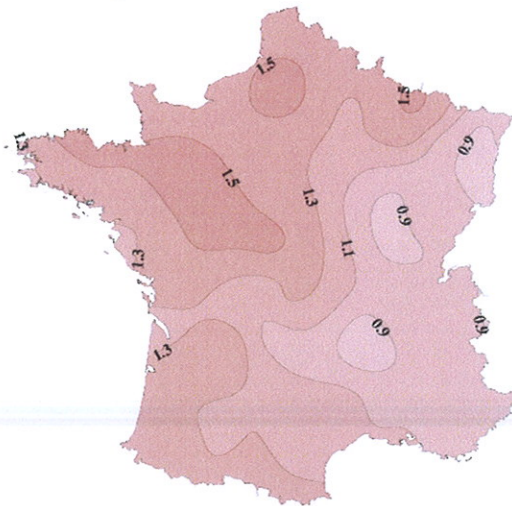


Figure 22 : Augmentation de la moyenne annuelle de la température minimale journalière en France métropolitaine sur la période 1901-2000 [65]

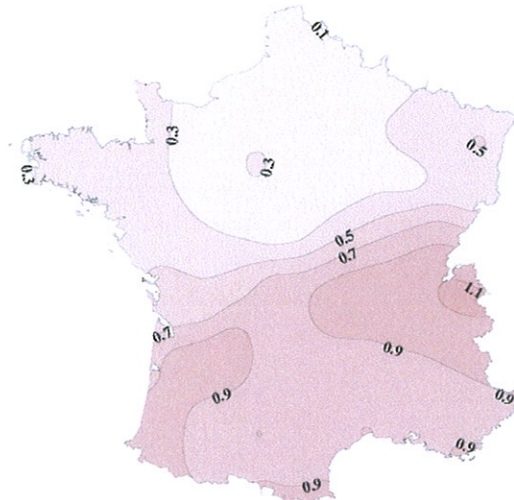


Figure 23 : Augmentation de la moyenne annuelle de la température maximale journalière en France métropolitaine sur la période 1901-2000 [65]

L'évolution de la température moyenne annuelle sur la France métropolitaine est représentée sur la figure 20 sous forme d'écart à la moyenne de la période de 1971 à 2000. Les mêmes caractéristiques que pour l'évolution à l'échelle mondiale se retrouvent : le réchauffement des températures moyennes est très net. Jusqu'au milieu des années 1980, l'écart est le plus souvent négatif : la température moyenne annuelle est le plus souvent inférieure à la moyenne de la période 1971-2000. A partir de la fin des années 80, les températures moyennes augmentent rapidement et l'écart est presque systématiquement positif. L'année 2003 est l'année la plus chaude de la série avec une température moyenne supérieure de 1,3 °C à la moyenne de la période 1971-2000.

La température moyenne annuelle est en hausse pour la France métropolitaine sur la période 1901-2000. Cette augmentation est de l'ordre de 0,7°C au cours du XX^{ème} siècle sur le nord-est du pays ; elle est plus marquée sur le sud-ouest où elle atteint plus de 1,1°C (figure 21).

Le réchauffement de la moyenne annuelle des températures minimales journalières au cours du XX^{ème} siècle est bien marqué. L'augmentation atteint 0,9°C sur le siècle dans l'est du pays et atteint 1,5°C au nord-ouest (figure 22).

La moyenne annuelle de la température maximale journalière est en hausse sur la France métropolitaine au cours du XX^{ème} siècle. Cette hausse est de l'ordre de 0,3°C sur la période 1901-2000 au nord, et l'augmentation de température maximale atteint 0,9°C au sud. Le réchauffement constaté sur les températures maximales est inférieur à celui des températures minimales (figure 23) [65].

Globalement en France métropolitaine la température moyenne annuelle est en hausse, ainsi que les moyennes annuelles des températures minimales et maximales journalières. Le Limousin n'échappe pas à ce réchauffement climatique global. Ainsi en Limousin la température moyenne annuelle a gagné plus de 1°C en un siècle. Cette hausse est accompagnée de l'augmentation des moyennes des températures minimales et maximales journalières. Cependant pour ces deux moyennes l'augmentation est moins marquée que pour la moyenne annuelle.

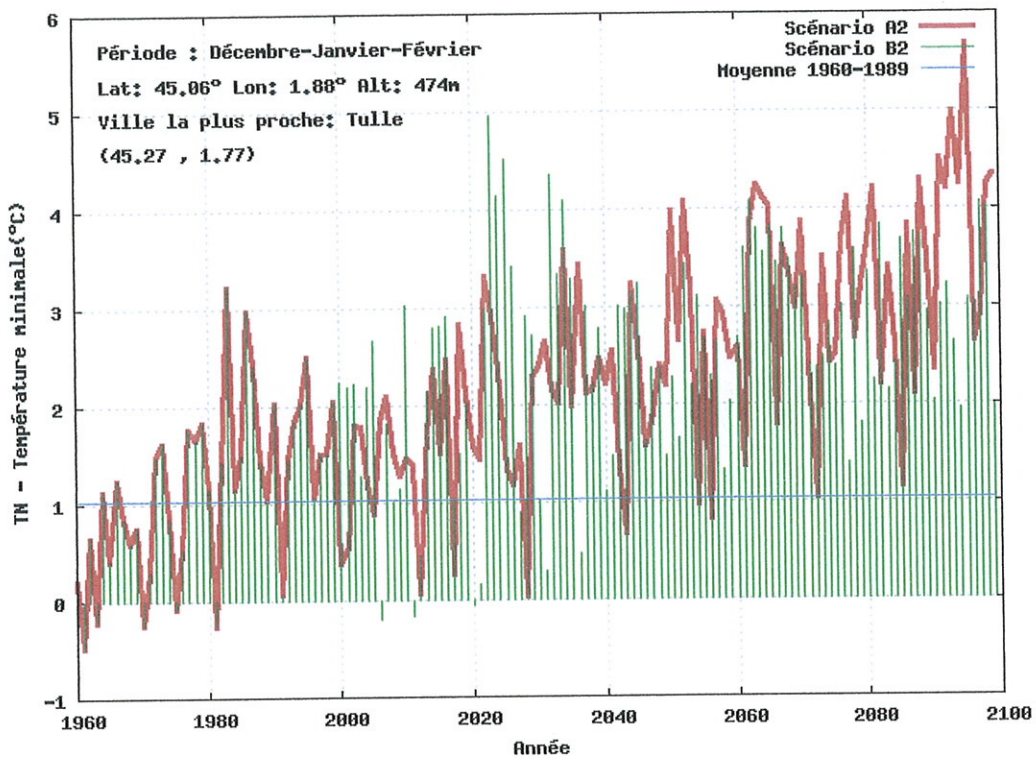


Figure 24 : Température minimale à Tulle (19) sur les mois de décembre-janvier-février d'après l'ONERC [84]

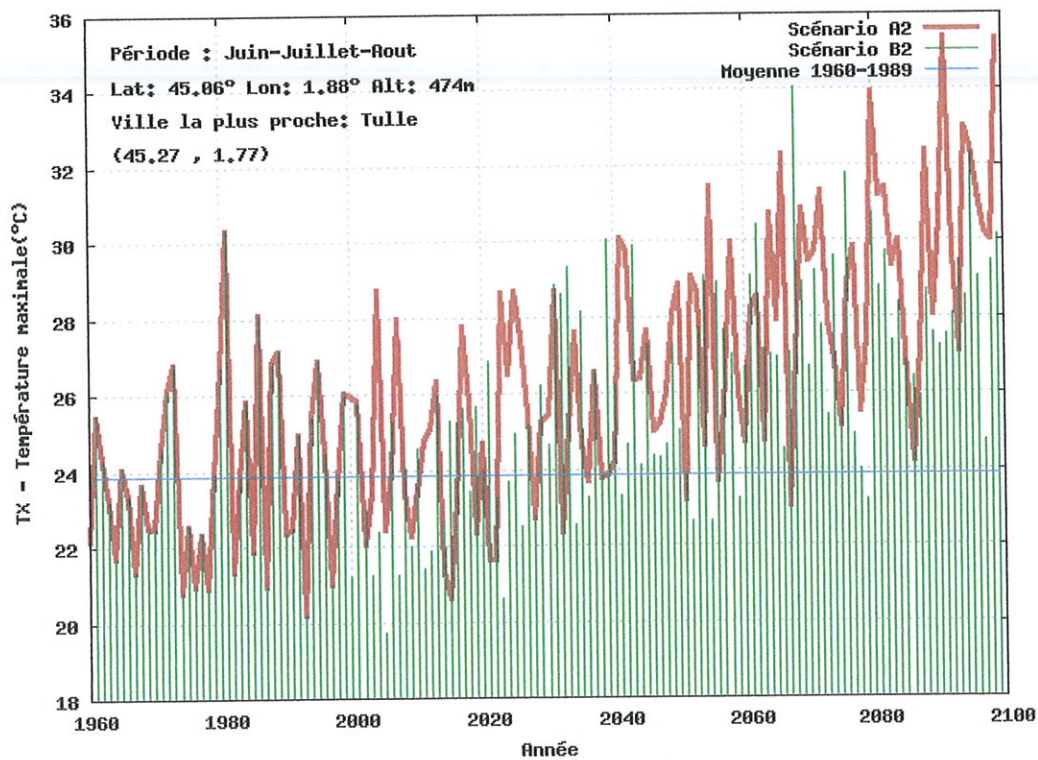


Figure 25 : Température moyenne à Tulle (19) sur les mois de juin-juillet-août d'après l'ONERC [84]

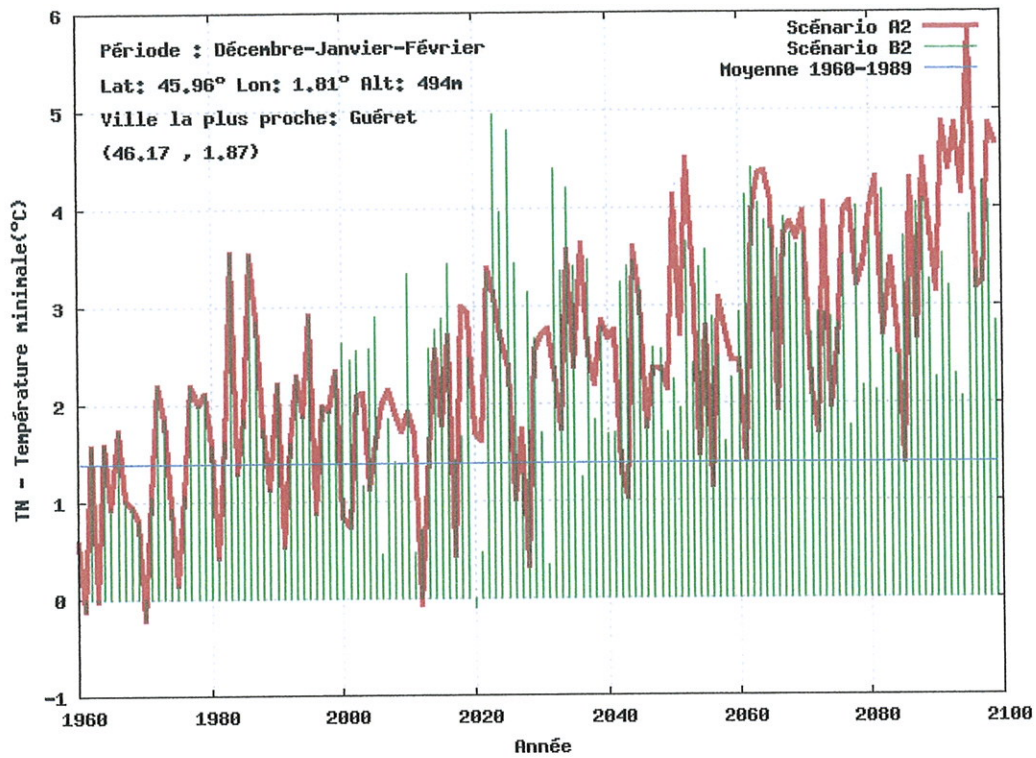


Figure 26 : Température minimale à Guéret (23) sur les mois de décembre-janvier-février d'après l'ONERC [84]

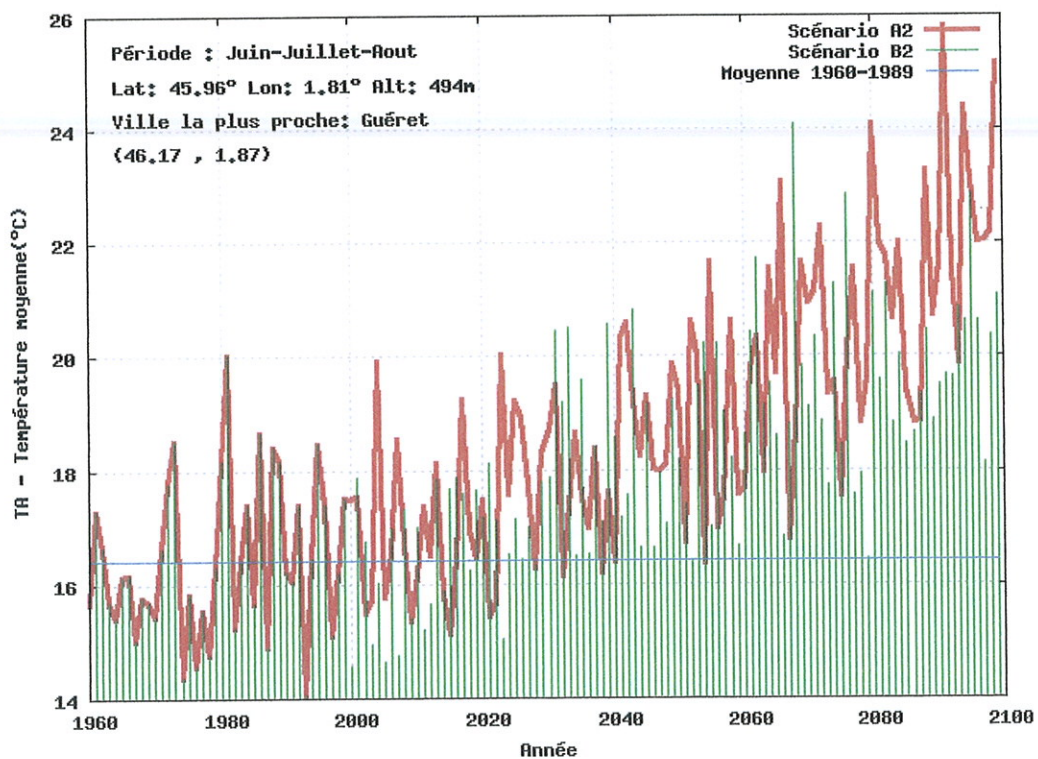


Figure 27 : Température moyenne à Guéret (23) sur les mois de juin-juillet-août d'après l'ONERC [84]

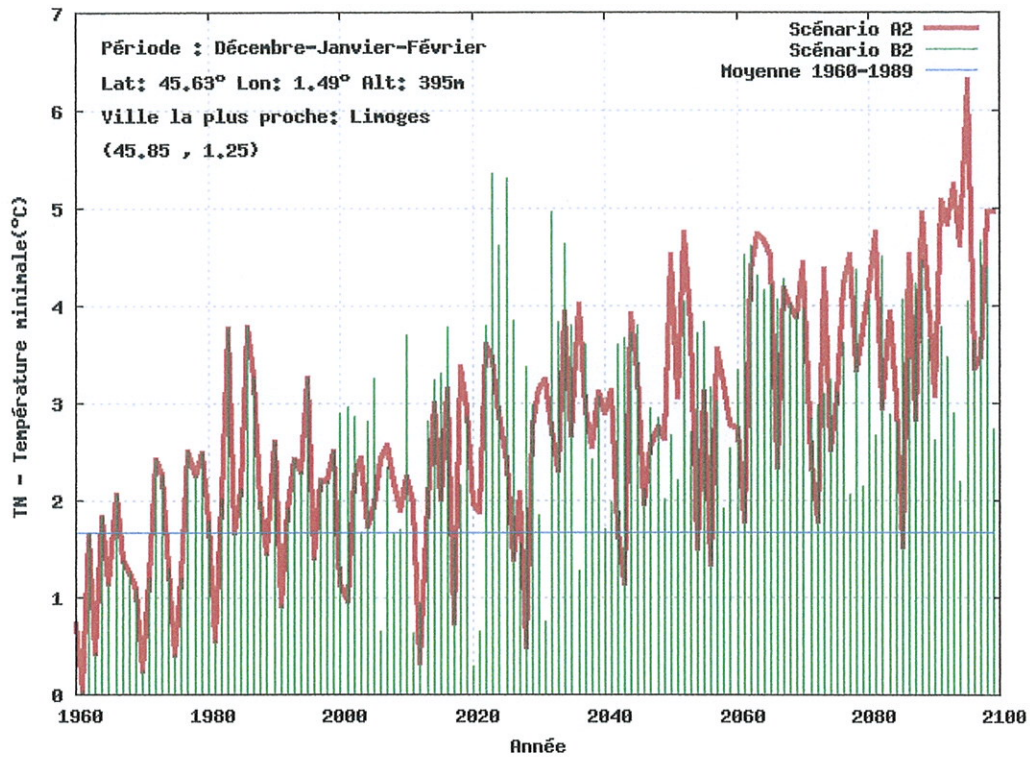


Figure 28 : Température minimale à Limoges (87) sur les mois de décembre-janvier-février d'après l'ONERC [84]

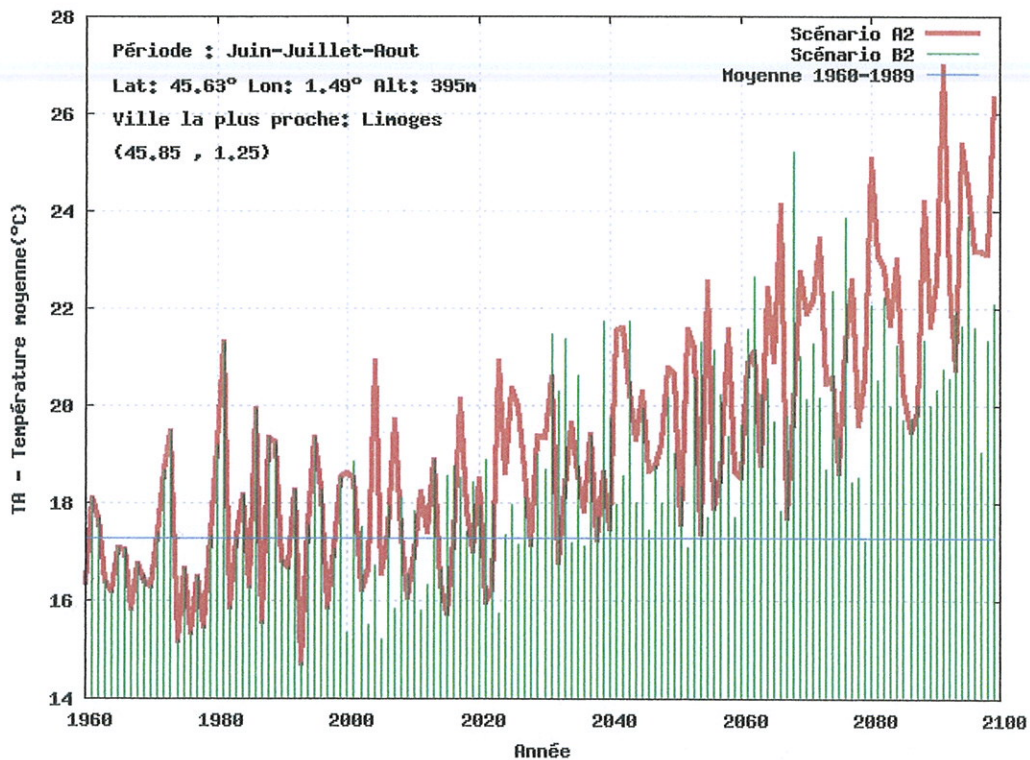


Figure 29 : Température moyenne à Limoges (87) sur les mois de juin-juillet-août d'après l'ONERC [84]

Six scénarios climatiques sont présentés (figures 24 à 29) : ils ne constituent pas des prévisions, mais deux exemples possibles par scénario des conditions climatiques futures pour les préfectures des 3 départements du Limousin. Il s'agit, pour chaque paramètre, de données journalières, moyennées :

- pour les températures minimales sur les mois de décembre, janvier et février ;
- pour les températures moyennes sur les mois de juin, juillet et août.

Ces données ont été calculées par le modèle climatique Arpège de Météo-France à partir de deux hypothèses d'évolution des concentrations en gaz à effet de serre établies par le Groupe intergouvernemental d'experts sur l'évolution du climat (GIEC).

L'hypothèse A2 correspond à un développement économique avec une orientation principalement régionale et une forte croissance démographique. La croissance économique et l'évolution technologique sont plus fragmentées et plus lentes. Les modèles climatiques projettent en moyenne, pour l'hypothèse A2, une augmentation d'environ 4°C de la température globale moyenne annuelle à la surface de la planète à échéance 2100 par rapport à sa valeur en 1990.

L'hypothèse B2 correspond à des émissions plus faibles de gaz à effet de serre, en raison d'orientations plus fortes vers la protection de l'environnement et l'équité sociale, une moindre croissance démographique et une évolution technologique modérée. Les modèles climatiques projettent en moyenne, pour l'hypothèse B2, une augmentation d'environ 2,6°C de la température globale moyenne annuelle à la surface de la planète à échéance 2100 par rapport à sa valeur en 1990.

Sur les 3 villes sélectionnées deux tendances générales se dégagent :

- la température moyenne sur les mois de juin, juillet et août augmente ;
- la température minimale sur les mois de décembre, janvier et février augmente également, le nombre de jours de gel diminue donc.

Par rapport aux moyennes observées dans l'intervalle 1960-1989 les courbes des températures moyennes estivales ou minimales hivernales ont une tendance à la hausse.

Il est à noter que les températures ne sont pas homogènes sur l'ensemble du Limousin.

Les facteurs clés pour la distribution des leishmanioses sont le climat et les vecteurs. Le changement climatique aura une influence sur :

- la distribution spatiale des vecteurs en permettant une extension vers le nord de l'aire de distribution des vecteurs. Le réchauffement climatique, en association avec les facteurs favorisant le développement des phlébotomes, facilitera cette extension et le développement de populations épidémiologiquement dangereuses ; *P. perniciosus* existe déjà dans toute la France ;

- la longueur de la période d'activité des vecteurs au cours de l'année en raccourcissant la période de développement larvaire et la période de diapause hivernale ;

- le cycle des leishmanies chez le vecteur : des observations expérimentales montrent l'augmentation du nombre de phlébotomes infectés avec une augmentation de la température.

A une température inférieure à 5°C les phlébotomes sont inertes. Avec un réchauffement de la température ils deviennent actifs : la digestion du sang s'amorce, les leishmanies sous formes promastigotes commencent à se multiplier dans l'intestin moyen des phlébotomes. L'optimum thermique de *L. infantum* se situe aux environs de 25°C en climat humide. (Rioux et al [70]). Une augmentation de la température va augmenter le nombre de phlébotomes infestés et favoriser la multiplication des leishmanies.

Il y a donc un risque d'amplification élevé de la leishmaniose canine en France en relation avec le changement climatique.

II Les phlébotomes présents en Limousin

II.1 Rappels bibliographiques [56]

Rioux et Golvan avaient signalé en 1969 la présence de *P. mascittii* en Corrèze.

Ils avaient également signalé la présence de *P. ariasi* dans plusieurs départements limitrophes : Lot, Dordogne, Charente, Vienne. Ils indiquent la présence de *P. mascittii* en Charente, dans le Puy de Dôme et en Allier.

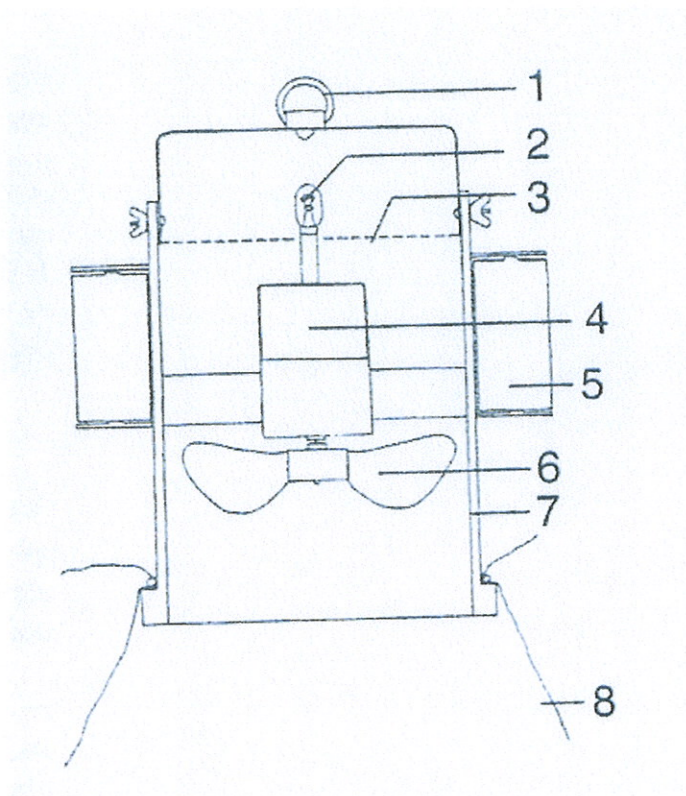


Figure 30 : Schéma d'un piège lumineux, Léger et Dépaquit [55]

1 : crochet de fixation ; 2 : ampoule ; 3 : grille métallique ; 4 : batterie ;
 5 : pile ; 6 : ventilateur ; 7 : cylindre ; 8 : cage de recueil en tissu à maille fine.



Figures 31 et 32 : Photos de pièges lumineux en place.

II.2 Captures

II.2.1 Méthodes de capture [48][55][73]

Deux méthodes ont été utilisées : les pièges adhésifs et les pièges CDC. Les pièges sont posés dans des abris d'herbivores (bergerie, étable, clapier, poulailler ...) et dans un chenil ou des cas de leishmanioses canines ont été signalés.

Les pièges adhésifs : il s'agit de feuilles de papiers enduites sur les deux faces d'huile de ricin. L'huile de ricin à l'avantage de n'être pas répulsive et totalement soluble dans l'alcool éthylique à 95°, ce qui permet une récupération facile des insectes. Ces pièges sont posés de façon à obturer presque complètement le gîte choisi, les phlébotomes qui sortent ou qui tentent d'entrer vont venir s'engluer sur ces pièges. Ces pièges sont tendus dans des abris d'herbivores.

Les pièges lumineux CDC : le piège est composé d'une ampoule qui permet d'attirer les insectes pendant la nuit, d'un ventilateur qui retient les insectes dans la nasse, d'une batterie qui permet le fonctionnement de l'ampoule et du ventilateur et d'une cage de recueil en tissu à mailles fines reliée au moteur par un cylindre en tissu. Ils sont posés le soir et relevés le matin (figures 30, 31, 32). Les pièges CDC sont tendus dans des abris d'herbivores. Les cages à insectes sont vidées à l'aide d'un aspirateur à pile.

Les insectes capturés sont examinés à la loupe binoculaire, les phlébotomes disséqués à la recherche de leishmanies et identifiés selon la clé mise au point par Leger et *al* [53].

II.2.2 Chenil de La Garde (87) [48]

Plusieurs cas de leishmaniose ont été signalés dans un chenil qui se trouve à 4 km à vol d'oiseau du centre ville de Limoges. Ce chenil a été étudié par le Dr Izri. Il est situé dans une propriété du quartier résidentiel de La Garde (données GPS : 45°48'nord et 1°15'est). Dans un cadre de verdure, ce chenil est implanté entre : au nord, l'habitation du propriétaire (à moins de 50 m), à l'est, une habitation voisine (à moins de 20 m) au nord, nord-ouest, un étang (à moins de 50 m) et les corps de bâtiments du domaine à environ 150 m comprenant,

en plus des habitations et dépendances, une étable, une bergerie, un poulailler et une volière. Cette ferme héberge en outre un chien qui déambule librement dans tout le domaine. Le chenil lui-même est un enclos rectangulaire d'environ 7 m de long sur 3 m de large, divisé en deux parties égales dans le sens de la longueur par un grillage qui sépare en deux groupes de trois les six chiens beagles qui y vivent. Une petite construction en dur, également divisée en deux, sert d'abri à ces animaux.

Des pièges adhésifs ont été posés par le Dr Izri en août 2002, ainsi que des pièges CDC en août 2002 et juillet 2008. Ils ont permis la capture de plusieurs phlébotomes. *Phlebotomus perniciosus* et *P. ariasi* ont été identifiés. Aucune leishmanie n'a été observée à la dissection des insectes. Pour la première fois dans la région de Limoges, la présence de phlébotomes, dont celle des deux vecteurs français de leishmaniose : *P. ariasi* et *P. perniciosus*, est mise en évidence.

II.2.3 Capture à Juillac (19)

Juillac est une petite bourgade de la Corrèze située à une vingtaine de km au nord de Brive entre les plateaux Corrèziens et le bassin de Brive.

Les nuits des 16 et 17 août 2008 j'ai posé 2 pièges CDC dans une bergerie dans laquelle vivent 5 moutons. Quatre phlébotomes ont été capturés : 3 mâles et une femelle de *P. perniciosus* (identifiés par le Dr Izri).

III Cas de leishmanioses canines

Les vétérinaires de Corrèze ayant répondu à l'enquête de Bourdeau et Groulade voyaient 1 à 5 cas par an de leishmanioses en 1988 [19]. En 2004 les vétérinaires de la Haute Vienne et de la Corrèze voient de 1 à 5 cas par an d'après l'enquête de Bourdeau [15] (figure 16 p 69).

ANIMAL	ORIGINE ET SEJOURS	SIGNES CLINIQUES	DIAGNOSTIC ET TRAITEMENTS
1. Labrador leishmaniose en 2003	Verneuil (87), jamais sorti du Limousin	Ulcérations des muqueuses, amaigrissement, insuffisance rénale	PCR >0 Zyloric* uniquement
2. Groendal leishmaniose en 2003	Verneuil (87), jamais sorti du Limousin	Ulcérations des muqueuses, amaigrissement, insuffisance rénale	PCR >0 Zyloric* uniquement
3. Croisé leishmaniose 08/08	Pompadour (19), nombreux voyages au Portugal	Ulcérations, troubles cutanés	Sérologie >0, Glucantime* Zyloric*
4. Cocker F. née en 2004 leishmaniose 02/08	Isle (87), voyages en France	Plaies jonctions cutané-muqueuses, ulcérations	Biopsie sérologie>0 Glucantime* Zyloric*
5. Beagle leishmaniose 08/94	Objat (19), voyages dans le midi	Kérato conjonctivite sèche	Sérologie>0 Glucantime*
6. Beagle leishmaniose 09/94	Objat (19), voyages à Alès (30)	Pododermatite quadripodale ulcéralive	Biopsie sérologie >0 Glucantime*
7. Husky F. née en 01/93 leishmaniose 08/94	Achetée à Antibes (06), vit à Voutezac (19)	Dermatose erythématoquameuse, face et oreilles	Sérologie >0 à 1/640 Glucantime* Zyloric*
8. Lévrier M. né en 01/00 leishmaniose 12/05	Orgnac (19), séjour en Espagne	Squames pavillons auriculaires, ulcérations, dermatite granulomateuse	Cytoponction ganglionnaire, Sérologie >0 à 1/320 Glucantime*
9. Croisée F. née en 10/01 leishmaniose 07/08	Larche (19), séjour à Toulouse (31)	Adénomégalie, épistaxis, amaigrissement, pyodermite	Sérologie >0 Marbofloxacine* Zyloric* Dépo médrol*

10. Fox terrier M. né en 1995 leishmaniose 2001	Saint Sylvestre (87), n'a jamais quitté le Limousin	Fatigue, épistaxis, anémie, hyperthermie	Sérologie >0 Non traité (traitement trop onéreux)
11. Chien de chasse leishmaniose 2002	Bessine (87) n'a jamais quitté le Limousin	Hyperkeratose nasale et des pattes	Sérologie>0
12. Croisé M. né en 2002 leishmaniose 2004	Brive (19), voyage au Portugal	Hyperthermie, anorexie, fatigue, ulcérations	Sérologie>0 Glucantime* Zyloric*
13. Fox terrier leishmaniose 1998	Saint Solve (19), n'a jamais quitté le Limousin	Uvéite bilatérale, hypertrophie rate et ganglions, dermatose granulomateuse	Sérologie>0
14. Croisée F. née en 1993 leishmaniose 2002	Brive (19), séjour à Marseille (13)	Atteintes cutanées : truffe, oreille, chanfrein, jarret	Sérologie>0
15 Cavalier King Charles F née en 2005 leishmaniose 2007	Brive (19), séjour sur la Côte d'Azur	Buphtalmie droite et uvéite bilatérale	Sérologie>0 Glucantime* Zyloric*
16 Rottweiler M. né en 2000 leishmaniose 03/06	Brive (19), nombreux voyages	Ulcérations, atteintes cutanées	Histologie>0 Sérologie>0 1/640
17 Griffon M. leishmaniose 07/04	Couffy sur Sarconne (19), acheté en Ardèche	Anémie, fatigue, troubles cutanés, épistaxis	Sérologie>0
18 Griffon F. leishmaniose 12/05	Couffy sur Sarconne (19), acheté en Ardèche	Anémie, onychogriphose	Sérologie >0 1/160
19 Griffon M né en 2007 leishmaniose 2008	Couffy sur Sarconne (19), n'a jamais quitté le Limousin	Anémie, onychogriphose, insuffisance rénale	Chien décédé leishmaniose suspectée par vétérinaire

Tableau n° 2 : Cas de chiens leishmaniens décrits par des vétérinaires de la région Limousin

Le tableau n°2 décrit les différents cas de leishmanioses canines vus par les vétérinaires de la région (les cas importés sont en noir, ceux pouvant être autochtones sont en rouge dans le tableau n°2).

Les cas 1 et 2 ont été diagnostiqués par le même vétérinaire qui avait été marqué en 2003 par le fait de voir deux cas de leishmanioses chez deux chiens de Verneuil n'ayant jamais quitté le Limousin.

De même les cas 10 et 11 ont été vus par un même vétérinaire, ces deux animaux appartenaient à des personnes âgées et n'avaient jamais quitté la Haute Vienne.

Le chien 13 est né en Corrèze et n'a jamais voyagé.

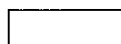
Les chiens 17,18 et 19 appartiennent à un même propriétaire de Couffy sur Sarconne (19) qui possède 7 griffons dont deux ont été achetés en Ardèche (17 et 18). Tous ces chiens sont logés dans un même chenil. Il s'agit d'un abri en parpaings couvert avec des ouvertures donnant sur un enclos extérieur. Ici la transmission par phlébotome semble cependant peu probable. Couffy sur Sarconne est situé à proximité d'Ussel en Haute Corrèze, la température dépasse rarement 15°C. Les jours de neige et gel en hiver sont relativement importants. Le climat semble ici beaucoup trop froid pour permettre le développement de phlébotomes. Les sérologies de ces 3 chiens, étant faiblement positives, sont à considérer avec prudence.

III.1 Micro foyer de La Garde (87), d'après Izri [48]

En avril 2000 le chien Nil meurt subitement. Il était de 3 ans, il avait un an à son arrivée dans le chenil. Son origine est inconnue. Il a donc pu vivre en zone d'endémie et y avoir contracté la leishmaniose. A Limoges, il n'a jamais présenté de signes évocateurs de leishmaniose et le vétérinaire n'a jamais demandé d'examen biologiques en ce sens. De plus, pendant son séjour sur le site, il aurait contaminé les autres chiens du chenil, ces derniers auraient présenté des signes de la maladie pendant que le chien était présent ou dans les mois qui ont suivi son décès.

Un second chien Milord d'origine inconnue arrive dans le chenil en janvier 2001, il est alors âgé de 5 ans. Il a pu séjourner en zone d'endémie et y avoir contracté la maladie. Dès le mois de mai il présente des signes évocateurs de leishmaniose qui seront confirmés par des examens biologiques. Or l'évolution de la leishmaniose est habituellement assez lente, les signes n'apparaissent que plusieurs semaines à plusieurs mois, souvent plus d'une année après la contamination. Milord était donc malade avant d'arriver dans le chenil. C'est donc vraisemblablement lui qui est à l'origine de la maladie sur le site et à partir de lui que se sont

Année	1996		1997	1998		1999	2000		2001		2002	
Mois	03	07		05	08		04		01-05	12		07
Nil ?		N					M					
Milord	N									M		
Mariol	N											
Oléron			N									



Durée du séjour dans le chenil

N : Naissance de l'animal



Durée du séjour avec leishmaniose connue

M : mort de l'animal



Mort de l'animal

Tableau 3 : classification des chiens par ordre d'apparition de la maladie à La Garde.

Noter qu'il n'y a eu aucun contact direct ou indirect entre Nil et Milord, d'après Izri [48]

Nom	Date	Prélèvement	IFI	ELISA	WB	ES	ED	NNN	PCR
Mariol	26-12-01	Sang	Négatif*	-3UA/mL	+ 2 bandes	négatif*			
	04-7-02	Sang	+1/1280* +1/160	+33UA/mL	+ 5 bandes	Positif*			
	12-8-02	Sang	+1/160	+22UA/mL	+ 5 bandes		négatif	Négatif	négatif
Oléron	18-12-01	Sang	+1/1280*			Positif*			
	04-7-02	Sang	+1/640*	+11UA/mL	+ 5 bandes	Positif*			
	10-8-02	Ganglion					négatif	Négatif	
	12-8-02	Sang	+1/160	+12UA/mL	+ 5 bandes		négatif	Négatif	négatif
Idéal	26-12-01	Sang	Négatif*	Négatif	Négatif	négatif*			
Icare	26-12-01	Sang	Négatif*	Négatif	Négatif	négatif*			
Œdipe	10-08-02	Ganglion					négatif	Négatif	
	26-12-01	Sang	Négatif*	Négatif	Négatif	négatif*			
Jappeur	26-12-01	Sang	Négatif*	Négatif	Négatif	négatif*			
Socrate	10-8-02	Ganglion					négatif	Négatif	
	26-12-01	Sang	Négatif*	Négatif	+ 1 bande		négatif*		
Chien de la ferme	26-8-02	Sang		Négatif	Négatif		négatif	Négatif	négatif

*examen réalisé au laboratoire vétérinaire départemental de Montpellier avant la présente enquête

Tableau 4 : résultats des examens sérologiques et parasitologiques effectués entre décembre 2001 et août 2002, d'après Izri [48]

propagés les parasites aux autres chiens du chenil. Sacrifié dès le diagnostic établi mai 2001, il n'a passé aucune saison estivale à Limoges et non seulement n'a pas été contaminé par les phlébotomes du site, mais surtout n'a pas pu contaminer ces insectes.

D'autres chiens vont ensuite être atteints.

La propagation des parasites ne s'est donc pas effectuée par les phlébotomes mais probablement par l'intermédiaire de seringues ou aiguilles contaminées (Gaskin et *al* [42]). C'est en effet, la seule hypothèse expliquant la contamination des autres chiens du chenil. Cette hypothèse est d'autant plus probable qu'à plusieurs reprises, les chiens du chenil ont été « traités » par injection à l'aide d'une même seringue pour plusieurs animaux. De plus, cette hypothèse permet de mieux comprendre pourquoi la maladie n'a touché que les chiens vivant dans le même box, car ces animaux se regroupent par affinité et sont traités en même temps ; il est donc probable que lors d'utilisation commune de seringue, celle-ci ne devait servir à « traiter » qu'un seul « lot » de chiens, ceux vivant dans le même box. C'est le cas de Mariol et Oléron qui vivaient dans le box de Milord. D'ailleurs, eux-mêmes ne pouvaient pas avoir importé la maladie, trop jeunes à leur arrivée dans le chenil, âgés seulement de trois mois, ils provenaient d'une région indemne de leishmaniose, l'île d'Oléron, et n'ont jamais quitté la région de Limoges. C'est donc bien à Limoges qu'ils ont été contaminés.

Certes, l'absence de sérums antérieurs à décembre 2001 pour l'ensemble des chiens ne permet pas de mieux dater le début de la maladie, mais l'évolution clinique permet de situer ce début selon toute vraisemblance à l'arrivée de Milord dans le chenil.

Concernant Socrate, il est vrai que la bande spécifique observée en Western Blot ne peut pas être interprétée comme un résultat spécifique, mais dans le contexte épidémique du chenil, ce résultat doit être considéré avec prudence ; il était possible que ce chien développe une leishmaniose, mais depuis il n'a pas présenté de signes cliniques (tableau 3).

Le tableau 4 donne les résultats des examens sérologiques et parasitologiques réalisés entre décembre 2001 et août 2002. Parmi les trois chiens leishmaniens signalés par le propriétaire, l'un, Milord, avait été sacrifié en mai 2001 en raison d'une leishmaniose cliniquement et sérologiquement confirmée. Les deux autres, Mariol et Oléron, ont été trouvés porteurs d'anticorps contre les leishmanies, mais aucun parasite n'a été mis en évidence par les

examens directs, les cultures sur milieu NNN ou l'amplification génique. Dans le sérum d'un quatrième chien, Socrate, une bande spécifique a été mise en évidence en WB, mais ce résultat est considéré comme non significatif.

D'autres examens ont été réalisés en juillet 2003 (tableau 5).

CHIEN	IMMUNO EMPREINTE	CULTURE	PCR
JAPPEUR	2 bandes : 14, 31 KDa	Négatif	Négatif
TAQUIN	23 kDa	Négatif	Négatif
IDEAL	14 kDa	Négatif	Négatif
OLERON	5 bandes : 14, 18, 21, 23, 31 KDa		
SOCRATE	1 bande : 21 KDa	Négatif	Négatif

Tableau 5 : examens sérologiques et parasitologiques réalisés en juillet 2003

Dans les examens du tableau n°5, 3 chiens présentent une bande spécifique en immunoempreinte Socrate (la même qu'en janvier 2001), Taquin et Idéal. Ces résultats sont non significatifs ; Jappeur présente 2 bandes spécifiques, il est cependant asymptotique ; il est probablement porteur asymptotique de la maladie. Oléron présente 5 bandes spécifiques (les mêmes que sur les examens précédents).

Depuis ces examens il n'y a pas eu de nouveaux cas de leishmaniose détectés dans ce chenil. L'absence actuelle d'anticorps pour les autres chiens ne doit pas masquer le risque d'une transmission par du matériel commun d'injection ou par des phlébotomes. Ces derniers, présents sur le site, peuvent à l'occasion de conditions météorologiques favorables, s'infecter sur les chiens malades et propager la maladie aux autres chiens du chenil, voire à d'autres chiens du voisinage.

III.2 Micro foyer de Brivezac (19)

Brivezac est situé en Corrèze à proximité de Beaulieu sur Dordogne à une altitude d'environ 400 m. Brivezac est longé par la rivière Dordogne. Cette commune est au sud de la Corrèze, relativement proche du Lot. Le climat y est doux. Le chenil est placé sur une colline.

L'épidémie est apparue dans un chenil du hameau de Chassac (données GPS : N 45° 01' 52'' et E 1° 50' 17' "). Le propriétaire est un chasseur qui possède en permanence une



1



5



2



6



3



7



4

Photos réalisées au chenil de Brivezac :

1 : chenil ; 2 onychogriphose et ulcération ; 3 prélèvement du suc ganglionnaire ; 4 mise en culture sur milieu NNN ; 5 6 7 chiens leishmaniens.

Figure 33 : Photos du chenil de Brivezac

quinzaine de chiens de race Porcelaine. Le chenil est composé de 8 boxes contenant en moyenne 2 chiens chacun. Les boxes ont un mur arrière en bois, un toit en tôle, le reste des murs ainsi que les séparations sont en grillages. Le sol est bétonné. Dans chaque box il y a une niche en bois remplie de feuilles de tabac (la nicotine a un pouvoir insecticide). Les boxes sont très propres avec un sol légèrement incliné permettant une meilleure hygiène. Ils sont très régulièrement nettoyés (tous les 2 jours) (figure 33). A proximité du chenil il y a un petit enclos abritant 2 chèvres naines, une volière contenant essentiellement des pigeons et la maison des propriétaires. La plupart des voisins sont agriculteurs : ainsi à quelques centaines de mètres de la propriété il y a des étables, des bergeries ainsi que des prés contenant des ovins et des bovins. A l'exception de Réglisse tous les chiens sont nés en Corrèze et ne chassent qu'en Corrèze.

Fin 2004 Réglisse, présente des problèmes de peau. Le propriétaire décide de l'emmener chez le vétérinaire. Après plusieurs consultations le propriétaire apprend au vétérinaire que Réglisse est originaire du Midi. Le vétérinaire soumet donc Réglisse à une sérologie de leishmaniose qui s'avère positive. Cette chienne, née en 2000, achetée dans le Midi afin de renouveler les femelles du chenil sera euthanasiée en 2007 (date d'achat inconnue).

En février 2005 certains chiens sont suspects (faiblesse, asthénie...) des sérologies leishmaniennes sont réalisées par IFI (valeurs usuelles < 160) :

- Sam : 20 (< 160) : négatif ;
- Roulette : < 20 (< 160) : négatif ;
- Maya : < 20 (< 160) : négatif.

En mai 2007 des sérologies leishmaniennes sont réalisées par IFI (valeurs usuelles < 160) sur plusieurs chiens. Samy et Ali présentent plusieurs signes cliniques évocateurs d'une leishmaniose (adénomégalie, amaigrissement, onychogryphose, intolérance à l'effort...) :

- Vautrot : 20 (< 160) : négatif ;
- Passion : < 20 (< 160) : négatif ;
- Samy : 640 : positif ;
- Ali : 320 : positif ;
- Roulette : 80 (<160) : négatif ;
- Bidou : 20 (< 160) : négatif ;
- Azur : 20 (<160) : négatif.

Chien	Année naissance	IFI 2004	IFI 02/2005	IFI 05/2007	IFI Été 2007	IFI 09/2007
REGLISSE	2000	+				
SAM	2001		-			+
ROULETTE	2000		-	+		+
MAYA	1996		-		+	
VAUTROT	2004			-		
PASSION	1999			-		
AZUR	2005			-		
SAMY	2001			-		+
ALI	2005			+		
BIDOU	2006			-		
ANIS	2005					+

Tableau 6 : Récapitulatif des IFI réalisées sur les chiens du chenil de Brivezac

ANNEE	96	00	01	04	05	06	07			08
MOIS							05	ETE	09	
REGLISSE		N	ARRIVEE ?					M		
ROULETTE		N								
ALI					N					
MAYA	N									M
SAM			N							TTT
SAMY			N						M	
ANIS					N					



Durée du séjour dans le chenil



Durée du séjour avec leishmaniose connue

N : naissance / M : mort de l'animal / TTT : Traitement Glucantime* Zyloric*

Tableau 7 : classification des chiens par ordre d'apparition de la maladie à Brivezac.

Le seul chien qui n'est pas né en Corrèze est Réglisse, qui vient du Midi, son arrivée exacte dans le chenil est inconnue.

Dans l'été 2007 la chienne Maya présente des troubles cutanés et des ulcérations. Elle est vue par le vétérinaire ; il suspecte une leishmaniose qui sera confirmée par IFI. Cette chienne décèdera en 2008.

En septembre 2007 des sérologies leishmanioses sont réalisées par IFI (valeurs usuelles < 160) sur plusieurs chiens :

- Sam : > 1280 : positif ;
- Samy : 320 : positif ;
- Roulette : 640 : positif ;
- Anis : 1280 : positif.

Initialement Roulette était asymptomatique, sa leishmaniose fut découverte par IFI.

Le traitement étant très onéreux le propriétaire a décidé de tester la bithérapie Zyloric*/Glucantime* sur Sam. Samy décède en 2007.

Le tableau 6 dresse un bilan des IFI réalisées sur les chiens du chenil.

Le tableau 7 récapitule l'ordre d'apparition de la maladie dans le chenil. Réglisse, achetée dans le midi a probablement importé la leishmaniose dans ce chenil. Elle était probablement atteinte lors de son achat mais ne présentait pas encore de signe clinique. En effet la période d'incubation de cette maladie peut durer plusieurs mois voire quelques années, les signes cliniques n'apparaissant qu'après cette période. Depuis, régulièrement sur des chiens du même chenil, nés sur place en Corrèze, des leishmanioses sont découvertes : soit par l'apparition de signes cliniques (ulcération, amaigrissement, adénopathie) qui amènent le propriétaire à consulter, soit par des sérologies. En effet plusieurs sérologies ont été effectuées sur la plupart des chiens du chenil. L'apparition de plusieurs cas conduit à pratiquer des sérologies de leishmaniose sur l'ensemble des chiens. Ainsi Samy et Ali seront atteints, viendra ensuite Maya, puis Sam, Anis et Roulette.

Le 11 septembre 2008 nous rencontrons le propriétaire avec le Dr A. Izri. Nous pouvons donc voir des chiens plus ou moins atteints avec onychogriphose, adénomégalie, ulcères cutanés essentiellement localisés sur les coussinets et face sénile :

- Sam ;
- Anis ;
- Ali ;

- Roulette.

Ces chiens présentent des taux d'anticorps en faveur d'une leishmaniose. Mais d'autres chiens présentent des signes suspects notamment des adénomégalies :

- Bambou ;
- Bambi ;
- Azur ;
- Vautrot.

Des ponctions ganglionnaires sont réalisées sur les chiens leishmaniens et sur les chiens présentant une adénomégalie. Ces ponctions sont ensuite transférées sur des milieux NNN associés à : Amikacine, Vancomycine et Pénicilline G. Des étalements sur lame sont également réalisés. Mais les examens des frottis et les cultures sur milieu NNN n'ont malheureusement pas permis de retrouver de leishmanies.

Dans ce chenil de nombreux cas de leishmaniose sont apparus après l'arrivée d'une chienne du Midi. Cette chienne est restée asymptomatique un certain temps puis a présenté des signes cliniques caractéristiques. Depuis, de nombreux chiens ont été touchés. Ici l'hypothèse d'une transmission par phlébotome paraît vraisemblable. Brivezac est situé au sud de la Corrèze, le climat en été paraît compatible avec la pullulation de phlébotomes.

Une enquête entomologique, avec pose de pièges à phlébotomes dans le chenil et dans les abris d'herbivores les plus proches, en été, permettrait de valider cette hypothèse.

IV Cas de leishmanioses humaines

Ces dernières années quatre cas de leishmanioses humaines importées ont été vus au CHRU de Limoges.

IV.1 Leishmaniose cutanée à *L. major*

Une jeune femme, née en juillet 1964 dans le XIX^{ème} arrondissement de Paris, résidant à Chanteix (19) part en voyage au Mali à Bamako du 1^{er} au 21 février 2005. Après son retour des lésions cutanées apparaissent vers le 15 mars 2005. En juin 2005 elle consulte. Elle est vue dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHRU de Limoges. Cette jeune

femme est négative au HIV, elle n'est pas traitée par immunosuppresseur et n'est pas greffée. Elle présente une lésion unique sur le bras gauche : érythème prurigineux évoluant vers une ulcération croûteuse d'environ 1,5 cm de diamètre. Une biopsie cutanée est réalisée. L'examen direct et la culture *in vitro* sont positifs. *Leishmania major* MON-26 est identifié. Cette jeune femme sera traitée par Triflucan* (Fluconazole) 200 mg/jour pendant 6 semaines.

IV.2 Leishmaniose viscérale à *L. infantum* chez une enfant de 2 ans

Une fillette née en juillet 2003 à Limoges est vue en pédiatrie médicale en mai 2005. Elle est née à Limoges, habite à Angoisse (24). Ses lieux de résidence successifs pendant les mois précédents le diagnostic sont Lanuejols dans les Cévennes (30) chez ses grands parents en août 2004, octobre 2004, janvier 2005 et avril 2005 et Palavas les Flots (34) en juillet 2004 et mai 2005. Sa maladie évolue depuis une semaine quand elle arrive en pédiatrie médicale avec fièvre, adénopathie, splénomégalie, pâleur cutanée avec anémie et thrombopénie. Elle est négative au HIV, n'est pas greffée et n'est pas sous immunosuppresseur. Un prélèvement de moelle osseuse est réalisé. L'examen direct par coloration, la culture (milieu de Schneider), la PCR et l'immunofluorescence sont positifs. Il s'agit d'une leishmaniose viscérale à *L. infantum*.

IV.3 Leishmaniose viscérale à *L. infantum* chez un enfant de un an

Un jeune garçon né à Limoges en février 2004, vivant à Limoges, part un mois en août 2004 avec ses parents dans leur pays d'origine : le Portugal. Il est vu en janvier 2005 aux urgences pour hyperthermie et pancytopenie. Il passe ensuite en pédiatrie médicale au CHRU de Limoges pour asthénie, fièvre, pâleur cutanée associées à une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. Les premiers symptômes sont apparus depuis une trentaine de jours. La pancytopenie, le syndrome inflammatoire, le syndrome tumoral et le syndrome anémique font évoquer une leucémie en première intention. L'échotomographie révèle une hépatosplénomégalie et un météorisme abdominal. Un prélèvement de moelle osseuse est effectué. L'examen direct après coloration est positif : il y a présence de leishmanies dans les macrophages, la culture sur milieu de Schneider est positive, la PCR est positive. Le diagnostic immunologique par hémagglutination est cependant négatif. L'identification enzymatique révèle *Leishmania infantum* MON-1.

IV.4 Leishmaniose cutanée chez une personne travaillant à Cayenne

Un homme né en 1963, originaire d'Egletons (19), travaillant à Cayenne est vu dans un hôpital de Cayenne en avril 2003 pour lésions cutanées. Il présente 3 lésions : préaxillaire droite, face latérale droite du thorax et genou gauche. Des frottis et biopsies des lésions cutanées sont effectués. L'examen parasitologique, après coloration au MGG, révèle la présence de leishmanies. En mai 2003 il reçoit deux ampoules de Pentacarinat* IM à 300 mg. En septembre 2003, il consulte au CHRU de Limoges en dermatologie. La cicatrisation débute, il y a cependant persistance d'un aspect croûteux. Une quatrième lésion est apparue sur le pouce gauche. Le patient reçoit donc les 2 et 4 septembre 2003, deux injections de Pentacarinat* (4mg/kg).

IV.5 Limousin et leishmaniose humaine

Au CHRU de Limoges, les rares cas de leishmanioses humaines vus ces dernières années sont tous importés. Deux des cas sont des leishmanioses viscérales à *L. infantum* chez des enfants ayant voyagé en zone d'endémie (Portugal et Cévennes). Les deux autres cas concernent des adultes ayant voyagé à Cayenne et au Mali, deux destinations dans lesquelles les leishmanioses cutanées sont très répandues. Actuellement il n'y a donc pas de leishmaniose humaine autochtone en Limousin.

V Discussion

En raison de sa grande diversité géographique et du probable réchauffement climatique, le Limousin risque de devenir un foyer actif de leishmaniose. Des cas « autochtone » à partir d'un chien leishmanien importé avec une transmission par phlébotome paraît plus vraisemblable dans les zones du Limousin présentant le climat le plus chaud. En effet des cas de leishmaniose canine autochtone seraient nettement plus probables dans le bassin de Brive que sur les Hauts Plateaux. Sur ces Hauts Plateaux les températures ne dépassent que très rarement les 15 degrés, le développement de phlébotome y semble impossible. Alors que sur des plateaux plus bas avec des climats plus doux la présence de phlébotomes est vraisemblable.

Les deux principaux vecteurs de leishmaniose en France sont *P. perniciosus* et *P. ariasi*. *Phlebotomus ariasi* est présent dans le sud de la France. Sa répartition géographique déborde vers le nord de part et d'autre du Massif Central jusque dans la Sarthe et la Touraine. Il se retrouve jusqu'à des altitudes de 800 mètres (Izri [48]). *Phlebotomus perniciosus* abonde dans les régions de Marseille et de Nice mais sa répartition géographique couvre presque toute la France. Il est très présent dans le milieu péri-domestique, péri-urbain et se retrouve même en milieu urbain. Ces phlébotomes prolifèrent en climat humide. Ces deux espèces se retrouvent en Limousin. Rioux et Golvan avaient signalé la présence de *P. masciitii* en Corrèze dès 1969, ce phlébotome a été retrouvé dans des départements très au nord de la zone d'endémie (figure 12 p 60) et bien que jamais très abondant il pourrait jouer un rôle de vecteur. La densité des vecteurs est cependant relativement faible, n'étant en rien comparable avec celle du sud de la France.

L'élevage est important en Limousin, notamment bovin et ovin. Les phlébotomes prolifèrent volontiers dans les abris d'herbivores dans lesquels ils trouvent de très bonnes conditions de développement.

Les phlébotomes deviennent actifs la nuit à la recherche de nourriture, de repas sanguins (pour les femelles) ou de partenaires. Leur vol est de faible portée : inférieure à 300 m. Il ne piqueront donc que des hommes ou des animaux présents à proximité de leurs gîtes de repos.

Le chêne pubescent est abondant en Limousin, il constitue un indicateur écologique de la localisation de *P. perniciosus*. Il est donc probable de trouver *P. perniciosus*. Le chêne vert, indicateur écologique de *P. ariasi*, se retrouve également en Limousin. La répartition de *P. masciitii*, par contre, n'est en rien tributaire des facteurs écologiques. Cette espèce a une aptitude à coloniser en faible abondance, des régions beaucoup plus septentrionales que celles auxquelles se limitent les autres espèces.

En Limousin, il y a de nombreux chiens. Aujourd'hui les chiens voyagent beaucoup plus que dans le passé. Ainsi il n'est pas rare de voir un chien contracter une leishmaniose lors d'un voyage en zone d'endémie. Le tableau 2 (p 89) illustre cette notion. La plupart des chiens leishmaniens suivis par les vétérinaires de la région ont été atteints durant un voyage. Ces chiens constituent donc un réservoir de leishmaniose. La présence de phlébotome

permettra ensuite la contamination d'autres chiens. Certains chiens sont plus exposés que d'autres : en effet des chiens vivant en appartement seront moins exposés que ceux qui vivent dans des niches à la campagne et qui passent leurs nuits dehors, les phlébotomes étant actifs après le coucher du soleil.

Le chat ou le renard peuvent aussi être réservoir de *L. infantum*, ces animaux également présents en Limousin pourraient constituer un risque.

Des foyers de leishmaniose canine existent en Limousin. Le Dr Izri a décrit un foyer à la périphérie de Limoges. Dans ce foyer la contamination par seringues semble possible. Un autre foyer est présent à Brivezac. Pour ce second foyer la contamination de l'ensemble du chenil par des phlébotomes après l'arrivée d'un chien malade semble l'hypothèse la plus probable. La pose de pièges à phlébotomes dans ce chenil ainsi que dans les abris d'herbivores situés à proximité permettrait de confirmer cette hypothèse. Certains vétérinaires évoquent également des cas de leishmanioses chez des chiens n'ayant jamais quitté la région. La contamination par phlébotome à partir de chiens réservoirs semble une explication possible pour ces cas.

Actuellement les cas de leishmanioses humaines vus en Limousin sont tous d'importation. Une contamination par phlébotomes à partir du réservoir canin est un risque à redouter. Ce risque est d'autant plus grand chez les populations sensibles. Les populations à risques sont les immunodéprimés : personnes atteintes du VIH, thérapeutiques immunosuppressives ... Contrairement à la Côte d'Azur, ces populations sont peu importantes en Limousin. Le risque est donc faible. Par contre en Limousin, il y a de nombreuses personnes âgées. Ces personnes habitent souvent à la campagne et du fait de leur âge sont immunodéprimées et pourraient contracter plus facilement une leishmaniose. La dénutrition, fréquente chez les personnes âgées pourrait être un facteur aggravant. De plus ces personnes vivent souvent avec des chiens. *Phlebotomus perniciosus*, *P. ariasi* et *P. mascittii* sont anthropophiles ; ils sont donc capables de transmettre l'affection à l'homme, et des cas sporadiques de leishmaniose humaine pourraient être à redouter.

Le micro-foyer endémique idéal se définit ainsi : nombreux abris naturels, développement de résidences dans des zones de collines boisées, élevage d'herbivores et de volailles et présence de chiens [1]. La plupart des conditions semblent réunies en Limousin.

En Limousin, la présence simultanée des vecteurs et de chiens leishmaniens, réservoir de parasites, représentent un risque certain de leishmaniose, mais ne suffisent pas à assurer la transmission vectorielle endémique de la maladie. En effet, d'autres facteurs sont indispensables :

- la densité des vecteurs : doit être relativement élevée car le pourcentage de phlébotomes infectés et infectants est habituellement faible ; ce taux varie de 0,1 % à 1 % dans la grande majorité des cas, même s'il est plus important autour d'un chien parasité ;

- les conditions climatiques : influent directement sur la densité des phlébotomes et le développement des leishmanies dans l'organisme de l'insecte (Rioux et *al* [70]). En effet, plus les températures sont élevées et plus les phlébotomes sont nombreux. D'autre part, une température comprise entre 20 et 25°C pendant plusieurs jours successifs (5 à 12 jours) est indispensable pour qu'un phlébotome infecté lors d'un repas sanguin sur un chien malade devienne vecteur.

Actuellement seuls des micros foyers de leishmaniose canine sont observés en Limousin. Cependant si le climat continue à se réchauffer, les conditions climatiques deviendront nettement plus favorables au développement de leishmaniose tant humaine que canine.

Troisième partie :

**TRAITEMENTS DES LEISHMANIOSES ET
PROPHYLAXIE**

La thérapeutique des leishmanioses humaines et canines est dominée par les dérivés stibiés qui demeurent les traitements de première intention. Toutefois au cours de la co-infection leishmaniose viscérale/VIH, ou dans les cas de résistance aux antimoniés, l'amphotéricine B tend à s'imposer en première intention surtout sous sa forme encapsulée dans les liposomes [30].

I Médicaments disponibles [2][78]

I.1 Antimoniés pentavalents

L'efficacité des antimoniés dans le traitement des leishmanioses est confirmée par près d'un siècle d'utilisation. Les deux produits disponibles sont l'antimoniote de N-méthyl glucamine (Glucantime*) pour la France et le stibogluconate de sodium (Pentostam*) pour les pays Anglo-saxons. Chimiquement voisin le Glucantime* résulte d'une liaison à un sucre : le méglumine ; alors que le Pentostam* est issu d'une réaction entre antimoine et acide gluconique (figure 34). Ils ont une teneur en antimoine distincte de 8,5 % pour le Glucantime* (85 mg/mL) et de 10 % pour le Pentostam* (100 mg/mL) [2][30].

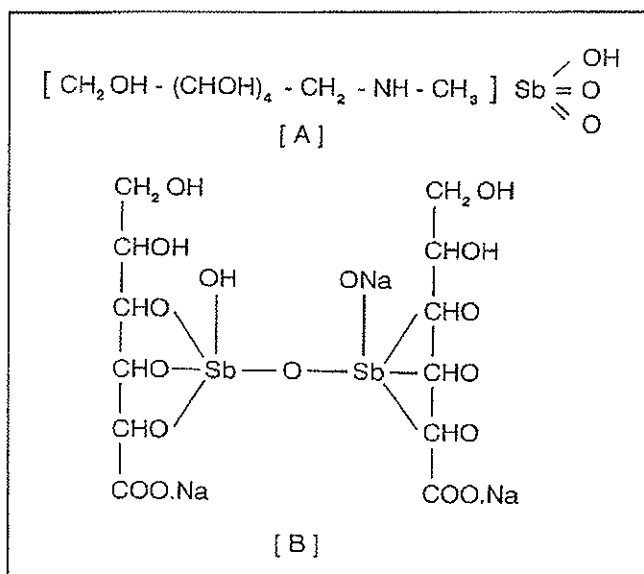


Figure 34 : Formules chimiques de l'antimoniote de N-méthylglucamine [A] et du stibogluconate de sodium [B]

L'antimoine agit sur les leishmanies en inhibant la synthèse d'adénosine triphosphate, l'oxydation glycolique et le métabolisme des acides gras [37].

Les stibiés présentent plusieurs inconvénients : ils requièrent une longue période de traitement, ils doivent être administrés par voie parentérale, leurs effets secondaires limitent leur utilisation : toxicité hépatique, toxicité pancréatique, toxicité cardiaque, toxicité hématologique, nausées et douleurs abdominales. Il est difficile de faire la différence entre les effets secondaires et les signes de la maladie [39].

Ils sont contre-indiqués en cas de pathologie cardiaque, rénale et hépatique et fortement déconseillés en cas de grossesse [22].

Les dérivés pentavalents de l'antimoine peuvent être utilisés par voie intramusculaire, intraveineuse lente ou intralésionnelle.

I.2 Amphotéricine B [30][39][27]

L'amphotéricine B déoxycholate (Fungizone*) est un antibiotique antifongique de la famille des macrolides polyénique, extrait de *Streptomyces nodosus*, utilisé pour traiter les mycoses systémiques (figure 35). Elle est utilisée dans les leishmanioses graves (viscérales et cutanéomuqueuses) ou résistantes au antimoniés. Elle s'administre par perfusion.

Le mécanisme d'action repose sur l'apparition d'un trouble de perméabilité membranaire. Ce phénomène est lié à la formation de prépores puis, selon la concentration d'amphotéricine B et des constituants membranaires, de pores membranaires, véritables trous à travers la membrane. Ces pores apparaissent comme l'assemblage (membranaire voire transmembranaire) de molécules d'amphotéricine B stérols membranaires. Ces stérols (ergostérol ou cholestérol) sont attirés par l'amphotéricine B, bousculant ainsi la constitution de la membrane, et s'associent avec elle pour former une structure creuse en leur milieu. L'affinité étant très forte, l'activité antifongique de l'amphotéricine B est alors en partie expliquée. L'affinité de l'amphotéricine B pour le cholestérol des membranes humaines, moindre, n'est pas nul et explique ainsi une partie de la toxicité observée.

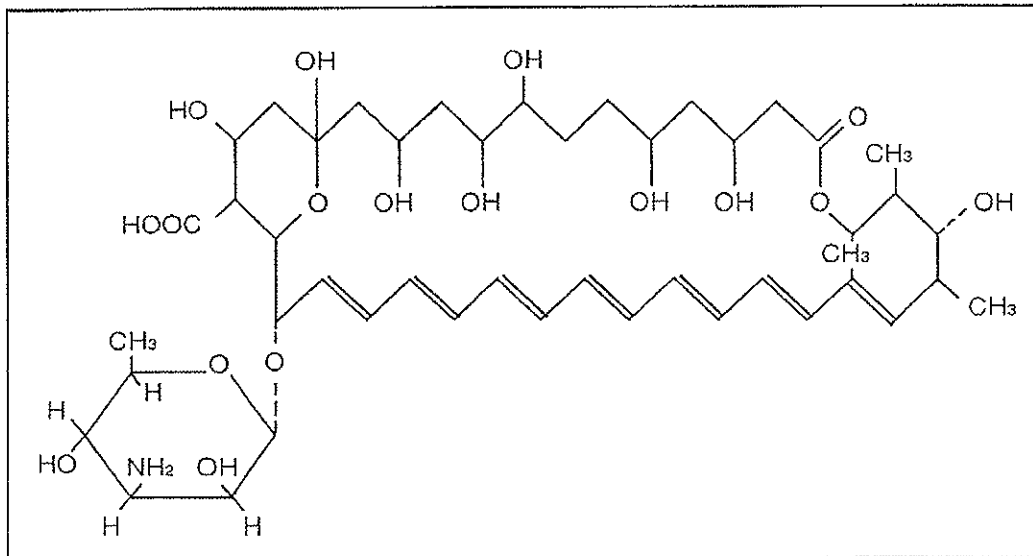


Figure 35 : Formule chimique de l'amphotéricine B

Les effets secondaires immédiats sont probablement dus à la libération de cytokines, il s'agit principalement de fièvre, de frissons, de nausées, de céphalées, et de phlébite de la veine perfusée. Aucune attitude ne permet réellement de réduire significativement ces effets secondaires qu'il s'agisse de la durée de perfusion ou de l'utilisation de médicaments associés. Les autres effets secondaires sont une néphrotoxicité, des troubles cardiaques, des troubles métaboliques, rarement une anémie avec ou sans hémolyse, une leucopénie, une thrombopénie et une hypocalcémie. Les inconvénients de l'amphotéricine B reposent donc sur les effets secondaires liés à la perfusion et sa toxicité.

L'efficacité de l'amphotéricine B comme antileishmanien est supérieure chez le hamster à celle des antimonies. En Inde dans le traitement de la leishmaniose viscérale, elle a également montré de meilleurs résultats.

La leishmaniose chez l'immunodéprimé apparaît généralement rebelle à la thérapeutique antimoniee classique, ainsi les patients sont souvent traités à l'amphotéricine B en première intention.

En solution aqueuse, l'amphotéricine B se répartit schématiquement en trois états : une forme agrégée responsable de la toxicité, une forme oligomère (essentiellement dimère) dotée d'une moindre toxicité et une forme monomérique peu toxique responsable de l'activité antifongique. L'équilibre entre ces trois formes varie avec la concentration d'amphotéricine B et avec le solvant. Le choix du support de solubilisation est alors très important pour réduire la proportion de forme toxique d'amphotéricine B, l'amphotéricine B étant amphotère. L'amélioration de la sélectivité de l'action de l'amphotéricine B en solution lipidique sera donc fonction du ou des lipides support.

L'amphotéricine B déoxycholate (Fungizone*) reste l'antifongique de référence pour la plupart des infections fongiques systémiques. Sous cette forme colloïdale aqueuse, la toxicité de ce médicament est importante, elle est centrée sur l'atteinte rénale.

Les propriétés physicochimiques de l'amphotéricine, notamment son caractère amphotère, ont permis d'envisager son association à des structures lipidiques : Ambisome*, Amphocil* et Abelcet*. Parmi ces structures lipidiques, les liposomes permettent effectivement une nette diminution de la toxicité de l'amphotéricine B in vitro (hémolyse, fuite potassique) et chez l'animal (mortalité, toxicité rénale). Ces trois formulations sont dites liposomales mais une seule correspond réellement à un liposome : Ambisome*.

L'Ambisome* (ou L-Amb) est la seule formulation correspondant à une forme liposomale d'amphotéricine B. Il s'agit de petits liposomes unilamellaires. La toxicité de ce produit est très inférieure à celle de la Fungizone* autant in vitro que chez l'animal et chez l'homme. La pharmacocinétique de l'Ambisome* est avantageuse avec, en plus de concentrations sériques élevées et prolongées, un captage par le système réticulo-endothélial.

L'Amphocil* (ou ABCD : Amphotericin B Colloidal Dispersion) est constitué de structures discoïdes d'un diamètre moyen de 122 nm faites d'un complexe stable de sulfate de cholestérol lié à l'amphotéricine B. Cette solution colloïdale ne laisse théoriquement pas de forme libre d'amphotéricine B. L'activité antifongique in vitro de ce produit est globalement similaire à celle de la Fungizone*. Chez l'animal, la néphrotoxicité est moindre que celle de la Fungizone*, probablement parce que le produit est préférentiellement capté par le tissu réticulo-endothélial, notamment le foie. Chez l'homme, la toxicité immédiate est similaire à celle de la Fungizone* et la toxicité rénale semble moindre alors que la cinétique ne semble pas présenter de particularité par rapport à l'amphotéricine B.

L'Abelcet* (ou ABLC : Amphotericin B Lipid Complex) est une structure non strictement liposomale. Cette fraction lipidique ne contient pas de phase aqueuse et se présente sous forme d'un ruban dans lequel les molécules d'amphotéricine B sont insérées. In vitro, cette formulation semble moins toxique mais aussi moins active que l'amphotéricine B à la même concentration ; chez l'animal l'Abelcet* est nettement moins toxique que l'amphotéricine B ce qui permet, par une augmentation posologique, d'améliorer l'index thérapeutique.

Les préparations d'amphotéricine B lipidiques offrent l'avantage d'une toxicité réduite et d'un meilleur ciblage des compartiments infectés des cellules. Les nouvelles formulations sont très efficaces et bien tolérées. Parmi les trois formes lipidiques : l'Ambisome* est celle qui a le meilleur indice d'efficacité/innocuité mais c'est aussi la plus onéreuse.

Les avantages de l'amphotéricine B liposomale par rapport à l'amphotéricine B déoxycholate sont un meilleur confort (moins de fièvre et de frissons en cours de perfusions), une meilleure tolérance rénale dès lors que la dose cumulée dépasse 10-15 mg/kg ainsi qu'une réduction du nombre de perfusions et de la durée d'hospitalisation. La meilleure tolérance rénale de la formulation liposomale est particulièrement avantageuse chez l'insuffisant ou le greffé rénal et dans les cas d'élévation de la créatinémie sous amphotéricine B déoxycholate.

L'amphotéricine B liposomale est très efficace et peu toxique dans le traitement des leishmanioses viscérales. Elle doit être administrée directement en perfusion, le nombre de séances est limité : de une à six injections.

I.3 Pentamidine [30][40][22]

La pentamidine est une diamine aromatique dont il a été extrait deux sels utilisés dans le traitement des leishmanioses : le mésylate de pentamidine qui n'existe plus que pour l'usage vétérinaire et l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat*) (figure 36).

Les diamidines aromatiques perturbent le métabolisme des protéines et des acides nucléiques, désorganisent l'ADN en formant des complexes, interagissent avec l'ARN et inhibent la synthèse des phospholipides.

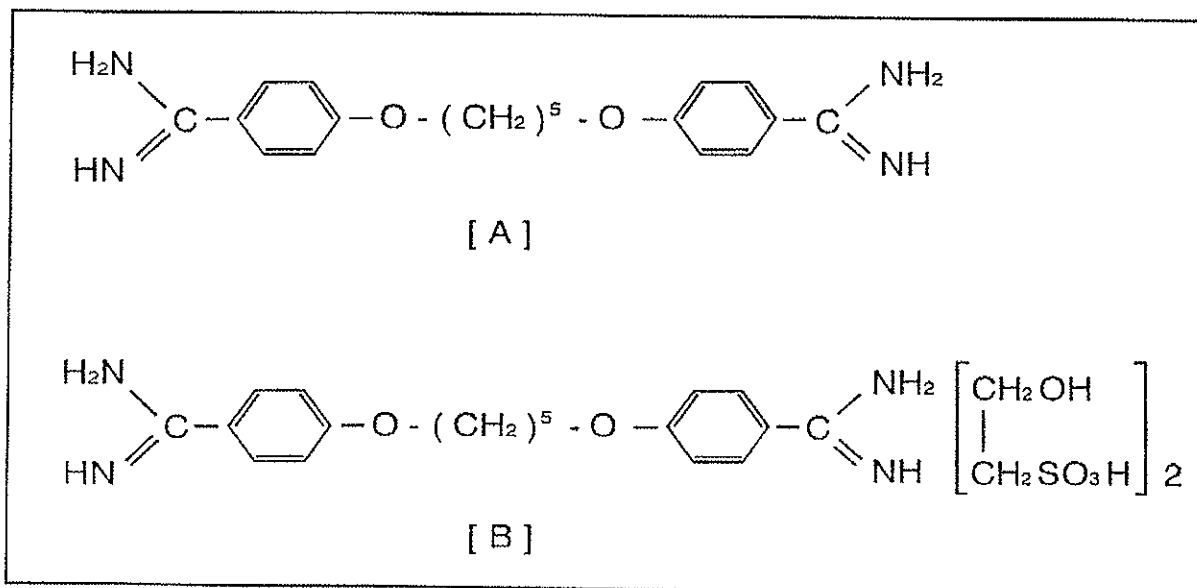


Figure 36 : Formules chimiques du mésylate [A] et de l'iséthionate [B] de pentamidine

L'absorption digestive est nulle et nécessite une administration par voie parentérale. La pentamidine est mieux tolérée par voie intraveineuse que par voie intramusculaire. Les effets indésirables sont essentiellement des allergies, une toxicité pancréatique qui peut induire un diabète insulino-dépendant, une toxicité rénale et une toxicité sanguine.

I.4 Allopurinol [30][37]

L'allopurinol (Zyloric*) est un analogue structural de l'hypoxanthine utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie. L'allopurinol intervient dans le métabolisme des purines en s'incorporant à l'ARN parasite pour lequel il a un effet létal.

L'analogie structurale de l'allopurinol avec l'hypoxanthine lui permet de s'incorporer à l'ARN des leishmanies, qui ne peuvent synthétiser les bases puriques, et ainsi de perturber leur croissance (figure 37).

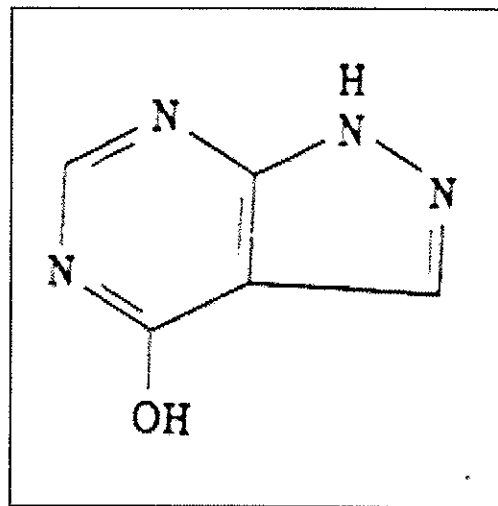


Figure 37 : Formule chimique de l'allopurinol

Les effets indésirables de l'allopurinol sont des troubles digestifs, des réactions cutanées et des rares hypersensibilités généralisées. Le Zyloric* s'utilise per os.

I.5 Miltéfosine [13][22][81]

La miltéfosine (Impavido*) (figure 38) est un alkyl-phosphocholine qui a été homologuée en Inde pour traiter les leishmanioses viscérales qui deviennent dans ce pays de plus en plus

résistantes aux traitements habituels. La miltéfosine avait été développée au départ pour lutter contre le cancer du sein, mais son activité sur les leishmanies fut découverte par criblage. C'est un traitement oral des leishmanioses viscérales et cutanées qui apparaît comme une solution à la chimiorésistance. Ce médicament est sous autorisation temporaire d'utilisation. C'est une molécule abortive et tératogène.

Le mécanisme d'action est encore inconnu mais il est suggéré que la miltéfosine peut inhiber la synthèse des phospholipides des leishmanies. Elle peut aussi interférer avec la transduction de signal, le métabolisme des lipides et la biosynthèse de l'ancrage du glycosylphosphatidylinositol. Impavido* est absorbé par le tractus gastro intestinal suite à une administration orale et ensuite distribué dans l'organisme [81].

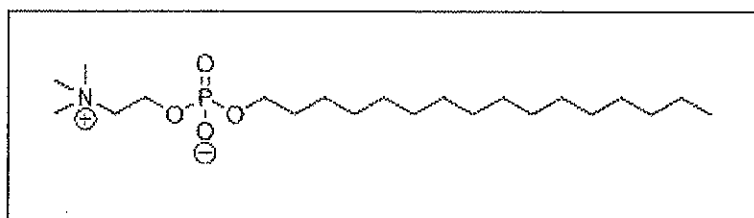


Figure 38 : Formule chimique de la miltéfosine

Cette nouvelle molécule pourrait être très intéressante dans la leishmaniose notamment viscérale par sa prise orale et son efficacité (94% de taux de guérison à la dose de 100 mg/jour pendant quatre semaines dans une étude) [22].

Le traitement s'accompagne souvent de signes digestifs inconfortables : nausées, vomissements, diarrhées surtout au moment des premières prises.

L'index thérapeutique est assez étroit. La miltéfosine constitue un progrès important pour le traitement des leishmanioses mais ne peut être utilisé chez les femmes enceintes ou refusant la contraception.

I.6 Imidazolés [30][37][40]

Les dérivés de l'imidazole sont des antifongiques qui se sont avérés décevants dans le traitement des leishmanioses. Ils sont crédités d'une activité antileishmanienne pas toujours clairement établie : kétoconazole ou Nizoral* et itraconazole ou Sporanox* (figure 39)[30].

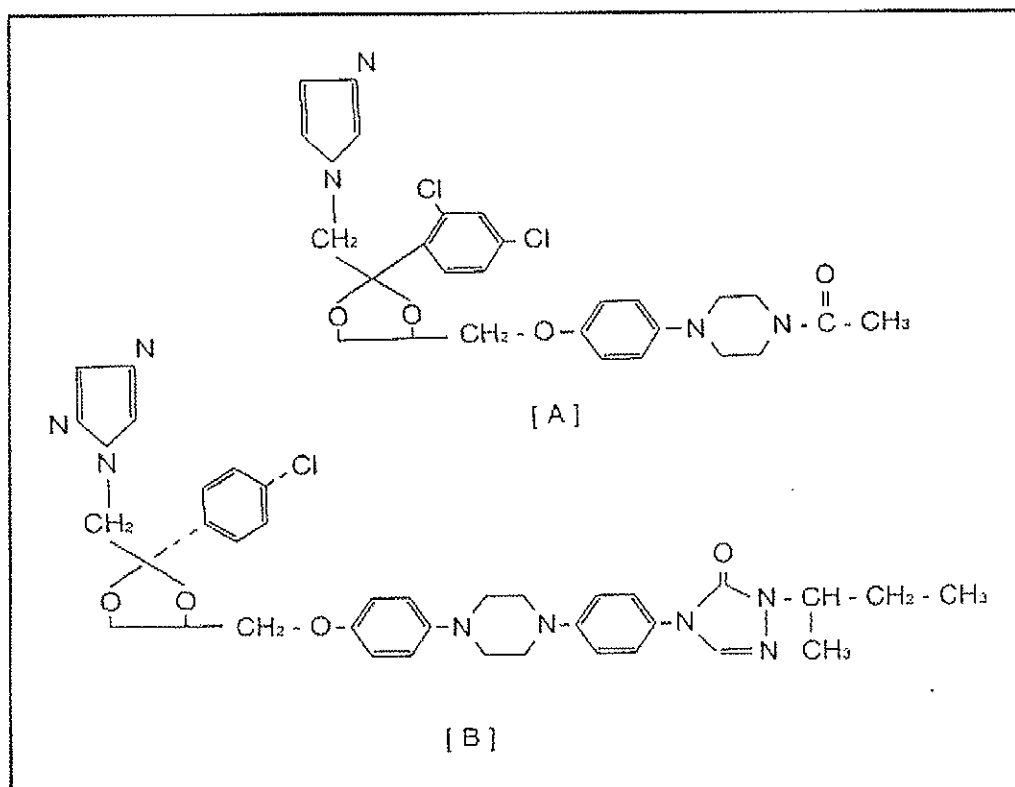


Figure 39 : Formules chimiques du kétaconazole [A] et de l'itraconazole [B]

Les imidazolés inhibent le cytochrome P450. Ils agissent en accélérant la glycogénolyse chez les parasites : il apparaît qu'ils favorisent la formation de phosphorylase active à partir de phosphorylase inactive. C'est cette phosphorylase active qui intensifie la glycogénolyse ; il en résulte un épuisement de la réserve glycogénique des parasites puis la mort par carence glycogénique. Leur action s'étend aussi au métabolisme protidique : formation de complexes avec l'ADN et inhibition de la synthèse des acides nucléiques. Les imidazolés s'utilisent per os. La tolérance est bonne, les effets secondaires sont rares : intolérance digestive (nausée, vomissement), cutanée (prurit, rash, urticaire), atteinte hépatique.

I.7 Interféron γ [30]

L'interféron gamma (IFN γ) est une lymphokine produite naturellement par les lymphocytes T helpers et les cellules tueuses NK après stimulation par certains antigènes ou mitogènes. Il possède de nombreuses propriétés immunomodulatrices, dont l'activation des macrophages. L'interféron γ -1b recombinant humain est produit par génie génétique chez *Escherichia coli* : Imukin*.

Le défaut d'activation des macrophages parasités par IFN γ est considéré comme un des éléments fondamentaux du développement de l'infection leishmanienne. C'est pourquoi l'apport d'IFN γ de synthèse est conçu comme moyen thérapeutique substitutif destiné à relancer la production de radicaux oxygénés et de dérivés nitrogénés, et à augmenter l'activité leishmanicide des macrophages. Les effets antileishmaniens de cette molécule reposent aussi sur d'autres propriétés immunomodulatrices dont : l'augmentation de l'expression des molécules d'histocompatibilité de classe II à la surface des macrophages et la présentation de l'antigène aux lymphocytes T, l'action sur la différenciation des lymphocytes Th0 en Th1 et la prolifération des Th1, la stimulation des cellules cytotoxiques NK et CD8. Enfin l'IFN γ est connu pour accroître in vitro l'activité antileishmanienne des dérivés antimoniés.

Des essais cliniques combinant IFN γ et dérivés antimoniés ont montrés une efficacité supérieure dans le traitement des leishmanioses viscérales et cutanéomuqueuses que les dérivés pentavalents utilisés seuls. En revanche l'administration périlésionnelle d'IFN γ dans les leishmanioses cutanées est apparue moins efficace que celle des antimoniés.

La toxicité dépend de la dose et de la fréquence des injections. Les effets indésirables les plus fréquents sont fièvre, frissons, céphalées, myalgie et asthénie.

Dans les principaux essais thérapeutiques l'IFN γ était utilisée en intramusculaire à la posologie quotidienne de 100 mg par mètre carré de surface corporelle.

I.8 Paromomycine ou aminosidine sulfate [22]

Dans l'état du Bihar, la paromomycine injectable (15 mg/kg d'aminosidine sulfate en IM sur 21 jours) n'a pas été moins efficace que l'amphotéricine B déoxycholate (14 mg/kg cumulés sur un mois) (94,6% versus 98,8% pour le traitement de la leishmaniose viscérale de l'immunocompétent). La paromomycine peut être utilisée par voie intramusculaire, intraveineuse lente ou intralésionnelle (figure 40).

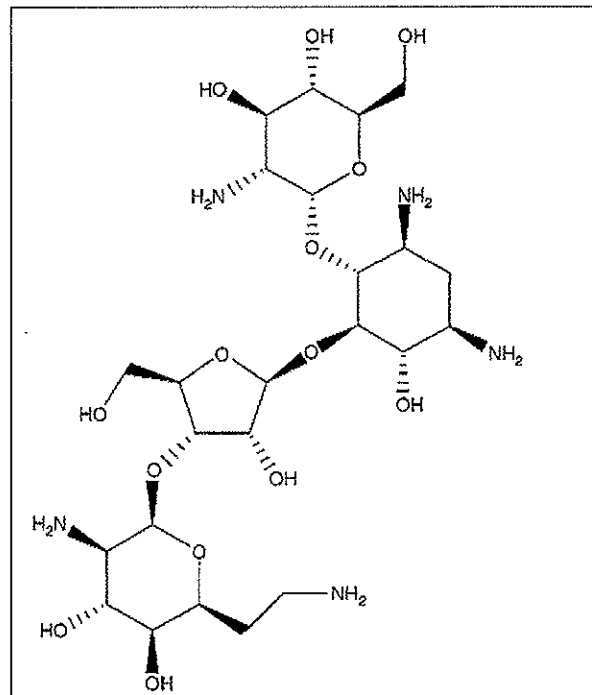


Figure 40 : Formule chimique de la paromomycine

I.9 Autres [22][39]

D'autres molécules peuvent être utilisées : atovaquone, sitamaquine et azithromycine.

La sitamaquine (amino-8-quinoléine WR6026), utilisable par voie orale, bénéficie d'une efficacité indiscutable, mais à supposer que les étapes finales de son développement clinique confirment son potentiel, elle ne sera pas disponible avant plusieurs années. Les effets secondaires sont des problèmes gastro-intestinaux, des céphalées et une méthémoglobinémie.

II Traitement des différentes formes de leishmanioses humaines à *L. infantum*

[30]

II.1 Traitement de la leishmaniose viscérale [22][30]

Dans ce paragraphe seul les schémas de traitement validés au cours d'essais prospectifs comparatifs sont évoqués.

Le traitement classique utilise les antimoniés pentavalents en cure de 28 jours à la dose de 20 mg Sb^V/kg/jour.

La synergie reconnue entre antimoniés et allopurinol rend possible l'adoption d'un schéma thérapeutique associant antimonié (20 mg/kg/jour) et allopurinol (15 mg/kg/jour) durant 20 à 28 jours dans la leishmaniose viscérale. Les antimoniés pentavalents (20 mg/kg/jour pendant 15 jours) peuvent aussi être associés à la paromomycine sulfate (11 mg/kg/jour pendant 15 jours en IM).

La paromomycine sulfate est à administrer en IM pendant 21 jours à une posologie de 11 mg/kg.

L'amphotéricine B peut être utilisée. L'amphotéricine B déoxycholate s'utilise à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour jusqu'à l'obtention de 14 à 20 mg/kg de dose cumulée. L'amphotéricine B liposomale peut aussi être employée à 3 mg/kg à J1, J5 et J10 : elle présente une efficacité plus rapide et une meilleure tolérance.

La pentamidine a été abandonnée en monothérapie car elle est trop toxique aux doses efficaces.

Une amino-8-quinoléine orale (sitamaquine = WR6026) est en cours de développement.

La guérison une fois acquise se manifeste par la disparition des symptômes cliniques et la normalisation des constantes biologiques. Les anticorps circulants décroissent progressivement et disparaissent dans les 6 à 8 mois suivants la guérison. Les rechutes sont rares chez l'immunocompétent.

Certains auteurs conseillent de compléter le traitement d'attaque, chez les immunodéprimés, par une prophylaxie secondaire. Chez l'immunodéprimé le traitement d'attaque comprend :

- amphotéricine B déoxycholate 0,5 à 1 mg/kg/jour jusqu'à 20 à 40 mg/kg de dose cumulée ;
- ou amphotéricine B liposomale 3 à 5 mg/kg/jour jusqu'à 40 mg/kg de dose cumulée ;

- ou dérivés pentavalents de l'antimoine à la dose de 20 mg Sb^V/kg/jour pendant 28 jours ;
- ou miltéfosine à 2,5 mg/kg/jour pendant 28 jours.

Ces auteurs conseillent donc une prophylaxie secondaire par de l'amphotéricine B complexée aux lipides avec une injection à 3 mg/kg toutes les trois semaines [22].

D'autres schémas prophylactiques bien que non validés lors d'essais prospectifs comparatifs sont possibles :

- miltéfosine à 150 mg/jour ;
- ou pentamidine à 4 mg/kg toutes les 2 à 4 semaines ;
- ou dérivé pentavalent de l'antimoine à 20 mg Sb^V/kg toutes les 1 à 3 semaines ;
- ou amphotéricine B liposomale avec 2 à 5 mg/kg toutes les 2 à 6 semaines.

Il faut diminuer autant que possible l'immunosuppression ou optimiser la multithérapie antirétrovirale chez un patient infecté par le VIH. Cependant l'efficacité de ces prophylaxies secondaires n'a pas été prouvée. Ces traitements secondaires pourraient favoriser l'émergence de souches résistantes.

Chez la femme enceinte les dérivés de l'antimoine, la miltéfosine, la pentamidine (contre indication relative aux deuxième et troisième trimestres) et la paromomycine (par analogie avec d'autres aminosides, ototoxicité fœtale possible) sont contre indiqués. L'amphotéricine B déoxycholate ou l'amphotéricine B liposomale peuvent être prescrites.

Pour les personnes présentant des antécédents cardiaques les dérivés de l'antimoine sont contre indiqués. Surveillance électrolytique et électrocardiographique très étroites sont nécessaires pour la pentamidine, la paromomycine et l'amphotéricine B.

Pour les insuffisants rénaux la paromomycine et l'amphotéricine B déoxycholate sont contre indiquées. L'adaptation des doses est possible pour les dérivés pentavalents de l'antimoine, la pentamidine et l'amphotéricine B associée aux lipides.

II.2 Traitement de la leishmaniose cutanée localisée [22][30]

Dans le traitement des leishmanioses cutanées localisées à *L. infantum* trois attitudes distinctes peuvent être adoptées :

- abstention thérapeutique pour certaines lésions bénignes ;
- traitement local pour des lésions uniques sans diffusion lymphatique avec injections intra lésionnel d'antimoniés pentavalents ;
- traitement général par voie parentérale (antimoniés pentavalents / pentamidine) ou par voie orale (Zyloric* ou imidazolés).

Le traitement général des leishmanioses cutanées par antimoniés par voie parentérale comprend 20 mg Sb^V/kg/jour, en cure de 20 jours. La pentamidine peut aussi être utilisée par voie parentérale : il faut de 3 à 5 injections intramusculaires séparées chacune par un intervalle de 2 à 3 jours, la dose est de 4 mg/kg/injection.

Par voie orale les doses les plus courantes d'imidazolés pour les leishmanioses cutanées sont chez l'adulte de 200 à 400 mg/jour pendant 1 à 3 mois, c'est cependant le temps d'évolution normal de la maladie sans traitement.

Le rapport bénéfice-risque des traitements proposés dans la leishmaniose cutanée, maladie non mortelle mais parfois gravement mutilante, est parfois difficile à déterminer.

Les recherches actuelles portent sur des traitements qui ne nécessitent pas d'injections. Des crèmes à la paromomycine sont efficaces mais ne sont pas encore largement disponibles.

II.3 Traitement de la leishmaniose cutanée disséminée [30]

Une fois établie la leishmaniose cutanée diffuse s'avère résistante à long terme à la thérapeutique bien que les antimoniés pentavalents par voie générale puissent en améliorer le tableau clinique. La pentamidine a aussi fait preuve d'un certain degré d'efficacité mais à des doses très fortes proches de la toxicité. Il peut être justifiable pour cette forme sévère de la maladie d'utiliser les dernières avancées thérapeutiques : amphotéricine B encapsulée ou interféron γ .

II.4 Traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse [2][30]

Pour les formes cutanéomuqueuses le traitement antimonié est recommandé à la dose de 20 mg Sb^V/kg/jour pendant 20 jours. Pour les cas avancés ou résistant aux antimoniés il est possible d'utiliser l'amphotéricine B. Le traitement doit être précoce pour limiter l'extension.

II.5 Evolution des traitements [22][39]

La situation actuelle est donc meilleure qu'il y a quelques années grâce à l'apparition de nouveaux produits : amphotéricine B liposomale, miltéfosine et paromomycine. Elle reste cependant compliquée et l'embellie pourrait être de courte durée. En effet les leishmanies peuvent devenir résistantes aux médicaments et être ensuite transmises à d'autres patients : ce risque est important dans les foyers anthroponotiques de leishmaniose. Le risque d'apparition de souches résistantes pourrait être prévenu en donnant aux patients plusieurs traitements en même temps pour préserver l'efficacité des médicaments actuels et futurs. Pour limiter l'extension de la résistance aux dérivés de l'antimoine et prévenir l'émergence de la résistance à la paromomycine, ou à la miltéfosine, il convient d'identifier les meilleurs schémas de co-administration. Cette technique est cependant difficile à réaliser car il existe peu de médicaments utilisables par voie orale, la plupart étant des injectables. Quand le patient présente une co-infection VIH-leishmaniose le traitement est plus long et la guérison est rarement définitive. En dépit de l'efficacité réelle de certains des médicaments actuellement disponibles, il convient de poursuivre le développement de nouvelles molécules pour faire face au risque permanent d'apparition de résistances.

III Traitement de la leishmaniose canine

Un diagnostic de certitude est nécessaire à l'instauration du traitement ; le traitement systématique des chiens seulement suspects n'est pas recommandé. Ce traitement est en effet long, coûteux et non inoffensif : il faut donc le réserver aux chiens malades chez lesquels il est vraiment indiqué. Les stibiés, base du traitement, sont en effet des toxiques hépato-renaux. La leishmaniose canine s'accompagne de lésions viscérales graves notamment d'hépatonéphrites. C'est l'étendue et la gravité de ces lésions qui justifie ou contre-indique le traitement. L'opportunité du traitement sera donc appréciée après examen de l'activité fonctionnelle du foie et des reins après dosage de la créatinémie et de l'urémie. La

créatinémie chez le chien devient anormale au-delà de 14 mg/L et très grave à partir de 80 mg/L. Pour l'urémie le seuil d'anomalie se situe à 0,50 mg/L et le caractère très grave à partir de 1,5 mg/L [40].

L'insuffisance rénale peut induire à instaurer uniquement un traitement symptomatique (réhydratation, corticothérapie, inhibiteur de l'enzyme de conversion) [20].

La plupart des auteurs reconnaissent l'impossibilité d'obtenir une guérison définitive et la nécessité de reprendre le traitement lors des rechutes [37][40].

Afin d'éviter l'émergence de souches résistantes susceptibles d'infecter l'homme il est préférable de ne pas utiliser certains médicaments chez le chien pour les réserver à un usage humain : amphotéricine B, paromomycine, miltéfosine [22][20].

L'utilisation immodérée de l'amphotéricine B chez le chien en zone d'endémie est discutable car l'apparition de souches résistantes à l'amphotéricine B aurait des conséquences désastreuses pour les sujets humains co-infectés par le VIH et pour traiter des souches de leishmanies résistantes aux antimonies [12].

Lors d'une enquête, sur les pratiques diagnostiques et thérapeutiques, réalisée chez les vétérinaires praticiens en 2000 par Coulibaly et *al* [29] il a été révélé que les protocoles de traitements utilisés par les vétérinaires sont relativement homogènes, tout au moins pour les molécules utilisées. Dans la majorité des cas le traitement de base est le Glucantime* éventuellement associé au Zyloric*, ce qui peut être considéré comme le traitement de choix. Le Zyloric* est très fréquemment utilisé et même utilisé en monothérapie dans certains cas. En revanche les posologies du Glucantime* et du Zyloric* peuvent varier dans des proportions importantes d'un vétérinaire à l'autre sans raison apparente. De plus les principales causes de non traitement sont dues à une absence de motivation du propriétaire, l'état d'immunodépression du propriétaire du chien, la présence d'un nourrisson ou un mauvais état général du chien.

Le traitement de consensus actuel repose sur l'association de :

- Glucantime* à la dose de 100mg/kg/jour par voie sous cutanée, tous les jours pendant 3 à 4 semaines ; tout autre protocole modifiant la dose, la voie, la

fréquence ou le rythme peut diminuer l'efficacité, augmenter la toxicité et favoriser l'émergence de souches résistantes ;

- Zyloric* à la dose de 15 mg/kg/12h per os, en permanence en raison de ses propriétés leishmaniotiques, peut être prescrit dès le premier jour [20].

Les stibiés entraînent une bonne amélioration clinique, mais le chien demeure infecté, et le plus souvent rechute au bout de quelques mois. Il convient donc de prévoir au départ que cet animal devra être suivi pendant toute sa vie, et subir un certain nombre de cures (onéreuses). Un suivi sérologique peut aider à prévoir les rechutes [23].

Le Pentostam* s'utilise à la dose 0,1 mg/kg/jour en intra veineuse pendant 7 jours puis arrêt pendant 7 jours et reprise 7 jours. Le Lomidine* (Pentamidine) est injecté en intra musculaire à 4 mg/kg/jour tous les 2 jours pendant 2 mois. Le Nizoral* peut être utilisé en association avec le Glucantime*, pendant 2 mois par voie orale à 10 à 20 mg/kg/jour administré en 2 prises [23].

Les dérivés de la 8 amino-quinoléine, excellents dans les conditions expérimentales, n'ont pu être utilisés en pratique en raison de leur toxicité [23].

La prednisone (Cortancyl*) utilisée chez le chien dans les formes graves (urémie élevée) à 1-2 mg/kg/jour par voie orale, pendant la durée du traitement par stibiés, permet d'améliorer considérablement le pronostic. Elle est aussi utilisable lors de troubles oculaires graves [23].

Un traitement avec uniquement de l'allopurinol (20 mg/kg/jour pendant 8 mois) a permis au cours d'une étude la guérison clinique des 5 chiens inclus [4].

La thérapeutique spécifique est généralement suivie d'une amélioration des symptômes dès la première cure et de la guérison clinique après une deuxième cure instituée 3 à 4 semaines après la première. Cette amélioration clinique s'accompagne d'une chute du taux sérique des anticorps et du retour à la normale de la formule leucocytaire : disparition de la neutropénie [40].

L'animal doit être examiné cliniquement et contrôlé (examens sérologiques et biologiques) au moins deux fois par an [20].

IV Prophylaxie et prévention

IV.1 Lutte contre le vecteur [47][68]

Une lutte chimique peut être envisagée : les phlébotomes étant sensibles aux insecticides. Une prophylaxie contre les vecteurs est efficace par pulvérisations intra domiciliaires (portes et fenêtres) et péri domestiques (étables, poulaillers, bergeries, chenils ...) d'insecticides rémanents.

En Limousin le principal risque est celui de la contamination de plusieurs chiens d'un même chenil à partir d'un chien leishmanien. Il faut donc protéger l'ensemble du chenil contre les phlébotomes par pulvérisations d'insecticides. Il est également important de repérer les abris d'herbivores situés à proximité des chenils et de les désinsectiser régulièrement car ils hébergent probablement de nombreux phlébotomes qui pourraient contaminer d'autres animaux ou éventuellement l'homme.

Avant désinsectisation des locaux, un nettoyage préalable des locaux en éliminant fumier et litière est nécessaire. Plusieurs insecticides peuvent être utilisés pour lutter efficacement contre les phlébotomes, par exemple des pyréthrianoïdes de synthèse :

- Altinsec* (alphamétrine) est un insecticide utilisé pour les locaux d'élevage en pulvérisations ;
- Solfac* (cyfluthrine) s'utilise par thermonébulisation.

Il faut commencer les aspersion avant la période de sortie de phlébotomes (avril) et se baser sur la rémanence de l'insecticide pour décider de la fréquence des traitements (tous les 2 mois jusqu'en octobre).

IV.2 Lutte contre le réservoir

Les chiens parasités sont les réservoirs de *L. infantum*. La piqûre par un phlébotome d'un animal parasité entraîne l'infection du vecteur qui devient en quelques semaines infectant pour un autre chien ou l'homme [20].

L'abattage du chien peut être préconisé pour les animaux atteints de formes anciennes très graves, avec lésions cutanéomuqueuses ouvertes et état général très affecté, mais il ne doit pas être rendu systématique lorsque les malades sont encore curables même si le traitement n'est jamais radical [40].

Lorsqu'un chien présente une forme grave, avec des lésions ouvertes, dans une famille avec de jeunes enfants et une hygiène insuffisante, il est plus prudent de proposer l'euthanasie de l'animal [23].

De même dans les familles où vit un sujet immunodéprimé (greffe d'organe, VIH) particulièrement réceptif à la maladie il paraît indiqué de ne pas conserver un chien leishmanien. La présence d'un chien leishmanien dans un foyer où vit un sujet immunodéprimé peut constituer un danger significativement plus élevé que celui encouru en l'absence de chien source de parasites. Les traitements des chiens ne sont habituellement pas stérilisants [20][23].

Il est important de protéger les chiens efficacement contre les piqûres de phlébotomes. Il existe des formes insecticides spécifiques à base de pyréthrynoïdes : deltaméthrine (collier SCALIBOR®) et perméthrine (spot-on ADVANTIX® et spray DUOWIN®). Ces molécules ont un effet létal par simple contact et ne nécessitent donc pas une piqûre du phlébotome. Il est également possible d'utiliser des diffuseurs électriques d'insecticides. Il est également plus prudent de rentrer les chiens le soir.

Scalibor* est un collier antiparasitaire à la deltaméthrine. Le principe actif diffuse via la couche lipidique de l'épiderme sur l'ensemble de la surface corporelle et présente un effet répulsif contre les phlébotomes. La protection contre les phlébotomes est de 5 mois. Scalibor* est également efficace contre les moustiques et les tiques. Après la pose du collier, des réactions cutanées locales sont possibles chez le chien. Le propriétaire devra se laver les mains après avoir mis le collier à son animal. Scalibor* ne doit pas être utilisé chez le chiot de moins de 7 semaines [68].

Advantix* est un antiparasitaire externe en spot-on d'imidaclopride et de perméthrine. Il assure une protection contre les phlébotomes pendant deux à trois semaines. Le contenu de la pipette est à administrer sur la peau entre les omoplates. Ce médicament est contre indiqué

chez le chiot de moins de 7 semaines ou de moins de 1,5 kg. Ce médicament est contre indiqué chez le chat en raison de son incapacité à métaboliser la perméthrine et peut être létal pour celui-ci [68].

Duowin* est une solution antiparasitaire à base de pyriproxifène et de perméthrine. Le produit est à pulvériser sur le pelage de l'animal, en évitant les yeux, afin de le mouiller entièrement. Il faut ensuite caresser l'animal à rebrousse poil pour que le produit pénètre jusqu'à la peau. Duowin* est contre indiqué chez le chat, chez les chiens malades ou convalescents ou les femelles allaitantes et chez les chiots de moins de deux mois [68].

VI Vaccination : un espoir pour l'avenir ? [30]

Un vaccin idéal anti-promastigote serait capable de bloquer la pénétration des promastigotes dans les cellules histio-monocytaires ou d'empêcher la survie des promastigotes infectieux dans le phagolysosome. Un vaccin idéal anti-amastigote serait capable d'inhiber la multiplication des amastigotes dans le compartiment lysosomal ou de neutraliser l'infectivité des amastigotes libérés après éclatement des cellules hôtes.

Les perspectives de vaccination :

- vaccin de première génération composé de promastigotes atténués : ces promastigotes atténués sont viables mais leur pathogénicité est modérée suite à une exposition à des agents physiques ou chimiques ; ainsi ils conservent leur immunogénicité mais perdent leur capacité à se multiplier dans la cellule hôte ;
- vaccin de première génération composé de promastigotes tués : ces vaccins induisent une immunoprotection aussi efficace qu'avec les promastigotes atténués ;
- vaccin de première génération composé d'extraits antigéniques : ces vaccins contiennent des extraits antigéniques totaux ou particuliers ou des lysats de promastigotes ou des fractions protéiques semi purifiées ;
- vaccins obtenus par purification biochimique de la glycoprotéine gp 63 ou des lipophosphoglycanes (LPG) : la gp 63 et les LPG sont des composants structuraux immunogènes de la surface des leishmanies ;
- vaccin anti-leishmanien de troisième génération par micro-organismes transfectés avec des gènes leishmaniens : des bactéries et des virus, peu ou non pathogènes,

sont susceptibles d'exprimer une ou plusieurs molécules vaccinales après transfection avec les gènes correspondants ;

- vaccins anti-leishmaniens de troisième génération composés de leishmanies recombinantes à virulence atténuée : il s'agit de parasites dont le phénotype et le génotype sont modifiés, notamment de promastigotes transfectés par un gène protecteur ;
- vaccins anti-leishmaniens de troisième génération synthétiques : des vaccins à base de peptides synthétiques sont proposés.

Ainsi de nombreuses perspectives technologiques de fabrication de vaccins anti-leishmaniens existent.

VII Conseils adaptés au Limousin

Actuellement en Limousin seules des leishmanioses autochtones canines sont rencontrées. Cependant le chien est le principal réservoir de *L. infantum* et peut donc représenter un risque pour l'homme notamment pour les immunodéprimés. La population limousine est composée de nombreuses personnes âgées avec un système immunitaire fragile, qui sont parfois dénutries et qui peuvent donc représenter une population à risque. La transmission à l'homme est surtout indirecte par l'intermédiaire de phlébotomes. Les personnes immunodéprimées ayant un chien leishmanien doivent envisager de se séparer de celui-ci.

Les deux principales espèces de phlébotomes, vectrices de leishmanioses en France, sont présentes en Limousin : *P. perniciosus* et *P. ariasi*. Elles représentent un risque à partir du moment où elles sont en contact avec des chiens contaminés source de parasites. Il est alors important de connaître l'habitat de ces phlébotomes afin de mettre en place une lutte chimique efficace par insecticide de la famille des pyréthrinoïdes. Un nettoyage préalable des locaux est nécessaire. Les abris d'herbivores (étables, bergeries, clapiers, poulaillers ...) constituent une niche écologique idéale au développement des phlébotomes. Les larves peuvent se nourrir des débris de végétaux contenus dans les déjections d'herbivores, l'adulte trouve des facteurs favorables à son développement : les herbivores maintiennent une température idéale. Il faut cependant pulvériser d'insecticide les chenils. Les phlébotomes ne volent que sur de courtes

distances : le vol ne dépasse guère les 300 mètres. Les abris d'herbivores situés à proximité de chenils de chiens leishmaniens devraient être traités.

Il faut conseiller aux propriétaires de chiens de protéger efficacement leurs chiens contre les phlébotomes avec des antiparasitaires externes à base de pyréthriinoïdes : collier, spray, spot-on.

Il peut être intéressant de conseiller aux personnes ayant des chiens qui habitent dans leur habitation de ne plus sortir les chiens à l'extérieur à partir du coucher de soleil car les phlébotomes sortent de leurs gîtes de repos et deviennent actifs en partant à la recherche de nourriture, de repas sanguin ou de partenaire.

Il est important de sensibiliser les campeurs et d'éviter le camping pour le chien dans les endroits où il pourrait y avoir des phlébotomes.

Le propriétaire d'un chien leishmanien doit savoir qu'un animal même traité est exposé à un risque de rechute. Le propriétaire doit donc être informé des signes évocateurs (abattement, anorexie, épistaxis, ulcération) afin de consulter rapidement chez son vétérinaire. Il ne doit pas non plus oublier que les traitements de la leishmaniose canine sont longs et onéreux. Si ce propriétaire possède plusieurs chiens il devra également être prudent vis-à-vis des autres chiens en les protégeant contre les phlébotomes.

Il ne faut pas oublier que la contamination par usage de seringues et aiguilles souillées est possible chez l'homme et chez le chien. Il est donc important de rappeler aux propriétaires de chiens d'utiliser des seringues différentes pour chaque animal lorsque des injections sont réalisées en série sur différents animaux d'un même chenil.

Conclusion

En France la leishmaniose humaine ou canine à *L. infantum* voit sa distribution géographique s'étendre progressivement vers le nord du pays. Les principales explications résident en un changement climatique global et en une plus grande mobilité des populations. Une augmentation de la température devrait faciliter la pullulation des phlébotomes et permettre ainsi la transmission des leishmanies. Les Français voyagent de plus en plus, souvent accompagnés de leurs chiens, favorisant la distribution du réservoir canin. Ils augmentent aussi leurs risques de contracter une leishmaniose par des séjours en zone d'endémie.

En Limousin les rares cas de leishmaniose humaine observés sont tous d'importation ; les cas de leishmaniose canine sont plus nombreux. La plupart des chiens ont contracté leur leishmaniose en zone d'endémie. Cependant des leishmanioses autochtones ont été vues chez des chiens n'ayant jamais quitté la région. Un premier foyer a été observé dans un chenil en périphérie de Limoges : l'épidémie a commencé suite à l'arrivée d'un chien dont le passé est inconnu. Ce chien a donc pu importer la maladie. La transmission aux autres chiens semble s'être faite à partir de seringues et d'aiguilles contaminées. Un second foyer existe à Brivezac en Corrèze, dont un chien acheté dans le Midi est probablement à l'origine. D'autres chiens ont ensuite contracté la maladie ; l'intervention de phlébotome parait ici l'hypothèse la plus vraisemblable. Les deux principales espèces de phlébotomes vectrices sont présentes en Limousin : *P. perniciosus* et *P. ariasi*. *Phlebotomus mascittii* a également été retrouvé, il pourrait jouer un rôle dans la transmission des leishmanioses. Ces chiens leishmaniens constituent ainsi un réservoir : une contamination entre chiens semble ensuite possible par l'intermédiaire de phlébotomes. Ces transmissions sont cependant fragiles et n'aboutissent qu'à la mise en place de micro-foyers.

Dans le futur, la multiplication des cas de leishmaniose canine est à redouter ainsi que des transmissions à l'homme. Cependant, en utilisant une prophylaxie et une lutte efficace, cette expansion devrait pouvoir être limitée. Une prophylaxie adaptée chez le chien s'impose. Une pulvérisation d'insecticide rémanent dans les lieux d'habitations des chiens ainsi que dans les abris d'herbivores est nécessaire durant la saison d'exposition. Les habitats de phlébotomes doivent être localisés pour être traités. Il est nécessaire de protéger les populations les plus sensibles : enfants et personnes âgées.

Bibliographie

- [1] AFSSA. Rapport sur l'évaluation du risque d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique. Nancy : Imprimerie Bialec, 2005, 78p.
- [2] ANOFEL : Association française des enseignants de parasitologie et mycologie médicale. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Masson, Issy les Moulineaux, 2007, 322p.
- [3] ANTOINE JC. Leishmanies, cycle et adaptations. Médecine et Armées, 1994, 22 (1), 23-27.
- [4] BANETH G., HOFFMAN O., JAFFE C.L. A study on the traitement of canine leishmaniasis with allopurinol : parasitological status, infectivity to sandflies, serological progression. World Leish 2, Hersonissos, 2001, 154.
- [5] BASSENE I., PRATLONG F., DEREURE J., BALARD Y., DEDET JP. La leishmaniose humaine en Cévennes étude rétrospective 1933-1994, Médecine et maladies infectieuses, 1997, 27, 591-595.
- [6] BASSET D., PRATLONG F., RAVEL C., PUECHBERTY J., DEREURE J., DEDET JP. Les leishmanioses déclarées en France en 1999. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2001, (5), 19-21.
- [7] BASSET D., PRATLONG F., RAVEL C., DEREURE J., DEDET JP. Les leishmanioses en France : synthèse des données recueillies au Centre National de référence des *Leishmania*. Autres zoonoses et encéphalopathies subaiguës spongiformes. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003, 8p.
- [8] BEAUFILS JP. Diagnostic cytologique de la leishmaniose canine. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie. 2002, 37, 103-105.
- [9] BEAUFILS JP. MARTIN-GRANEL J. Quel est votre diagnostic ? Le point vétérinaire, 1989, 21, 79-80.
- [10] BENIKHLEF R., HARRAT Z., TOUDJINE M. Présence de *Leishmania infantum* mon-24 chez le chien. Médecine tropicale, 2004, 64, 381-383.
- [11] BERNARD-ALLEE P., ANDRE MF., PALLIER G. Atlas du Limousin. Limoges : PULIM, 1994, 170 p.
- [12] BONI M., DAVOUST B., DEREURE J. Intérêt des techniques de laboratoire dans le diagnostic de la leishmaniose canine. Revue française des laboratoires, 1999, 310, 33-38.
- [13] BOUCHAUD O., IZRI A. Les nouveaux antiparasitaires. La revue de médecine interne, 2008, 29, 15-17.

- [14] BOURDEAU P. Communication personnelle.
- [15] BOURDEAU P. 3ème CVBD Symposium. 04/08.
- [16] BOURDEAU P. Eléments pratiques du diagnostic de la leishmaniose canine. Le Point Vétérinaire, 1983, 15, 43-50.
- [17] BOURDEAU P. Eléments de la relation hôte parasite au cours de l'infection leishmanienne et conséquences. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie, 1988, 23, 57-72.
- [18] BOURDEAU P. Physiopathologie de la leishmaniose canine à *Leishmania infantum*. Médecine et Armées, 1994, 22, 15-22.
- [19] BOURDEAU P., GROULADE P. Résultat de l'enquête sur la leishmaniose. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie, 1988, 23, 5-10.
- [20] BOURDOISEAU G., DENEROLLE P., CHABANNE L. La leishmaniose du chien en questions. Le Point vétérinaire, 2008, 285, 51-53.
- [21] BOURGEADE A., TISSOT DUPONT H. Actualités des zoonoses principalement en France. Médecine et maladies infectieuses, 2005, 25, 36-43.
- [22] BUFFET P. Leishmaniose : informations pour la prise en charge. Paris : GSL – Sanofi Aventis, 67 p.
- [23] BUSSIERAS J., CHERMETTE P. Abrégé de Parasitologie vétérinaire. Fascicule II : Proto zoologie vétérinaire. Maisons-Alfort : Ecole nationale vétérinaire – Service de Parasitologie, 1992, 186 p.
- [24] CABANNES A., APPRIOU M., TRIBOULEY J., TRIBOULET-DURET J. Résultats préliminaires d'une enquête sérologique pratiquée sur la population canine en aquitaine. Bulletin Société Pharmaceutique Bordeaux, 1994, 133, 41-51.
- [25] CABASSU JP., GERVAIS P., SEGURET N. Manifestations cliniques de la leishmaniose canine. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie, 1988, 23, 29-34.
- [26] CABASSU JP., GERVAIS P., SEGURET N., ROUSSET-ROUVIERE B. Bilan biologique chez le chien leishmanien. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie, 1988, 23, 35-44.
- [27] CHAVANET P. Amphotéricine B déoxycholate (Fungizone*) : vieux médicament, nouvelles versions. Revue de médecine interne, 1997, 18, 153-165.
- [28] CHOUHI E., AMRI F., BOUSLIMI N., SIALA E., SELMI K., ZALLAGUA N., BEN ABDALLAH R., BOURATBINE A., AOUN K. Les cultures sur milieu NNN dans le diagnostic biologique des leishmanioses. Pathologie biologique, 2008, 2632, 1-6.

- [29] COULIBALY E., HEINIS V., CAMPOS C., OZON C., BOURDOISEAU G., HAAS P., MARTY P. Enquête sur les pratiques diagnostiques et thérapeutiques de la leishmaniose chez les vétérinaires praticiens en 2000. *Epidémiologie et santé animale*, 2004, 45, 33-44.
- [30] DEDET JP. Les leishmanioses. Paris : Ellipses, 1999, 253 p.
- [31] DEDET JP. Les leishmanioses : actualités. *La Presse Médicale*, 2000, 29, 1019-1026.
- [32] DEDET JP. Leishmanioses dans le monde. *Médecine et Armées*, 1994, 22, 7-10.
- [33] DEDET JP. Rapport annuel d'activité 2007 CNRL. Montpellier, 2008, 33 p.
- [34] DEDET JP. Répartition géographique des leishmanioses. *Médecine et maladies infectieuses*, 2001, 31, 178-183.
- [35] DEDET JP., PRATLONG F. Taxonomie des *Leishmania* et distribution géographique des leishmanioses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2000, 127, 421-424.
- [36] DEL GIUDICE P., MARTY P., LACOUR JP. Leishmaniose cutanée autochtone en France métropolitaine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2001, 128, 1057-1062.
- [37] DENEROLLE P. Leishmanioses canine : difficultés du diagnostic et du traitement (125 cas). *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*. 1996, 31, 137-145.
- [38] DENEROLLE P. Leishmaniose canine, formes viscérales. *Médecine et Armées*, 1994, 22.4, 39-41.
- [39] DESJEUX P. Options thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale. *Médecine et maladies infectieuses*, 2005, 35, 74-76.
- [40] EUZEBY J. Thérapeutique de la leishmaniose générale du chien, actualités – perspectives. *Revue médecine vétérinaire*, 1982, 133, 383-390.
- [41] EUZEBY J., BOURDOISSEAU G., CHAUVE MC. Dictionnaire de parasitologie médicale et vétérinaire. Paris : Lavoisier, 2005, 492 p.
- [42] GASKIN AA., SCHANTZ P., JACKSON J., BIRKENHEUER A., TOMLINSON L., GRAMICCIA M., LEVY M., STEURER F., KOLLMAR E., HEGARTY BC., AHN A., BREITSCHWERDT EB. Visceral Leishmaniasis in a New York Foxhound Kennel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2002, 16, 34-44.
- [43] GOLVAN YJ. *Eléments de parasitologie médicale*. 2^e édition. Paris : Flammarion médecine sciences, 1974, 599 p.
- [44] GROULADE P. L'électrophorèse des protéines sériques dans la leishmaniose canine. *Revue médecine vétérinaire*, 1983, 134, 701-708.
- [45] GROULADE P., BOURDEAU P. Moyens de mise en évidence des leishmanies. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, 1988, 23, 73-80.

- [46] HOUIN R., DENIAU M., PUEL F., REYNOUARD F., BARBIER D., BONNET M. Phlébotomes de Touraine. *Annales de Parasitologie*, 1975, 50, 233-243.
- [47] IZRI A. Communication personnelle.
- [48] IZRI A. Enzootie de leishmaniose canine à Limoges : Transmission par seringues ? Mission entomo-épidémiologique du 9 au 13 août 2002.
- [49] IZRI A., BELAZOUG B. Diagnostic de laboratoire des leishmanioses rencontrées en Algérie. *Revue francophone des laboratoires*, 2007, 396, 3-10.
- [50] IZRI A., DEPAQUIT J., PAROLA P. Phlébotomes et transmission d'agents pathogènes autour du bassin méditerranéen. *Médecine tropicale*, 2006, 66, 429-436.
- [51] IZRI MA., MARTY P., FAURAN P., LE FICHOUX Y., ROUSSET JJ. Presumed vectors of leishmaniasis in the Principality of Monaco. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*, 1996, 90, 114.
- [52] LANOTTE G., RIOUX JA., PRATLONG F. Ecologie des leishmanioses dans le sud de la France, 14, Les leishmanioses humaines en Cévennes : Analyse clinique et biologique des formes viscérales et muqueuses. *Annales de Parasitologie Humaine Comparée*, 1980, 55, 635-643.
- [53] LAROCHE V. Les anticorps anti-nucléaires dans la leishmaniose canine. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon, 2002, 176 p.
- [54] LARUELLE-MAGALON C., TOGA I. Un cas de leishmaniose féline. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*. 1996, 31, 255-261.
- [55] LEGER N., DEPAQUIT J. Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission de la leishmaniose. *Revue française des laboratoires*, 2001, 338, 41-48.
- [56] LEGER N., PESSON B., MADULO-LEBLOND G. Nouvelles localisations en France de *Phlebotomus ariasi*, *P. mascittii* et *Sergentomyia minuta*. *Annales de Parasitologie Humaine Comparée*, 1985, 60, 367-368.
- [57] LEGER N., PESSON B., MADULO-LEBLOND G., ABONNENC E. Sur la différenciation des femelles du sous-genre *Larroussi* Nitzulescu, 1931 (Diptera-Phlebotomidae) de la région méditerranéenne. *Annales de Parasitologie Humaine Comparée*, 1983, 58, 611-623.
- [58] MAAZOUN R., LANOTTE G., PASTEUR N., RIOUX JA., KENNOU MF., PRATLONG F. Ecologie des Leishmanioses dans le sud de la France : contribution à l'analyse chimio taxonomique des parasites de la leishmaniose viscérale méditerranéenne, a propos de 55 couches isolées en Cévennes, Côte d'Azur, Corse et Tunisie. *Annales de Parasitologie*, 1981, 56, 131-146.
- [59] MALLE P. Etude éco-épidémiologique d'un foyer de leishmaniose à Tarascon-sur-Ariège. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon, 2001, 120 p.

- [60] MALVY D., DJOSSOU F., IBANEZ C. Leishmaniose viscérale acquise en région pyrénéenne chez un sujet immunocompétent. *La Presse Médicale*, 2006, 35, 987-988.
- [61] MARTY P. Epidémiologie et diagnostic des leishmanioses viscérales. *Médecine et maladies infectieuses*, 2005, 35, 72-73.
- [62] MARTY P., LE FICHOUX Y. Epidémiologie de la leishmaniose dans le sud de la France. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, 1988, 23, 11-16.
- [63] MARTY P., OZON C., RAHAL A., GARRI-TOUSSAINT M., LELIEVRE A., IZRI MA., HAAS P., LE FICHOUX Y. Leishmaniose dans les Alpes-Maritimes, caractéristiques épidémiologiques actuelles. *Médecine et Armées*, 1994, 22, 29-31.
- [64] MEUNIER A. Etude épidémiologique de la leishmaniose canine et de l'influence des facteurs environnementaux (en France depuis 1965, dans le sud-ouest en 2006). Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon, 2007, 106 p.
- [65] ONERC (Observatoire National sur les Effets du Réchauffement Climatique) : Fiche indicateur ONERC, température moyenne de l'air en métropole. 2007. 13 p.
- [66] OZON C., MARTY P., VEYSSIERE C., HAAS P., LE FICHOUX Y. Résultats d'une enquête sur la leishmaniose canine effectuée pendant une courte période chez les vétérinaires praticiens des Alpes-Maritimes. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*. 1995, 30, 199-201.
- [67] PESSON B., LEGER N., MEDULO-LEBLOND G., PETAVY AF., CAMBON M. La leishmaniose en Auvergne. *Médecine et maladies infectieuses*, 1985, 15, 107-109.
- [68] PETIT S. Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale. Maisons-Alfort : Ed du Point Vétérinaire, 2007, 1807 p.
- [69] PRELAUD P. Utilisation de la sérologie en dermatologie canine et féline. *Veterinary focus*, 2008, 18, 24-31.
- [70] RIOUX JA., ABOUKLER JP., LANOTTE G., KILLICK KENDRICK R., MARTINI DUMAS A. Ecologie des leishmanioses dans le sud de la France 21, Influence de la température de *Leishmania infantum* chez *Phlebotomus ariasi*. Etude expérimentale. *Annales de parasitologie humaine et comparée*, 1985, 60, 221-229.
- [71] RIOUX JA, LANOTTE G., CROZET H. Ecologie des leishmanioses dans le sud de la France. 5. Pouvoir infestant comparé des diverses formes de leishmaniose canine vis-à-vis de *Phlebotomus ariasi* Tonnoir 1921. *Annales de parasitologie humaine et comparée*. 1972, 47, 413-419.
- [72] RIOUX JA, LANOTTE G., PERRIERES J., CROZET H. Ecologie des leishmanioses dans le sud de la France 6, Première mention de l'infestation spontanée de *Phlebotomus ariasi*. *Annales de parasitologie humaine et comparée*. 1973, 48, 4, 519-522.

[73] RIPERT C. Epidémiologie des maladies parasitaires - Affections provoquées ou transmises par les arthropodes. Tome 4. Cachan, Editions Médicales Internationales, 2007, 581 p.

[74] RIPERT C., PAJOT FX., VINCENDEAU P., ESQUERDO-GOMEZ F. Epidémiologie des maladies parasitaires - Protozooses. Tome 1. Cachan, Editions Médicales Internationales, 1996, 393 p.

[75] RIVIERE O. Des normes vétérinaires « vestal » à la biologie clinique pratique – constance et inconstance du milieu intérieur. Lyon : Edition du fleuve, 1988, 224 p.

[76] RODHAIN F., PEREZ C. Précis d'entomologie médicale et vétérinaire. Paris : Ed Maloine, 1985, 458 p.

[77] TRUMEL C., SCHELCHER F., BRAUN JP., GUELFY JF. L'électrophorèse des protéines sériques : principes d'interprétation chez le chien, le chat et le cheval. Revue médecine vétérinaire, 1996, 147, 123-130.

[78] VIDAL 2007 : Le Dictionnaire, 83^{ème} éd. Paris : Ed. Vidal, 2007.

[79] VIDOR E., DEREURE J., PRATLONG F., DUBREUIL N., BISSUEL G., MOREAU Y, RIOUX JA. Le chancre d'inoculation dans la leishmaniose canine à *Leishmania infantum*, étude d'une cohorte en région cévenole. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie. 1991, 26, 133-137.

[80] WERY M. Protozoologie médicale. Bruxelles : Agence francophone pour l'enseignement et la recherche - De Boeck Université, 1995, 273 p.

[81] Société biopharmaceutique Aeterna Zentaris : <http://www.aeterna.com> consulté le 12/01/09.

[82] Laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU de Montpellier : <http://www.parasitologie.univ-montp1.fr> consulté le 01/09/08.

[83] Météo France : <http://meteofrance.com> consulté le 10/10/08.

[84] Observatoire national sur les effets du réchauffement climatique ONERC : <http://onerc.org/> consulté le 15/12/08.

Table des matières

Liste du corps enseignant	2
Remerciements	4
Sommaire	6
Table des illustrations	8
INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE : SITUATION ACTUELLE DE LA LEISHMANIOSE EN FRANCE	11
I. Définition	12
I.1 Leishmaniose dans le Monde	12
I.2 Leishmanioses de l'Ancien Monde	13
I.3 Leishmanioses du Nouveaux Monde	14
II. Le Parasite : <i>Leishmania</i>	16
II.1 Morphologie	16
II.2 Constitution	18
II.3 Division cellulaire des Leishmanies	19
II.4 Taxonomie des Leishmanies	19
II.5 Relation espèce forme clinique	20
III. Le Vecteur : Phlébotome	22
III.1 Classification	22
III.2 Morphologie	22
III.3 Biologie	24
III.4 Ethno écologie	25
III. 5 Identification	29
III.6 Espèces fréquemment rencontrées en France	30
IV. Réservoir français de la leishmaniose	30
V. Cycle	34
V.1 Infestation du phlébotome	34
V.2 Contamination d'un hôte sain	35
V.3 Réaction chez l'hôte nouvellement contaminé	35
VI. Les différents facteurs influençant la transmission de la leishmaniose	36

VI.1 Rôle du vecteur	36
VI.2 Rôle du réservoir	36
VI.3 Rôle de l'homme	36
VI.4 Ecologie des paysages leishmaniens	37
VI.5 Influence de la température	37
VI.6 Pouvoir infestant	38
VI.7 Facteurs de risques	38
VI.8 Modes de transmission des leishmanies	38
VII. La leishmaniose viscérale en France	38
VII.1 Mode d'infection	39
VII.2 Symptomatologie	39
VII.2.1 Incubation	39
VII.2.2 Chancre d'inoculation	39
VII.2.3 Phase d'invasion	40
VII.2.4 Phase d'état	40
VII.2.5 Signes biologiques	41
VII.2.6 Complications	41
VII.2.7 Evolution	41
VII.3 Leishmaniose de l'enfant	42
VIII. Les leishmanioses cutanées en France	42
VIII.1 Mode d'infection	42
VIII.2 La leishmaniose cutanée localisée	43
VIII.2.1 Incubation	43
VIII.2.2 Invasion	43
VIII.2.3 Phase d'état	43
VIII.2.4 Evolution	44
VIII.3 La leishmaniose cutanée diffuse	44
VIII.4 Signes biologiques	44
IX. Diagnostic des leishmanioses humaines	45
IX.1 Diagnostic parasitologique	45
IX.1.1 Prélèvements	45
IX.1.2 Examen direct	45
IX.1.3 Culture parasitaire	46
IX.1.4 Inoculation à l'animal	46

IX.2 Diagnostic sérologique	46
IX.2.1 Réactions d'agglutination	47
IX.2.2 Immunofluorescence indirecte	48
IX.2.3 Immunoempreinte ou Western Blot	48
IX.2.4 ELISA	48
IX.2.5 Electrosynérèse	49
IX.3 Diagnostic moléculaire	49
X. Immunodépression	50
XI. La leishmaniose générale du chien	51
XI.1 Mode d'infection	51
XI.2 Symptomatologie	51
XI.2.1 Incubation	51
XI.2.2 Chancre d'inoculation	52
XI.2.3 Signes cliniques	54
XI.2.4 Signes biologiques	54
XI.2.5 Evolution	55
XI.3 Physiopathologie de la leishmaniose canine à <i>L. infantum</i>	55
XI.4 Diagnostic	56
XI.4.1 Prélèvements	56
XI.4.2 Diagnostic parasitologique	57
XI.4.3 Diagnostic sérologique	57
XI.4.4 Diagnostic moléculaire	57
XI.4.5 Electrophorèse	57
XI.4.6 Formol leucogélification	58
XII. Situation globale de la leishmaniose en France	58
XII.1 Origine	59
XII.2 Répartition des vecteurs	59
XII.3 Cas de leishmanioses humaines publiés ces dernières années pour la France métropolitaine	59
XII.4 Répartition des réservoirs	62
XII.5 Zone d'endémie	63
XII.5.1 Foyer Catalan	65
XII.5.2 Foyer Languedocien	65
XII.5.3 Foyer Provençal	66

XII.5.4 Foyer de la Côte d'Azur	66
XII.5.5 Leishmaniose en Corse	67
XII.6 Autres cas en dehors de la zone d'endémie	67
XII.6.1 Touraine	67
XII.6.2 Aquitaine	68
XII.6.3 Auvergne	68
XII.6.4 Départements limitrophes du Limousin	68
XII.7 Evolution du réservoir canin français de la leishmaniose	70
SECONDE PARTIE : LES DIFFERENTS CAS DE LEISHMANIOSE EN	
LIMOUSIN	72
I. Facteurs de développement des leishmanioses en Limousin	74
I.1 Description du Limousin	74
I.1.1 Relief	74
I.1.2 Climat	76
I.1.3 Géologie	76
I.1.4 Végétation	76
I.1.5 Population	77
I.1.6 Agriculture	77
I.1.7 Facteurs favorables au développement de la leishmaniose en	
Limousin	77
I.2 Changements climatiques	79
II. Les phlébotomes présents en Limousin	86
II.1 Rappels bibliographiques	86
II.2 Captures	88
II.2.1 Méthodes de captures	88
II.2.2 Chenil de La Garde (87)	88
II.2.3 Capture à Juillac (19)	89
III. Cas de leishmanioses canines	89
III.1 Microfoyer de La Garde (87) d'après Izri	92
III.2 Microfoyer de Brivezac (19)	95
IV. Cas de leishmanioses humaines	100
IV.1 Leishmaniose cutanée à <i>L. major</i>	101
IV.2 Leishmaniose viscérale à <i>L. infantum</i> chez une enfant de 2 ans	101
IV.3 Leishmaniose viscérale à <i>L. infantum</i> chez un enfant de 1 an	101

IV.4 Leishmaniose cutanée chez une personne travaillant à Cayenne	102
IV.5 Limousin et leishmaniose humaine	102
V. Discussion	102
TROISIEME PARTIE : TRAITEMENTS DES LEISHMANIOSES ET PROPHYLAXIE	106
I. Médicaments disponibles	107
I.1 Antimoniés pentavalents	107
I.2 Amphotéricine B	108
I.3 Pentamidine	111
I.4 Allopurinol	112
I.5 Miltéfosine	112
I.6 Imidazolés	113
I.7 Interféron γ	114
I.8 Paromomycine ou aminosidine sulfate	115
I.9 Autres	116
II. Traitement des différentes formes de leishmanioses humaines à <i>L. infantum</i>	116
II.1 Traitement de la leishmaniose viscérale	116
II.2 Traitement de la leishmaniose cutanée localisée	119
II.3 Traitement de la leishmaniose cutanée diffuse	120
II.4 Traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse	120
II.5 Evolution des traitements	120
III. Traitement de la leishmaniose canine	120
IV. Prophylaxie et prévention	123
IV.1 Lutte contre le vecteur	123
IV.2 Lutte contre le réservoir	123
V. Vaccination : un espoir pour l'avenir ?	125
VI. Conseils adaptés au Limousin	126
CONCLUSION	128
Bibliographie	129
Serment de Galien	140

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d’honorer ceux qui m’ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d’exercer, dans l’intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l’honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d’opprobre et méprisé de mes confrères, si j’y manque.

BON A IMPRIMER N° 3304

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LA LEISHMANIOSE EN LIMOUSIN
EPIDEMIOLOGIE – RISQUES D’EMERGENCE CHEZ L’HOMME

Jean-Bernard FERAL

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires dues à l’infection de l’homme par un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*. Ce parasite est principalement zoonosique ; il peut affecter de très nombreux mammifères. En France, l’espèce incriminée est *Leishmania infantum* ; son principal réservoir est le chien. La transmission s’effectue par la piqûre infectante d’un insecte vecteur : le phlébotome femelle. L’homme présente des manifestations cliniques différentes comprenant des formes viscérales, cutanées et cutanéomuqueuses. Le chien est atteint d’une forme généralisée. Le foyer français est localisé dans les départements proches du bassin méditerranéen, mais s’étend vers le nord. Cette extension peut s’expliquer par un changement climatique et une plus grande mobilité des populations. En Limousin les rares cas de leishmaniose humaine observés sont tous d’importation, les cas de leishmaniose canine sont plus nombreux. La plupart des chiens ont contracté leur leishmaniose en zone d’endémie. Cependant des leishmanioses autochtones ont été vues chez des chiens n’ayant jamais quitté la région. Des micro-foyers peuvent ainsi se mettre en place dans des chenils. La transmission par l’intermédiaire de phlébotomes n’est pas exclue ; dans certains cas, d’autres explications doivent être envisagées comme une transmission par seringues et aiguilles contaminées. Les principales espèces de phlébotomes vectrices sont présentes en Limousin : *P. perniciosus* et *P. ariasi*. Dans le futur la multiplication des cas de leishmaniose canine est à redouter ainsi que des transmissions à l’homme. Cependant, en utilisant une prophylaxie et une lutte efficace, cette expansion devrait pouvoir être limitée.

LEISHMANIASIS IN LIMOUSIN, EPIDEMIOLOGY AND RISKS
OF TRANSMISSION TO MAN

Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, 140 p

Mots clés : Leishmaniose – Limousin – Autochtone – Importation – Chien - Epidémiologie

Université de Limoges - Année de soutenance 2009
Faculté de Pharmacie - 2 rue du Dr Marcland - 87025 Limoges cedex