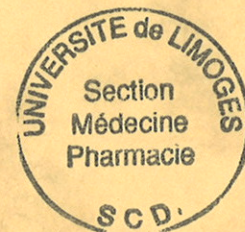


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2009

THESE N° 3330 *u*

**LEISHMANIOSE EN FRANCE METROPOLITAINE :
HYPOTHESES SUR LES CONSEQUENCES DE
MODIFICATIONS CLIMATIQUES**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2009

PAR

Delphine LIMOUSIN

Née le 23 novembre 1984 à La Châtre (36)



EXAMINATEURS DE LA THESE

Pr DREYFUSS Gilles, Professeur de Parasitologie-Mycologie.....Président
Dr AJZENBERG Daniel, Maître de Conférences de Parasitologie-Mycologie,
Praticien hospitalier.....Juge
Dr MOREAU Jeanne, Maître de Conférences d'Immunologie.....Juge
Dr COUTURIER Jean-Christophe, Docteur en Pharmacie.....Juge
Dr NICOLAS Jean-Yves, Docteur Vétérinaire.....Juge

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

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - 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 – MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACOLOGIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN GIRY Karine	PHARMACIE GALENIQUE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
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

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

A Monsieur le Professeur Gilles Dreyfuss,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet et de présider ce jury.

Pour vos précieux conseils et votre disponibilité quant à ce travail.

Pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect
et de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Daniel Ajzenberg,

Pour l'honneur que vous me faites en prenant part à ce jury de thèse.

Veillez croire en ma plus haute considération.

A Madame le Docteur Jeanne Moreau,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de prendre place au sein de ce jury de thèse.

Pour les connaissances que vous m'avez apportées pendant mes études.

Veillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Jean-Christophe Couturier,

Pour l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury de thèse.

Pour m'avoir fait partager votre compétence, votre expérience
et votre gentillesse au cours de mon stage de fin d'études.

Pour la confiance que vous m'avez accordée durant ce stage.

Avec toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean-Yves Nicolas,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours supportée, dans tous les sens du terme,
et épaulée pendant toutes ces années.

Pour m'avoir permis d'en être là où j'en suis aujourd'hui.

A mon frère,

Pour avoir toujours été là pour ta petite sœur
et pour l'avoir toujours soutenue à ta manière.

Parce qu'il n'y a pas de frère plus « optimal » que toi !

A mes grands-parents,

Pour avoir toujours cru en moi.

A mes ami(e)s,

Pour tous ces inoubliables moments passés ensemble,
qu'ils perdurent quelque soit la distance !

Avec toute mon affection...

SOMMAIRE

Introduction	p. 2
Chapitre I. Les leishmanioses	p. 4
Chapitre II. Le réchauffement climatique	p. 55
Chapitre III. Risque d'extension de la leishmaniose humaine compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique	p. 85
Conclusion	p. 93
Bibliographie	p. 95
Table des matières	p. 106

INTRODUCTION

La leishmaniose est une protozoose infectieuse due au développement et à la multiplication, au sein des cellules du système des phagocytes mononucléés, de parasites du genre *Leishmania*. Cette parasitose affecte l'Homme et l'animal, en particulier le chien domestique. Ces protozoaires sont transmis par des insectes Diptères Nématocères appartenant au genre *Phlebotomus*. Chez l'Homme, les leishmanioses existent sous deux formes : la forme viscérale et la forme tégumentaire.

En France, jusqu'à récemment, seul le pourtour méditerranéen était touché. Mais une expansion géographique récente de la maladie pourrait être mise en parallèle avec le réchauffement climatique observé.

Les modifications du climat, et en particulier le réchauffement climatique, sont devenues depuis quelques années une réalité incontestable. Actuellement, l'incertitude porte sur les modalités régionales du phénomène : son ampleur, sa rapidité, sa durée. De plus, comme on l'admet généralement, les gaz à effet de serre issus des activités humaines ont une part de responsabilité importante. Ainsi, le phénomène se poursuivra inévitablement durant au moins un siècle étant donnée la longue durée de vie de ces composants.

L'objectif est ici de déterminer si le territoire français métropolitain constitue une zone à risques pour les années à venir, concernant une éventuelle extension de la leishmaniose humaine.

Ce travail consiste dans sa première partie en une étude bibliographique sur la leishmaniose humaine. Les changements climatiques observés et ceux envisageables seront évoqués dans la seconde partie. Une synthèse de ces informations permettra d'explicitier les conséquences éventuelles du réchauffement climatique sur la leishmaniose en France.

CHAPITRE I

LES LEISHMANIOSES

Le contenu de cette partie repose sur les ouvrages de Léger *et al.* (1996), Dedet (2001a) et ANOFEL (2007).

1. DEFINITION

Les leishmanioses sont un groupe de maladies parasitaires du système des phagocytes mononucléés, dues à un Protozoaire flagellé du genre *Leishmania*. Ces parasitoses sont transmises par un insecte vecteur, le phlébotome et touchent divers mammifères dont l'Homme. On distingue différentes formes de leishmanioses : viscérale ou tégumentaire, en raison du large éventail d'espèces leishmaniennes et de la variation de la réponse immunitaire de l'hôte infecté. Les leishmanioses sont endémiques dans 4 continents : Afrique, Amérique centrale et du Sud, Asie et Europe. Ainsi, 370 millions de personnes sont exposées à la maladie. Le traitement de première intention des leishmanioses est constitué de dérivés antimoniés. Cependant, l'amphotéricine B, notamment sous forme liposomale semble de plus en plus s'imposer en première ligne. La militéfosine, molécule récente, disponible sous autorisation temporaire d'utilisation nominative, semble également présenter un profil intéressant.

2. RAPPEL SUR LES MECANISMES DE TRANSMISSION DES MALADIES A TRANSMISSION VECTORIELLE

Le contenu de ce chapitre s'appuie sur les publications et les articles de Rodhain (2005), Rodhain *et al.* (2002) et ONERC (2007).

La leishmaniose est une maladie à transmission vectorielle dont les cycles de transmission sont modifiés par de nombreux paramètres. C'est pourquoi il est important de préciser les principaux mécanismes de transmission vectorielle afin de connaître les éléments pouvant affecter le système « agent infectieux-vecteur-hôte ».

2.1. Le système vectoriel

Les maladies à vecteurs sont régies par un mode de transmission très particulier puisque les agents infectieux en cause profitent d'un Arthropode vecteur pour assurer leur dissémination d'un individu à un autre.

L'intervention du vecteur a essentiellement pour effet de faciliter le passage de l'agent pathogène vers son hôte. Il permet ensuite à l'agent infectieux de quitter l'hôte.

Un système vectoriel peut être défini par les trois éléments qui le composent :

- l'agent infectieux,
- son (ou ses) hôte(s) vertébrés,
- son (ou ses) vecteur(s).

De même, on peut décomposer ce système en une succession de quatre systèmes élémentaires :

- vertébré – agent infectieux : il permet à l'agent infectieux d'atteindre un stade infectant pour le vecteur et un site propice à son prélèvement par le vecteur,

- vertébré – vecteur : il permet le contact entre le vertébré infectant et l'arthropode considéré comme un vecteur potentiel,

- agent infectieux – vecteur : il conduit l'agent pathogène à un stade infectant pour le vertébré et en un site propice à sa transmission,

- vecteur-vertébré : il permet le contact entre le vecteur infectant et un vertébré réceptif.

Le fonctionnement de ce système fait ainsi intervenir différents types de rapports, comme ceux qui gouvernent le développement de l'agent infectieux chez ses différents hôtes (alternativement un vertébré et un arthropode), et ceux qui ont trait aux contacts écologiques entre les populations de ses trois composants, le tout survenant dans un environnement sensible à différents paramètres, notamment climatologiques, qui peuvent varier d'une saison à l'autre ou d'une année à l'autre.

2.2. Fonctionnement du système pathogène-vecteur

Il comprend schématiquement trois phases successives : la contamination du vecteur, le développement de l'agent infectieux dans l'organisme du vecteur et enfin, la transmission à un vertébré réceptif (Desjeux, 2002).

- Contamination du vecteur

La contamination du vecteur se fait lors d'un repas sanguin, ce qui nécessite que les arthropodes vecteurs soient hématophages.

- Développement de l'agent infectieux

La deuxième phase, le développement de l'agent infectieux dans l'organisme de l'arthropode, est la plus complexe. Elle sous-entend que le vecteur appartienne à une espèce capable d'assurer le développement du pathogène considéré.

Avant de pouvoir être transmis, le pathogène doit se développer au sein du vecteur pendant un intervalle de temps qu'on appelle incubation extrinsèque. Le vecteur sera capable de transmettre l'agent infectieux une fois seulement cette incubation extrinsèque terminée. La réalisation des différentes étapes de ce développement suppose la survie du vecteur pendant la durée de l'incubation extrinsèque, afin que l'arthropode infecté puisse devenir infectant, et que, par la suite, il survive encore suffisamment longtemps pour transmettre l'agent en question.

L'infection sera ensuite modulée par des contrôles qualitatif et quantitatif chez le vecteur au cours de chacune de ces étapes, au niveau de différentes barrières. En effet, lors des différentes phases de leur développement, les micro-organismes se heurteront à des barrières successives qui pourront empêcher, ou limiter, l'invasion de tel ou tel organe. Ces relations établies entre le microorganisme et son vecteur, tenant aux seuls facteurs intrinsèques (mécaniques, physico-chimiques, génétiques), et telles que l'on peut les étudier au laboratoire (et donc à l'abri des conditions d'environnement et de leurs variations) caractérisent le pouvoir vectoriel.

- Transmission de l'agent infectieux au vertébré

La troisième et dernière phase, la transmission de l'agent infectieux au vertébré, ne peut avoir lieu que si les deux précédentes étapes se sont déroulées correctement. Le vecteur est alors devenu infectant, c'est-à-dire que l'agent est devenu infectieux pour l'hôte vertébré et qu'il se situe en un site propice à sa transmission. L'infection du vertébré réceptif se fera alors selon différentes modalités comme par l'intermédiaire d'une piqûre du vecteur par exemple.

2.3. Fonctionnement d'un système vectoriel dans la nature

La capacité vectorielle est définie par l'ensemble formé par le pouvoir vectoriel précédemment évoqué et l'action que tous les facteurs extérieurs, notamment écologiques, exercent sur elle. En effet, un vecteur pour être efficace doit en plus d'être compétent, avoir une bio-écologie favorable à la transmission, c'est-à-dire être abondant, avoir une grande longévité, entretenir des contacts étroits avec les vertébrés réservoirs et les vertébrés réceptifs,

etc. Sa capacité vectorielle sera considérée comme étant élevée uniquement si toutes ces conditions sont réunies.

La capacité vectorielle peut se résumer en fonction de différentes grandeurs :

- le taux de piqûre sur l'Homme par une femelle,
- l'efficacité avec laquelle le vecteur infecté infecte un Homme (sensibilité humaine),
- la chance pour qu'un arthropode non infecté le devienne en piquant une personne infectée (sensibilité de l'arthropode),
- la probabilité de survie quotidienne de l'insecte,
- la période d'incubation du parasite à l'intérieur de l'insecte.

La connaissance de cette capacité vectorielle permet d'évaluer le danger potentiel que représente une population vectrice donnée pour une maladie déterminée. Cette capacité vectorielle rend compte du fonctionnement du système dans un environnement donné, à une saison donnée. Bien entendu, en parallèle à l'étude du vecteur, il est important de bien connaître la bio-écologie des vertébrés impliqués dans les cycles de transmission. Cette bio-écologie peut être facilement approchée sur les animaux domestiques (Kovats *et al.*, 2000).

3. HISTORIQUE DES LEISHMANIOSES

Bien que l'individualisation des formes viscérales et la mise en évidence des agents pathogènes n'aient eu lieu qu'au XIX^{ème} siècle, des lésions cutanées rappelant la leishmaniose ont été décrites depuis la plus haute Antiquité. Le Kala-azar (fièvre meurtrière ou fièvre noire) a été pendant longtemps confondu avec le paludisme, en raison des signes cliniques, de la gravité et de la fréquence de la maladie (Jarry, 1999).

La première description de la maladie fut faite par Naught en 1882. En 1885, Cunningham découvrit des « organismes parasitaires particuliers contenant des spores » qui s'avèrent être des macrophages parasités par des leishmanies chez un sujet atteint de « bouton d'Orient » (Wery et Paskoff, 1995 ; Ripert *et al.*, 1996).

Le parasite fut isolé la première fois en 1900, par Leishman dans la rate d'un soldat venu des Indes. Cette découverte sera publiée en 1903. Cette même année, Marchand mit en

évidence des leishmanies dans la rate d'un sujet mort de Kala-azar, Donovan isola le parasite chez un enfant, Laveran et Mesnil décrivent le parasite comme étant un piroplasma et proposèrent de le nommer « *Piroplasma donovani* ». En novembre, Sir Ronald Ross établit le genre *Leishmania* et donna le nom définitif de *Leishmania donovani* au parasite (Ripert *et al.*, 1996).

En 1904, Rogers parvint à obtenir la forme flagellée du protozoaire dans des suspensions de pulpe splénique. Les deux formes du parasite furent alors connues.

Nicolle, en 1909 donna le nom de *Leishmania infantum* à l'organisme responsable du Kala-azar méditerranéen, considérant qu'il était différent de *L. donovani* ainsi qu'en raison du caractère électif pour le jeune âge. De plus, il fit le rapprochement entre les parasites viscéraux et ceux cutanés de l'Ancien Monde (Wery et Paskoff, 1995 ; Jarry, 1999).

D'autres agents pathogènes du genre *Leishmania* furent ensuite découverts au cours du XX^{ème} siècle.

C'est en 1921 que les frères Sergent, en collaboration avec Louis Parrot, montrèrent le rôle vecteur des phlébotomes dans la transmission de la leishmaniose cutanée (Dedet, 2007).

En France, la leishmaniose viscérale fut décrite pour la première fois à Nice, par Labbé, Targhetta & Ameuille en 1918, chez deux enfants. Quant au premier cas de bouton leishmanien français, il fut signalé en 1920 par Ravaut, à Baixas en Roussillon chez une fillette. L'identité de l'agent causal, *L. infantum*, a été déterminée en 1980 (Jarry, 1999).

4. EPIDEMIOLOGIE GENERALE

4.1. Agents pathogènes

4.1.1. Biologie cellulaire

Le parasite est un protozoaire flagellé du genre *Leishmania* Ross, appartenant à l'ordre des Kinetoplastidae et à la famille des Trypanosomatidae (Pratlong et Lanotte, 1999). Il s'agit d'un parasite sanguicole et des organes hématopoïétiques qui présente au cours de son cycle, deux stades morphologiques évolutifs distincts (Figure 1) (ANOFEL, 1995 ; Antoine *et al.*, 1999) :

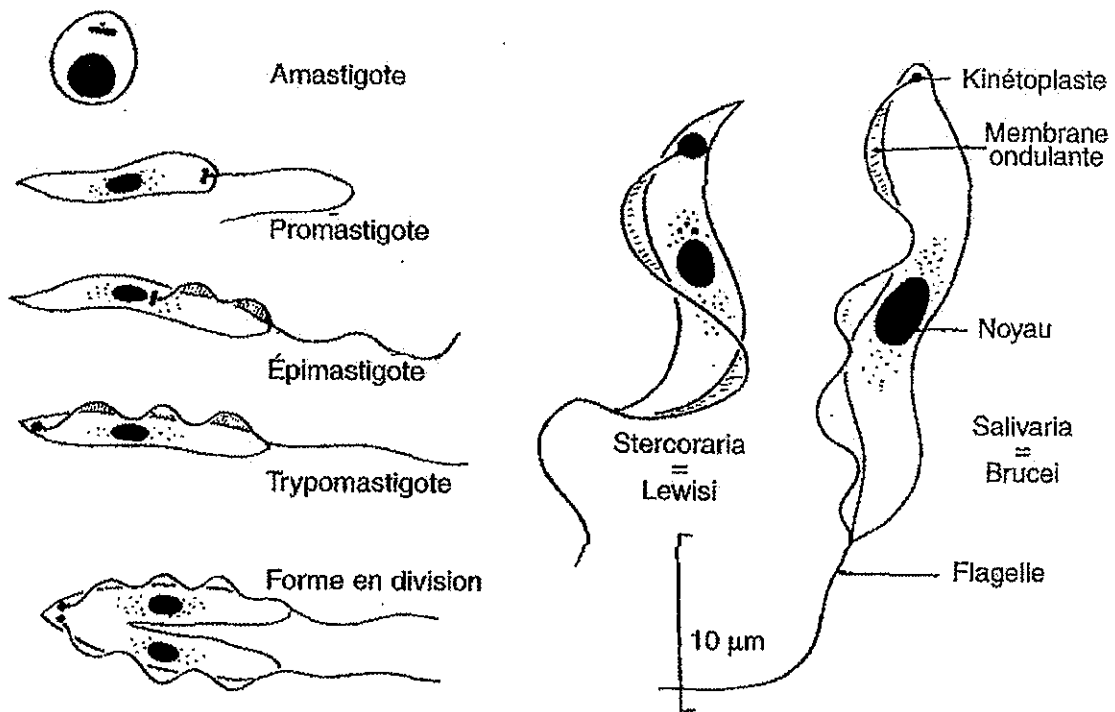


Figure 1. Morphologie des Trypanosomatidae (ANOFEL, 1995).

- Stade promastigote

Il s'agit du stade retrouvé dans le tube digestif du vecteur de la maladie, le phlébotome, et dans les milieux de culture.

Cet organisme extracellulaire, allongé, mesure 10 à 25 μm de longueur et 1 à 4 μm de largeur. Celui-ci est muni d'un flagelle émergeant au pôle antérieur, possédant une portion libre importante, conférant ainsi une grande mobilité au parasite. Le noyau est en position centrale et le kinétoplaste, contenant de l'ADN, est situé en position antérieure, entre le noyau et le flagelle.

C'est sous cet aspect que se présente la forme infestante pour l'Homme.

- Stade amastigote

Il s'agit d'un stade intracellulaire ; en effet, on le retrouve à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononucléés des mammifères (hôtes), dans des vacuoles dites parasitophores (Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

Cette forme est ovoïde ou arrondie et mesure 2 à 6 μm . A ce stade, le parasite est muni d'un flagelle très court, ne faisant pas saillie à l'extérieur, rendant cette forme immobile. Le noyau et le kinétoplaste sont juxtaposés.

Il existe un troisième stade, le stade paramastigote. Ce morphotype est ramassé (5 à 6 μm de long sur 2 à 6 μm de large), muni d'un flagelle court et montre un kinétoplaste juxtanucléaire. La position de ce stade dans le cycle biologique des *Leishmania* n'est pas claire, mais il ne semble pas nécessaire à l'obtention de formes virulentes (Antoine *et al.*, 1999).

La multiplication, quel que soit le stade, se fait par division binaire simple.

4.1.2. Identification et classification

Les différentes espèces de leishmanies sont difficiles à distinguer morphologiquement, que ce soit au stade amastigote ou promastigote. Ainsi, elles font l'objet de problèmes d'identification, et par voie de conséquence de classification. Les méthodes destinées à les identifier font appel à des caractères extrinsèques (manifestations cliniques, distribution géographique, cycle épidémiologique) et intrinsèques (dimension, fonction, structure moléculaire) (Pratlong et Lanotte, 1999).

Une des techniques d'identification largement utilisée est l'électrophorèse des isoenzymes (isoformes des enzymes), qui consiste à séparer les différentes isoformes. Chaque souche se caractérisant par son profil isoenzymatique, les souches présentant le même profil enzymatique vont former une population homogène que l'on nomme zymodème (Ripert *et al.*, 1996 ; Pratlong et Lanotte, 1999).

A l'heure actuelle, les sondes ADN et la PCR (Polymerase Chain Reaction) sont de plus en plus utilisées afin d'identifier des isolats issus d'hôtes (Peters et Palvol, 2004).

Ainsi, grâce à ces techniques d'identification, il a pu être mis en évidence deux sous-genres au genre *Leishmania* : le sous-genre *Leishmania* et le sous-genre *Viannia* et une classification en complexe d'espèces a été élaborée (Figure 2).

4.2. Vecteurs

Les flagellés du genre *Leishmania* sont transmis par des insectes Diptères Nématocères de la famille des Psychodidae (Tableau 1) : les phlébotomes des genres *Phlebotomus* (Ancien Monde) et *Lutzomyia* (Nouveau Monde) (Ripert *et al.*, 1996 ; Léger et Depaquit, 1999 ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

4.2.1. Morphologie des phlébotomes (Figure 3)

Les adultes sont des moucheron piqueurs hématophages de très petite taille (1,5 à 4 mm de longueur). Ils sont de couleur claire, généralement jaune paille, très velus et d'aspect

GENRE *LEISHMANIA* ROSS, 1903

► Sous-genre *Leishmania* Saf'janova 1982¹

Caractéristique : parasites limités à l'intestin moyen et antérieur du phlébotome.

Espèce type : *Leishmania (Leishmania) donovani* (Laveran & Mesnil, 1903) Ross, 1903.

Distribution : Ancien et Nouveau Monde.

• Complexe *Leishmania (L.) donovani*

L. (L.) donovani (Laveran & Mesnil, 1903) Ross, 1903

L. (L.) infantum Nicolle, 1908

L. (L.) chagasi Cunha & Chagas, 1937

L. (L.) archibaldi Castellani & Chalmers, 1919

Leishmania (L.) sp. Kenya : chez l'homme et occasionnellement le chien

Leishmania (L.) sp. Est pyrénéen : chez l'homme

Leishmania (L.) sp. Italie : chez le renard et le chien

Leishmania (L.) sp. Iraq : chez les canidés et l'homme

Leishmania (L.) sp. Chine (Gansu) ; Mongolie intérieure : chez l'homme

• Espèces hors complexe *Leishmania donovani*

L. (L.) tropica (Wright, 1903) Lühe, 1906

L. (L.) aethiopica Bray, Ashford & Bray, 1973

L. (L.) gerbilli Wang, Qu & Guan, 1964

L. (L.) major Yakimoff & Schokhor, 1914 emend. Bray, Ashford & Bray, 1973

Leishmania (L.) sp. Namibie : chez l'homme et *Phlebotomus rossi*

Leishmania (L.) sp. Namibie : chez *Procapra capensis*

Leishmania (L.) sp. Éthiopie : chez *Arvicanthus* sp

• Complexe *Leishmania (L.) mexicana*

L. (L.) mexicana Biagi, 1953 emend. Garnham, 1962

L. (L.) enriettii Muniz & Medina, 1948

L. (L.) amazonensis Lainson & Shaw, 1972

L. (L.) aristidesi Lainson & Shaw, 1979 emend. Lainson & Shaw, 1986

L. (L.) venezuelensis Bonfante-Garrido, 1980

Leishmania (L.) sp. République dominicaine : chez l'homme

Leishmania (L.) sp. Belize, Amérique centrale : chez l'homme

• Espèces possibles du complexe *L. (L.) mexicana*

L. (L.) pifanoi Medina & Romero, 1959 emend. Medina & Romero 1962

L. (L.) garnhami Scorza et coll. 1979

Leishmania (L.) sp. Trinidad : chez *Lutzomyia flaviscutellata*, les rongeurs et les marsupiaux

Leishmania (L.) sp. Vale do Ribeiro, São Paulo, Brésil : chez l'homme

Leishmania (L.) sp. Caratinga, Minas Gerais, Brésil : chez *Proechimys dimidiatus*

Leishmania (L.) sp. Caratinga, Minas Gerais, Brésil : chez l'homme

• Complexe *Leishmania (L.) hertigi*

L. (L.) hertigi Herrero, 1971

L. (L.) deanei Lainson & Shaw, 1977

► Sous-genre *Viannia* Lainson & Shaw 1987

Caractéristique : développement péripylorique. Formes paramastigotes et promastigotes

dans l'intestin postérieur avec une migration vers l'intestin moyen puis antérieur.

Espèce type : *Leishmania (Viannia) braziliensis* Vianna, 1911 emend. Matta, 1916.

Distribution : tropicale et sub-tropicale au Nouveau Monde.

• Complexe *Leishmania (V.) braziliensis*

L. (V.) braziliensis Vianna, 1911 emend. Matta, 1916

L. (V.) guyanensis Floch, 1954

L. (V.) panamensis Lainson & Shaw, 1972

L. (V.) peruviana Velez, 1913

• Espèces innommées du complexe *L. (V.) braziliensis*

Leishmania (V.) sp. Belize, Amérique Centrale : chez l'homme

Leishmania (V.) sp. Pará, Brésil : chez *Cholæpus didactylus*

Leishmania (V.) sp. Pará, Brésil : chez *Didelphis marsupialis*

• Parasites innommés du sous-genre *Viannia*

Leishmania (V.) sp. Pará, Brésil : chez *Lutzomyia tuberculata*

Leishmania (V.) sp. Pará, Brésil : chez *Lutzomyia ubiquitalis*

Leishmania (V.) sp. Pará, Brésil : chez *Psychodopygus* sp.

Leishmania (V.) sp. Pará, Brésil : chez *Dasypris novemcinctus*

Leishmania (V.) sp. Pará, Brésil : chez l'homme

► Espèces incertae sedis

Leishmania herreri Zeledón, Ponce & Murillo, 1979 isolée de *Lu. ylephiletor*, *Lu. shannoni*, *Lu. trapidoi*, *Cholæpus hoffmanni*, *Bradypus griseus*

Leishmania sp. (Barbosa et coll., 1976) : chez l'homme, Mato Grosso, Brésil

Figure 2. Classification des leishmanies (Pratlong et Lanotte, 1999).

Tableau 1. Sous-genres et principales espèces de Phlébotomes impliqués dans la transmission des diverses leishmanies (Léger et Depaquit, 1999).

Genres	Sous-genres	Espèces incriminées	Espèces de <i>Leishmania</i> transmises
Ancien Monde <i>Phlebotomus</i>	<i>Phlebotomus</i>	<i>papatasi, duboscqi</i>	<i>major</i>
	<i>Paraphlebotomus</i>	<i>sergenti</i>	<i>tropica</i>
		<i>alexandri</i>	<i>donovani</i>
		<i>alexandri</i>	(<i>major</i>)
	<i>Synphlebotomus</i>	<i>martini</i>	<i>donovani</i>
		<i>ansarii</i>	(<i>major</i>)
	<i>Larroussius</i>	<i>perniciosus, ariasi, perfiliewi, neglectus, langeroni</i>	<i>infantum</i>
			<i>aethiopica</i>
			<i>infantum</i>
	<i>Adlerius</i>	<i>chinensis</i>	<i>infantum</i>
<i>Euphlebotomus</i>	<i>argentipes</i>	<i>donovani</i>	
Nouveau Monde <i>Lutzomyia</i>	<i>Lutzomyia</i>	<i>longipalpis</i>	<i>chagasi</i>
		<i>diabolica</i>	<i>mexicana</i>
			(<i>souche texane</i>)
	<i>Nyssomyia</i>	<i>olmeca olmeca</i>	<i>mexicana</i>
		<i>flaviscutellata</i>	<i>amazonensis</i>
		<i>olmeca bicolor</i>	<i>venezuelensis</i>
		<i>intermedia</i>	<i>braziliensis</i>
		<i>umbratilís, anduzei, whitmani</i>	<i>guyanensis</i>
	<i>Psychodopygus</i>	<i>trapidoi</i>	<i>panamensis</i>
		<i>wellcomei</i>	<i>braziliensis</i>
		<i>panamensis</i>	(<i>panamensis</i>)
	<i>Helcocyrtomya</i>	<i>peruensis</i>	<i>peruviana</i>
<i>Pintomyia</i>	<i>pessoai</i>	(<i>braziliensis</i>)	

Les voies de transmission secondaires, géographiquement limitées ou incertaines, sont entre parenthèses.

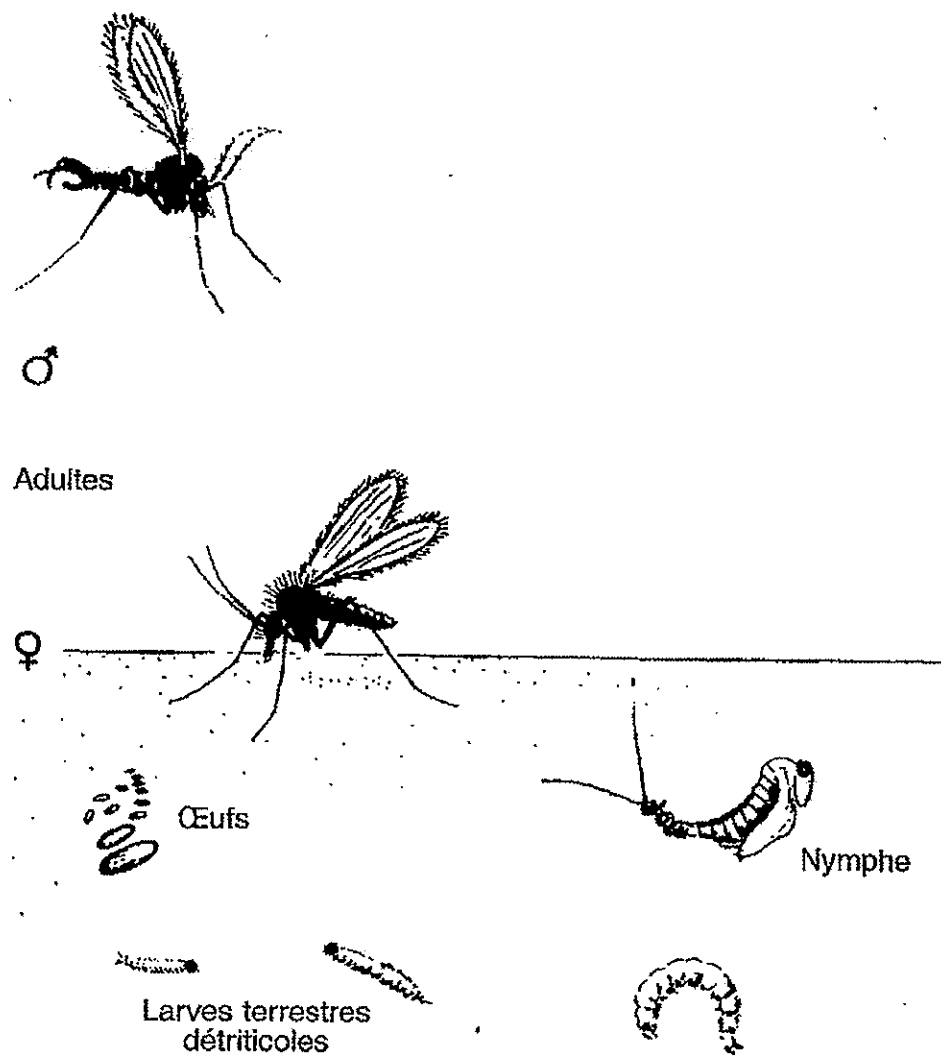


Figure 3. Morphologie et développement des phlébotomes (ANOFEL, 1995).

bossu. Ils sont caractérisés par leurs pièces buccales formant une trompe assez courte, leurs ailes couvertes de soies et de forme lancéolée, dressées au repos et formant entre elles un angle de 45°, leurs pattes longues et grêles et par le développement des organes génitaux externes des mâles.

Les œufs sont fusiformes, bruns ou finement ornés. Ils mesurent environ 0,4 mm de long.

Les larves de phlébotomes sont de type vermiforme, leur tête est chitinisée et les pièces buccales broyeuses. Le tégument du thorax et de l'abdomen est blanchâtre et orné de soies. On compte quatre stades larvaires.

Les nymphes mesurent environ 3 mm de long. On y distingue un céphalothorax et un abdomen dont les deux derniers segments restent habituellement insérés dans la dépouille du dernier stade larvaire (Léger et Depaquit, 1999 ; Léger et Depaquit, 2007).

4.2.2. Biologie

4.2.2.1. Répartition géographique et saisonnière – Facteurs influençant cette répartition

Les phlébotomes vivent dans les pays tempérés et tropicaux, là où la température est suffisamment élevée pour leur permettre d'entrer en activité. Ainsi, dans l'Ancien Monde, on peut retrouver des phlébotomes entre le 45^{ème} degré nord et le 40^{ème} degré sud, et, dans le Nouveau Monde, on en trouve au sud des États-Unis et au nord de l'Argentine (Ripert *et al.*, 1996 ; Léger et Depaquit, 1999).

Dans les pays tropicaux, on observe des phlébotomes toute l'année. En effet, leur pullulation est favorisée par une température proche de 30°C et par un degré d'humidité relativement élevé (Léger et Depaquit, 1999). En revanche, dans les régions tempérées, ceux-ci n'apparaissent que l'été car les conditions climatiques plus variables limitent leur pullulation à cette saison. La période hivernale correspond alors à une phase de repos, conférant ainsi à la maladie un caractère saisonnier. On note également dans ces régions, l'absence de phlébotomes à des altitudes supérieures à 1000/1500 mètres (Rioux *et al.*, 1984 ; Léger et Depaquit, 1999).

La pullulation des phlébotomes dans une région peut également être favorisée ou limitée par des facteurs climatiques. Ainsi, une sécheresse prolongée limite la prolifération des

rongeurs et par conséquent, celle des insectes inféodés à leurs terriers. A l'inverse, des pluies abondantes favorisent la végétation et les populations animales et donc le développement des insectes. Ainsi, des changements climatiques pourraient être à l'origine d'une modification de la répartition des phlébotomes (Patz *et al.*, 2000 ; Peterson et Shaw, 2003).

Les activités humaines peuvent également être à l'origine de la prolifération des phlébotomes. Le développement de l'agriculture, l'introduction d'abris pour les animaux domestiques, les ordures ménagères favorisent la formation de nouveaux terriers pour les rongeurs qui seront de nouvelles niches écologiques pour les phlébotomes (Belazzoug, 1986).

4.2.2.2. Comportement

Le contenu de cette partie repose sur les articles de ANOFEL (1995), Ripert *et al.* (1996), Léger et Depaquit (1999), Minodier *et al.* (2005a) et Léger et Depaquit (2007).

Une à deux semaines après leur ponte, les œufs vont éclore. Les larves issues de ces œufs sont terricoles et vivent confinées dans la couche supérieure meuble du sol. Elles se nourrissent de débris d'origine animale ou végétale. Lors de conditions défavorables, une diapause s'installe.

Le développement pré-imaginal (œuf, quatre stades larvaires et nymphe) se déroule dans la terre humide et dure 20 à 75 jours suivant les conditions climatiques.

Les adultes vivent dans des endroits calmes, à proximité des habitats des hôtes vertébrés, qui peuvent varier selon les préférences trophiques des femelles, qui seules sont hématophages, et par conséquent, les seules à assurer la transmission de la leishmaniose. Ainsi, certaines espèces de phlébotomes seront nettement endophiles et fréquenteront les habitations humaines ou leur proximité (caves, anfractuosités de vieux murs,...), alors que d'autres préféreront l'extérieur (terriers de rongeurs ou de reptiles, creux d'arbres,...). La journée, ils préfèrent des endroits retirés, sombres et où l'humidité est suffisante.

Les phlébotomes seront généralement actifs au crépuscule et durant la nuit, à une température suffisamment élevée (19-20°C) et par temps calme, lorsqu'il n'y a que peu ou pas de vent, ces insectes volant assez mal. Leurs déplacements se limitent à des vols courts, avec

des arrêts fréquents. Leur rayon maximum de déplacement autour de leur gîte se situe aux alentours de 1 km.

Quelles que soient les espèces, les femelles se nourriront préférentiellement sur des mammifères, des oiseaux, des reptiles ou des batraciens. Les espèces attirées par l'Homme, elles, sont peu nombreuses. Néanmoins, l'Homme peut être exposé aux piqûres. En effet, les préférences trophiques sont rarement strictes et sont liées aux milieux écologiques, ce qui conditionne les contacts avec les hôtes et notamment avec l'Homme.

La piqûre est douloureuse car les phlébotomes sont telmophages et vont dilacérer les téguments avec leurs pièces buccales pour aspirer le sang.

La durée de vie des femelles sera de deux semaines à deux mois, alors que celle des mâles sera plus courte. Cependant, celle-ci variera en fonction de la température (plus elle est basse, plus la durée de vie s'allonge) et de l'humidité (plus l'hygrométrie est élevée, plus la durée de vie est élevée).

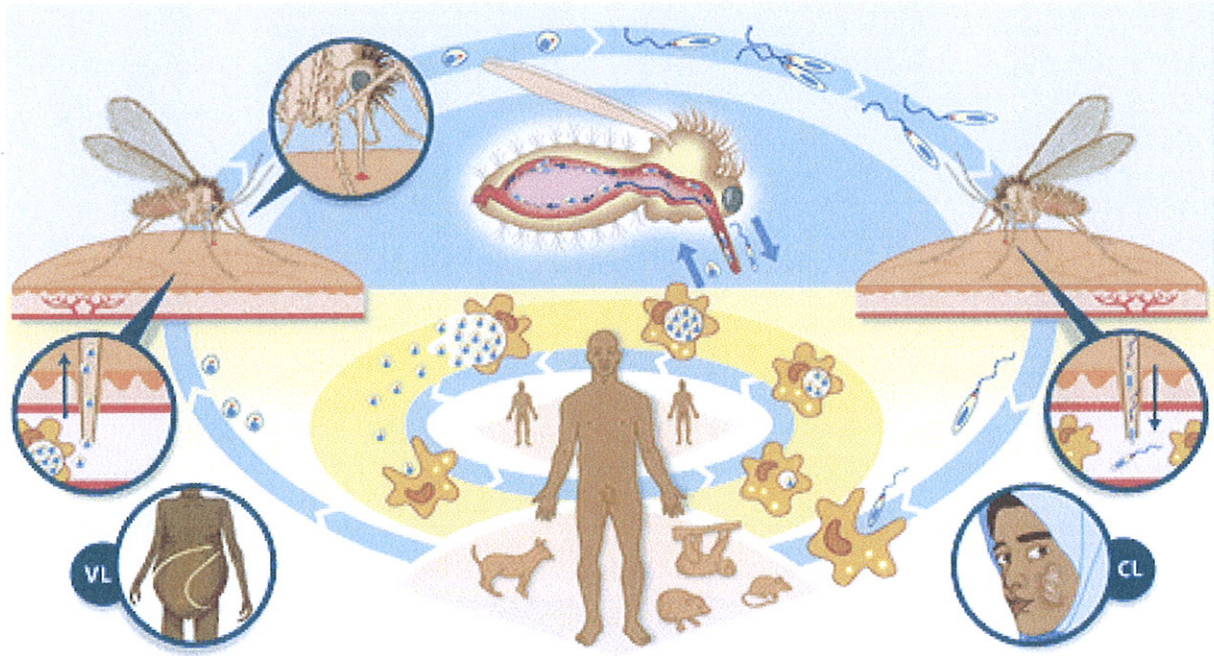
4.3. Réservoirs

Selon les régions et l'espèce, les réservoirs naturels des *Leishmania* sont des mammifères domestiques ou sauvages. Les mammifères réservoirs de ces parasites appartiennent à cinq groupes principaux : carnivores, rongeurs, marsupiaux, édentés et primates (Dantas-Torres, 2007).

Concernant la leishmaniose viscérale, l'Homme (*L. donovani*) et les Canidae (*L. infantum*) sont les principaux réservoirs, alors que pour la leishmaniose cutanée, les réservoirs sont plutôt des félidés, des rongeurs, les paresseux ou les opossums (Dereure, 1999 ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

4.4. Cycle du parasite (Figures 4 et 5)

Les leishmanies sont absorbées par un phlébotome au cours d'un repas sanguin sous la forme amastigote (ANOFEL, 1995 ; Antoine *et al.*, 1999). Après un temps de latence de 24-48 heures pendant lequel les formes amastigotes vont se multiplier une à deux fois, celles-ci



Abréviations utilisées : VL = Visceral leishmaniasis ; CL = Cutaneous leishmaniasis

Figure 4. Cycle des leishmanioses (WHO, 2008).

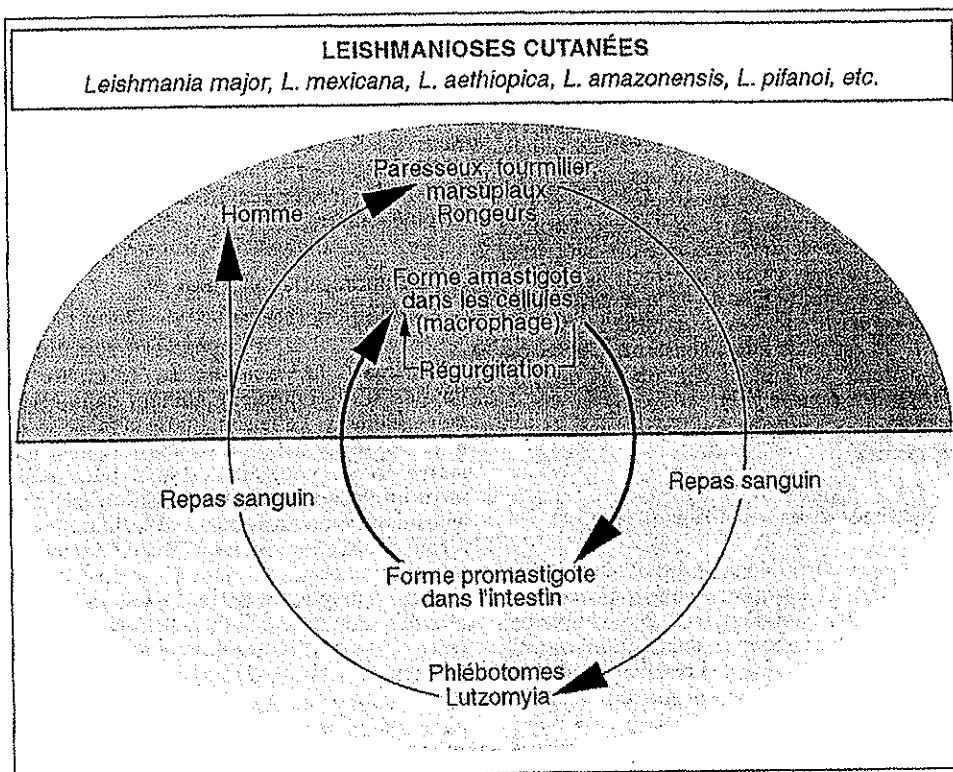
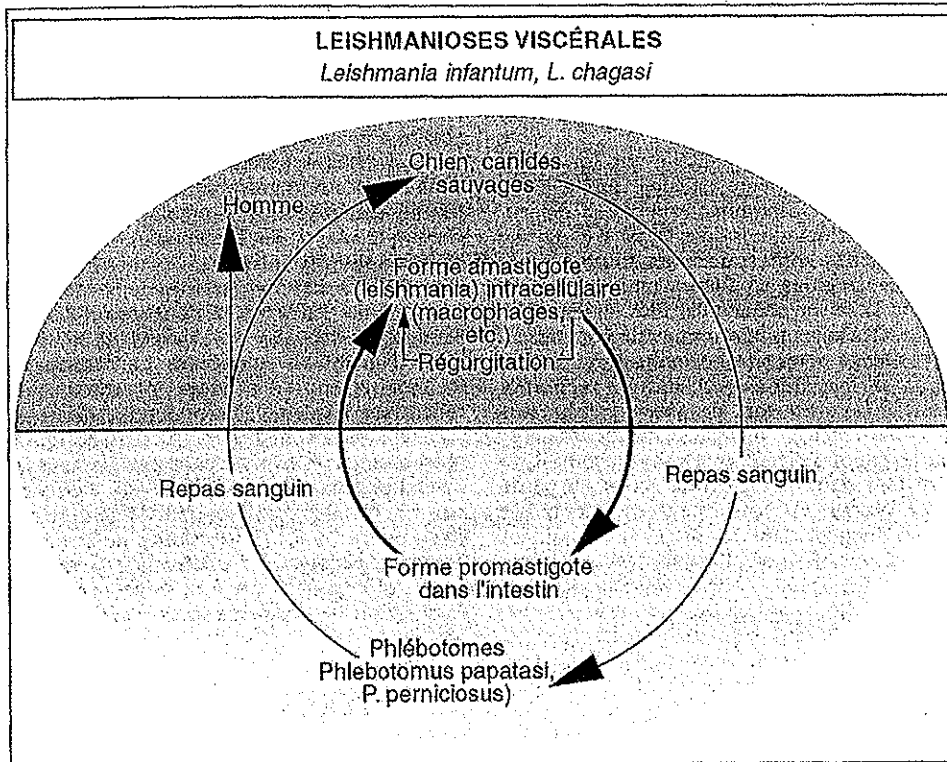


Figure 5. Cycles du parasite au cours des leishmanioses viscérales et cutanées
(Léger *et al.*, 1996).

vont se transformer en formes promastigotes dans la membrane péritrophique entourant le repas sanguin (Léger et Depaquit, 1996 ; Antoine *et al.*, 1999 ; Peters et Palvol, 2004). Puis, ces formes vont s'échapper par l'extrémité postérieure ouverte de la membrane péritrophique pour regagner l'intestin (Peters et Palvol, 2004). Ensuite, elles vont subir un cycle complexe comprenant de nombreuses divisions mitotiques, deux étapes de fixation à l'épithélium de la muqueuse intestinale et une phase de migration vers la partie antérieure du tube digestif. C'est dans cette partie que va avoir lieu, entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour, la transformation en formes virulentes appelées promastigotes métacycliques. Ces dernières seront régurgitées par l'insecte et inoculées dans le tissu sous-cutané à un hôte favorable lors du repas sanguin suivant (ANOFEL, 1995).

Les parasites, transmis sous forme promastigote, vont pénétrer dans les cellules phagocytaires mononucléées du système réticulo-histiocytaire de l'hôte, devenant alors des formes amastigotes arrondies après dégénérescence de leur flagelle, et qui vont ensuite se multiplier par division binaire (Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

La piqûre va induire une lésion qui passera le plus souvent inaperçue chez l'Homme et dont le devenir dépendra du tropisme cutané, muqueux ou viscéral de l'espèce de *Leishmania* en cause (Peters et Palvol, 2004).

Le cycle des leishmanioses présentant un hôte invertébré, un phlébotome, et un hôte vertébré, un mammifère est qualifié de dixène.

En fonction de l'hôte vertébré mis en jeu, on distingue (Figure 6) :

- le cycle primaire : il s'agit d'un cycle selvatique faisant intervenir des animaux sauvages ;
- le cycle secondaire : il s'agit d'un cycle domestique impliquant des animaux domestiques ;
- le cycle tertiaire : l'hôte vertébré est l'Homme.

Cela démontre la grande capacité d'adaptation des leishmanies à de nombreux environnements et réservoirs différents (Garnham, 1965).

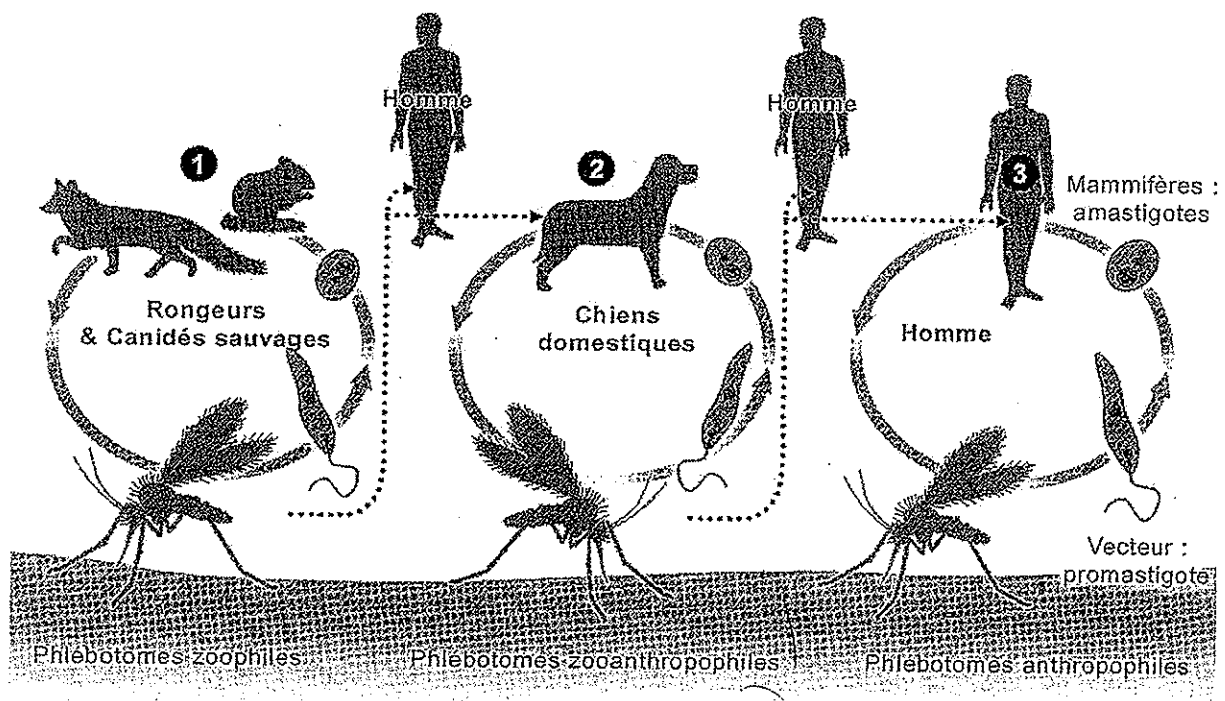


Figure 6. Cycles de développement primaire (1), secondaire (2) et tertiaire (3) des leishmanies (ANOFEL, 2007).

4.5. Mode de contamination

Le mode habituel de contamination est la transmission vectorielle par une piqûre infectante de phlébotome. Il existe cependant de rares cas de transmission transplacentaire ou par transfusion sanguine. La transmission peut également avoir lieu lors d'échange de seringues chez les toxicomanes.

4.6. Importance et répartition géographique

La leishmaniose est une parasitose des régions intertropicales et tempérées chaudes. Jusqu'en 2007, elle a été signalée dans 88 pays répartis en cinq grands foyers : méditerranéen, chinois, indien, africain et américain. Actuellement, on ne la retrouve pas en Océanie.

370 millions de personnes sont exposées à la leishmaniose. La prévalence de la maladie est estimée à 12 millions et l'incidence à 2 millions (500 000 cas de leishmaniose viscérale et 1,5 million de cas de leishmaniose cutanée).

4.6.1. La leishmaniose viscérale

Elle connaît une distribution géographique très large allant de la Chine à l'Amérique du Sud (Figure 7).

On retrouve des foyers de leishmaniose viscérale à la fois dans l'Ancien Monde et dans le Nouveau Monde. La leishmaniose viscérale due à *L. infantum* (espèce zoonotique) est essentiellement présente sur le pourtour méditerranéen, en Afrique occidentale, en Amérique du Sud (Brésil), au Moyen-Orient et en Asie centrale, c'est-à-dire là où des foyers de leishmaniose canine sont présents. Celle due à *L. donovani* (espèce anthroponotique) est retrouvée sous forme d'un gros foyer en Inde ainsi qu'au Kenya, au Soudan et en Ethiopie sous forme de foyers moins étendus (Ashford et Jarry, 1999 ; Dedet, 1999a ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

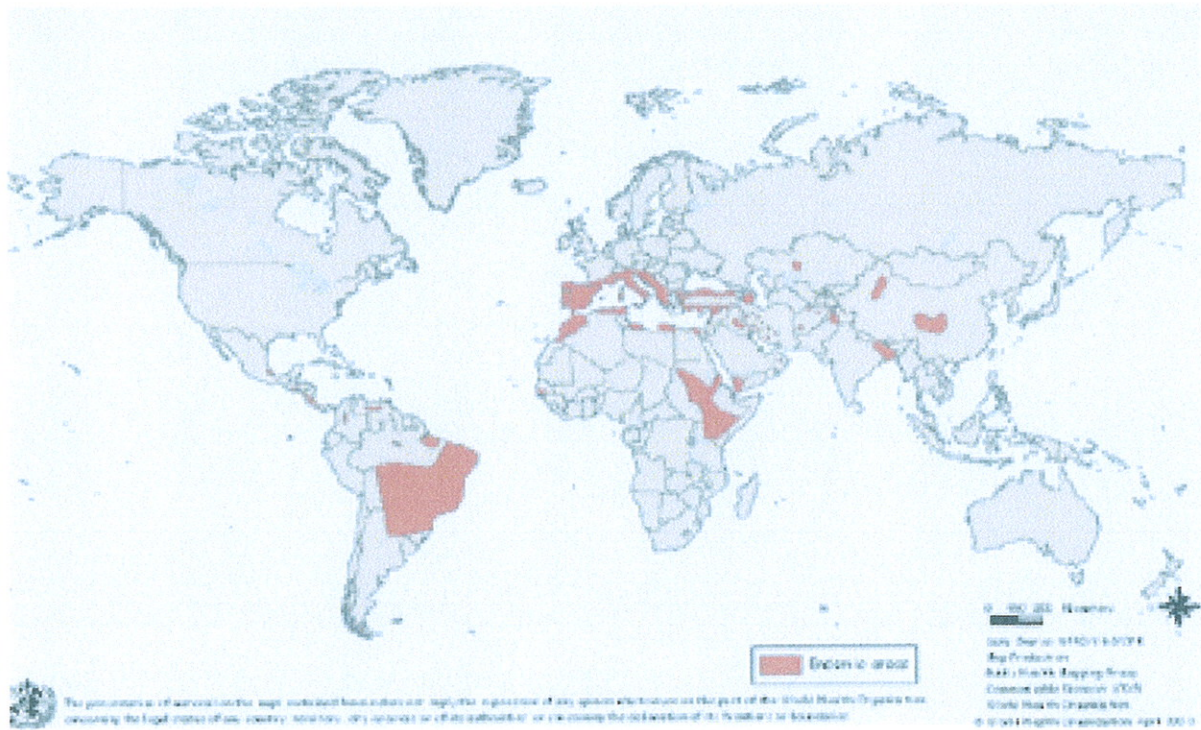


Figure 7. Distribution de la leishmaniose viscérale (WHO, 2008).

4.6.2. La leishmaniose cutanée (Figure 8)

La leishmaniose cutanée à *L. major* (forme rurale zoonotique) est endémique dans les zones arides d'Afrique (Maghreb, Afrique de l'Ouest et de l'Est), au Moyen-Orient et en Asie centrale. On observe *L. tropica* (forme urbaine anthroponotique) surtout au Moyen-Orient et en Asie centrale et parfois sur le pourtour méditerranéen. La leishmaniose cutanée due à *L. aethiopica* possède un territoire géographique relativement restreint. En effet, les cas ont été observés sur les hauts plateaux de l'Afrique de l'Est : en Ethiopie, au Kenya et en Tanzanie. *L. amazonensis* possède une large distribution sud américaine (Ashford et Jarry, 1999 ; Dedet, 1999a ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

5. PHYSIOPATHOLOGIE

La salive des phlébotomes contenant des substances vasodilatatrices et à action localement immunodépressive va favoriser l'infection de l'hôte. L'interaction primaire des leishmanies et des macrophages chez l'hôte va reposer sur la reconnaissance sur la face externe du parasite, de molécules de liaison (essentiellement le lipophosphoglycane, molécule-clé de la virulence des *Leishmania*) par divers récepteurs présents sur la membrane des macrophages (Antoine *et al.*, 1999).

Dans le macrophage, la présence d'amastigotes dans une vacuole parasitophore, entraîne chez celui-ci une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogénés, ce qui permet aux leishmanies d'échapper à la digestion cellulaire (Antoine *et al.*, 1999).

L'évolution de la maladie sera ensuite déterminée par des phénomènes de coopération cellulaire entre macrophages et lymphocytes T CD4+ et T CD8+. Les leishmanies peuvent demeurer de très nombreuses années à l'état quiescent dans les cellules des sujets immunocompétents et n'exprimer leur pathogénicité que lors d'une immunodépression. Lorsque la multiplication intracellulaire des amastigotes reste superficielle, c'est-à-dire localisée aux macrophages et aux cellules dendritiques du site d'inoculation, les réactions cellulaires générées et les diverses cytokines produites entraîneront le développement de la leishmaniose cutanée localisée. Les parasites peuvent également être transportés aux ganglions lymphatiques drainants et diffuser à d'autres sites cutanés, engendrant ainsi la leishmaniose cutanée diffuse, ou aux muqueuses de la face, engendrant alors la leishmaniose

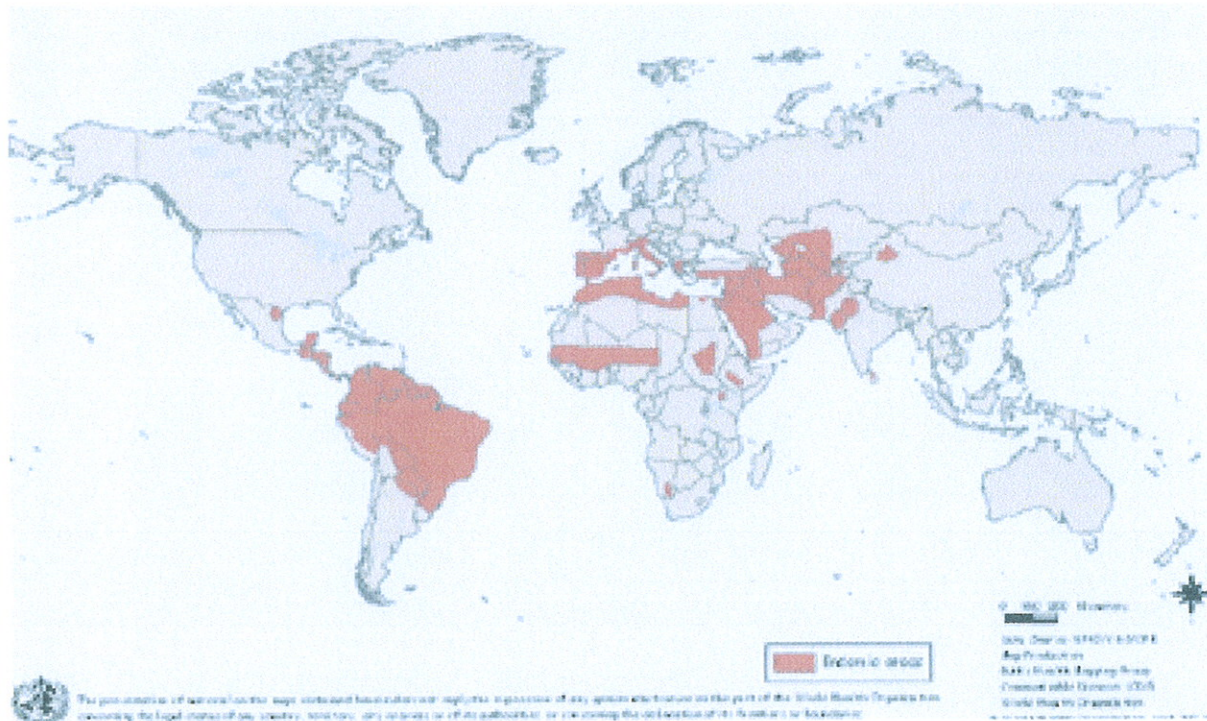


Figure 8. Distribution de la leishmaniose cutanée (WHO, 2008).

cutanéomuqueuse. Quelquefois, les parasites peuvent s'étendre à tous les organes du système des phagocytes mononucléés, comme la rate, le foie, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse, provoquant dans ce cas la leishmaniose viscérale (Peters et Palvol, 2004).

6. CLINIQUE

Il existe une variabilité dans l'expression clinique de la maladie qui dépend d'une part de l'espèce de leishmanie en cause et d'autre part du type de réponse immunitaire induite chez le sujet (Tableau 2).

Classiquement, on distingue les leishmanioses viscérales et les leishmanioses tégumentaires.

6.1. Leishmanioses viscérales

La leishmaniose viscérale a été décrite en Inde sous le nom de Kala-azar à la fin du XIX^{ème} siècle. Elle résulte d'une atteinte systématique généralisée des phagocytes mononucléés par les espèces *L. infantum* et *L. donovani*. Cette pathologie chronique peut s'exprimer sur un mode endémique ou épidémique (Deniau et Houin, 1999 ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

6.1.1. Incubation

La période d'incubation moyenne est de 3 à 6 mois, mais on a pu observer des périodes de durées extrêmes allant de 10 jours à 3 ans (Deniau et Houin, 1999). Cette période est généralement silencieuse (Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

6.1.2. Phase d'invasion

Selon les cas, le début de la maladie peut être progressif, ou au contraire soudain et brutal. Cependant, chez tous les malades, le signe le plus constant et le plus précoce est la fièvre.

Tableau 2. Principaux complexes du genre *Leishmania* répartis selon le sous-genre, le grand domaine géographique et l'expression clinique principale (Dedet, 2001a).

Sous-genre <i>Leishmania</i>			Sous-genre <i>Viannia</i>	
Ancien Monde	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. killicki</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. arabica</i> <i>L. infantum</i>		
Nouveau Monde	<i>L. infantum</i>	<i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. venezuelensis</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. peruviana</i>	<i>L. braziliensis</i>
Clinique	Leishmaniose viscérale	Leishmaniose cutanée		Leishmaniose cutanéomuqueuse

Généralement, l'état général et l'appétit sont bien conservés durant cette période (Deniau et Houin, 1999).

6.1.3. Phase d'état

Habituellement, les signes observés sont les suivants : fièvre, anémie, amaigrissement et, conséquence de l'atteinte des phagocytes mononucléés : splénomégalie, hépatomégalie,... (Deniau et Houin, 1999 ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

La fièvre est intermittente, irrégulière ou avec un double pic toutes les 24 heures. Elle survient par vagues de plusieurs semaines entrecoupées de périodes d'apyrexie (Peters et Palvol, 2004).

L'anémie est révélée par une pâleur intense et une décoloration des muqueuses.

L'amaigrissement du patient est particulièrement visible au niveau des membres et du thorax, et contraste avec la distension de l'abdomen due à l'hépatosplénomégalie (ANOFEL, 1995).

La splénomégalie est quasiment toujours présente à la phase d'état. Elle est généralement de très grosse taille. L'hépatomégalie, elle, est moins fréquente et plus modérée (ANOFEL, 1995 ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

On peut remarquer que paradoxalement, l'appétit est conservé pendant longtemps et l'état général est assez bon.

En cours d'évolution, des micropolyadénopathies superficielles ou profondes peuvent survenir, mais celles-ci sont inconstantes (elles se retrouvent plus fréquemment dans la leishmaniose viscérale à *L. donovani*). De plus, le tableau clinique peut se compliquer de signes d'atteinte digestive ou pulmonaire et de troubles hémorragiques (ANOFEL, 1995).

On note de plus en plus le caractère opportuniste de cette maladie lié à l'immunodépression : VIH, greffes d'organes... Dans ce cas, la viscéralisation va s'étendre à des organes habituellement peu atteints. Il s'agit soit d'infection primaire, soit de réactivation d'une infection latente (Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

6.1.4. Evolution

La leishmaniose viscérale est une maladie chronique à évolution lente durant de longs mois, voire plusieurs années. Durant l'évolution, les manifestations de la phase d'état s'accroissent : l'amaigrissement, l'anémie et la leucopénie s'aggravent. Une thrombopénie peut apparaître plus tardivement et la splénomégalie devenir énorme. Un état de cachexie impressionnante (profond affaiblissement de l'organisme) s'installe avec une altération de l'état général et une sensibilité accrue aux infections. L'évolution est fatale en l'absence de traitement. Le décès survient le plus souvent par infection intercurrente ou hémorragie.

Lorsque le traitement est institué suffisamment tôt, l'évolution est favorable et conduit à la guérison clinique. Cependant, des parasites peuvent rester à l'état latent dans certaines cellules de l'organisme, pouvant faire l'objet d'une réactivation chez des sujets immunodéprimés (Deniau et Houin, 1999).

6.2. Leishmanioses tégumentaires

Ce sont des formes cliniques de leishmanioses dans lesquelles le parasite reste localisé au revêtement cutané ou muqueux. On distingue la leishmaniose cutanée localisée, la leishmaniose cutanée diffuse et la leishmaniose cutanéomuqueuse.

Bien qu'en France, *L. infantum* habituellement viscérotrope, soit la seule espèce impliquée dans la survenue de ce type de manifestations, dans le monde, les espèces les plus couramment dermatotropes sont, dans l'Ancien Monde, *L. major*, *L. tropica* et *L. aethiopica*, et dans le Nouveau Monde, *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. mexicana*, *L. panamensis*... (Ripert *et al.*, 1996 ; Dedet, 1999b ; Peters et Palvol, 2004).

6.2.1. Leishmanioses cutanées localisées

Il s'agit d'une forme bénigne. Le plus souvent, les lésions sont limitées et localisées seulement à la peau, sur les parties découvertes et exposées aux piqûres des phlébotomes, et guérissent spontanément sans autre préjudice qu'esthétique (ANOFEL, 1995 ; Dedet, 1999b).

6.2.1.1. Incubation

Entre la piqûre infectante et l'apparition de la lésion cutanée se déroule en moyenne une période de 1 à 4 mois (Dedet, 1999b).

6.2.1.2. Invasion

La lésion cutanée débute par une papule inflammatoire ou vésiculaire dont la taille augmente régulièrement (Dedet, 1999b).

6.2.1.3. Phase d'état

La lésion leishmanienne présente des limites bien définies. Elle mesure entre 0,5 et 10 centimètres de diamètre et sa forme est arrondie ou ovale. Elle est globalement indolore. Le nombre de lésions va varier en fonction du nombre de piqûres infectantes. Elles siègent essentiellement sur les parties découvertes : visage, mains et avant-bras, membres inférieurs.

Le type de lésion le plus fréquemment rencontré est la lésion ulcérée, quelle que soit l'espèce du parasite en cause. Cette lésion est classiquement qualifiée de forme humide. Le fond de la lésion est irrégulier, l'ulcération centrale est bordée par un bourrelet périphérique, congestif et inflammatoire, plutôt rouge sur peau claire, hyperpigmenté sur peau noire. Ce bourrelet correspond à la zone active de la lésion, elle est riche en macrophages parasités. L'ulcération est recouverte d'une croûte plus ou moins épaisse (Dedet, 1999b).

6.2.1.4. Evolution

La lésion ne s'améliore pas, mais ne s'aggrave pas pour autant pendant plusieurs mois. Même si une infection secondaire bactérienne est possible, la lésion finit cependant le plus souvent par guérir spontanément en laissant une cicatrice indélébile (Dedet, 1999b).

Remarque :

Il existe d'autres formes cliniques comme la forme sèche, la forme érythématosquameuse et la forme érythémateuse infiltrante (Del Giudice *et al.*, 1998).

La forme sèche, retrouvée dans quelques cas dus à *L. infantum* sur le pourtour méditerranéen, se caractérise par des lésions papulonodulaires de petite taille (Dedet, 1999b ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

6.2.2. Leishmanioses cutanées diffuses

Elles sont surtout dues à *L. amazonensis* en Amérique du Sud et *L. aethiopica* en Afrique de l'Est (Dedet *et al.*, 1999 ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

Les malades sont caractérisés par une anergie vis-à-vis des antigènes leishmaniens (c'est-à-dire que leur réaction d'hypersensibilité retardée spécifique est négative) et une atteinte papulo-nodulaire diffuse plus ou moins ulcérée pouvant atteindre les oreilles et le nez. Les manifestations peuvent évoquer la lèpre lépromateuse, surtout au niveau du visage. Cette forme de leishmaniose résiste aux anti-leishmaniens classiques (Dedet, 1999b).

6.2.3. Leishmanioses cutanéomuqueuses

Cette affection est principalement due à *L. braziliensis*. Elle évolue en deux temps :

- une primo-invasion cutanée ;

- une atteinte muqueuse secondaire qui débute au niveau de la muqueuse nasale, avec un granulome qui siège le plus souvent à la partie antérieure de la cloison nasale entraînant rapidement son envahissement et sa destruction. Ceci est à l'origine d'une perforation qui est considérée comme un symptôme caractéristique de la leishmaniose cutanéomuqueuse. La destruction de la cloison nasale peut atteindre la partie osseuse, entraînant ainsi un affaissement du nez, ce dernier prenant alors la forme de « nez de tapir ».

Cette atteinte peut s'étendre au niveau de la muqueuse buccale et du larynx, aboutissant alors à une destruction importante de la face (Dedet, 1999b).

6.2.4. Formes récurrentes de leishmanioses cutanées

Certaines leishmanioses cutanées présentent des formes cliniques inhabituelles. En effet, trois à six mois après le traitement et la guérison des lésions originelles, de nouvelles lésions dues à la même espèce de leishmanies apparaissent sur le bord de la cicatrice. On rencontre cette forme avec *L. tropica*, *L. (Viannia) guyanensis*, *L. (Viannia) panamensis*, *L. (Viannia) braziliensis* et *L. (Viannia) amazonensis*. Le mécanisme de la maladie n'est pas encore élucidé (Gangneux *et al.*, 2007).

7. DIAGNOSTIC

7.1. Diagnostic clinique

Dans le cas de leishmaniose viscérale, il est basé sur la recherche de la triade : fièvre, anémie, splénomégalie. Ces signes sont plus ou moins constants. Il est à noter que chez la moitié des cas de l'adulte, on retrouve une immunodépression permanente (Marty, 2005).

Dans le cas de leishmaniose tégumentaire, le diagnostic est difficile à évoquer en raison du polymorphisme lésionnel. Les points communs retrouvés dans les cas de leishmaniose cutanée sont la localisation de la lésion sur les zones exposées, l'absence de douleur, un nombre de lésions restreint, la chronicité, et l'absence d'efficacité des antibiotiques (Léger et Depaquit, 2007).

7.2. Diagnostic biologique

Il repose sur la mise en évidence des parasites, de l'ADN ou sur la recherche d'anticorps circulants (Le Fichoux *et al.*, 1999).

7.2.1. Diagnostic de présomption

Le bilan biologique ne sera perturbé que dans les cas de leishmaniose viscérale. Les principales anomalies observées sont une anémie, très fréquente (80 à 100 % des cas),

normocytaire, arégénérative, une leuconéutropénie qui touche majoritairement les granulocytes et une thrombopénie apparaissant plus tardivement. Ces signes sont accompagnés d'un syndrome inflammatoire qui se manifeste par une hypergammaglobulinémie polyclonale portant principalement sur les Ig G, une hypoalbuminémie, une hyperprotidémie et une vitesse de sédimentation très élevée (> 50 mm à la première heure) (Le Fichoux *et al.*, 1999 ; Marty, 2005).

7.2.2. Diagnostic parasitologique et moléculaire

Il est essentiel et apporte seul la certitude diagnostique.

7.2.2.1. Prélèvements

La qualité du prélèvement conditionne la réussite du diagnostic parasitologique.

Dans la leishmaniose viscérale, la ponction de moelle osseuse est la méthode la plus utilisée. Chez l'adulte, elle s'effectue au niveau du sternum, alors que chez le jeune enfant, elle se pratique à la crête iliaque. Chez l'immunodéprimé, le prélèvement de sang périphérique sera privilégié en raison de son caractère peu invasif et de sa bonne acceptabilité. Le sang ainsi obtenu sera utilisé pour la PCR (Polymerase Chain Reaction) ou la mise en culture du parasite (Le Fichoux *et al.*, 1999 ; Marty, 2005).

Dans les leishmanioses tégumentaires, le prélèvement se fait par raclage de la bordure inflammatoire dans le cas d'une lésion localisée. Il est également pratiqué des biopsies ou des ponction-aspirations en zone inflammatoire non ulcérée, ce qui permet de réaliser non seulement des frottis, mais aussi des appositions sur lame du fragment prélevé ou encore de mettre en culture le parasite (Caumes et Bourrée, 2008 ; Le Fichoux *et al.*, 1999).

7.2.2.2. Techniques de mise en évidence

Dans un bon nombre de cas, les leishmanies sont mises en évidence après concentration par leucocytocentrifugation (Del Giudice et Marty, 2003). Le matériel obtenu peut également

être étalé sur lame (frottis), mis en culture, fixé pour examen histopathologique ou encore soumis à une PCR. Plus rarement, on pourra l'inoculer au hamster.

L'examen parasitologique est pratiqué après coloration du frottis par le May-Grünwald-Giemsa. Les parasites apparaissent sous forme amastigote intracellulaire, mais des parasites extracellulaires peuvent aussi être retrouvés à la suite d'une lyse des leucocytes ayant lieu lors de la réalisation du frottis. La recherche des amastigotes étant minutieuse, celle-ci doit être orientée (Le Fichoux *et al.*, 1999 ; Caumes et Bourrée, 2008).

Le prélèvement peut être mis en culture, permettant ainsi de rendre plus sensible le diagnostic parasitologique (Le Fichoux *et al.*, 1999). Bien que de nombreux milieux soient proposés pour la culture des leishmanies, le milieu NNN (gélose au sang) est le plus utilisé en pratique courante, en raison de sa facilité de préparation, de son faible coût et du matériel simple qu'il exige (Chouih *et al.*, 2008). La culture est lente et peut nécessiter jusqu'à cinq repiquages à une semaine d'intervalle avant de conclure à une négativité. En culture, le parasite se présente sous forme promastigote.

L'amplification et la détection d'ADN parasitaire par PCR peuvent être réalisées à partir de n'importe quel prélèvement. Cette technique est très sensible, spécifique et rapide. Cette technique s'avère intéressante sur la moelle osseuse et le sang. Elle présente un intérêt tout particulier dans le suivi évolutif des sujets traités, mais aussi comme marqueur précoce de rechute chez l'immunodéprimé (Peters et Palvol, 2004). L'amplification peut s'effectuer à partir de l'ADN de la petite sous-unité ribosomale (Mathis et Deplazes, 1995) ou à partir de l'ADN nucléaire (Gangneux *et al.*, 2003).

7.2.3. Diagnostic immunologique

Au cours de la leishmaniose viscérale, on observe une réponse immunitaire de type humoral, avec apparition de titres élevés d'anticorps sériques. Ces anticorps peuvent être absents chez l'immunodéprimé. Dans les cas de leishmaniose tégumentaire, la réponse immunitaire prépondérante est de type cellulaire (Le Fichoux *et al.*, 1999).

7.2.3.1. Mise en évidence des anticorps circulants

Les techniques proposées sont très nombreuses, non invasives et sont dotées d'une très bonne sensibilité. Actuellement, les réactions immunologiques utilisées couramment sont les réactions d'immunofluorescence indirecte, d'*enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), d'électrosynérèse, d'agglutination indirecte et d'hémagglutination indirecte (Le Fichoux *et al.*, 1999).

Les tests d'agglutination directe de promastigotes, peu coûteux et nécessitant peu de matériel sophistiqué, sont de plus en plus utilisés, de même que les tests rapides immunographiques utilisant des bandelettes sensibilisées par une protéine antigénique recombinante (Marty, 2005).

Le Western-blot (immunoempreinte), technique très sensible et très spécifique, est une méthode de confirmation réservée à des laboratoires spécialisés. Il permet de différencier les sujets malades des porteurs asymptomatiques. Son caractère analytique en fait plus un témoin de l'évolution de la maladie qu'une méthode de diagnostic (Marty *et al.*, 1995).

7.2.3.2. Mise en évidence d'antigènes circulants

Elle est basée sur la recherche d'antigènes dans les urines de sujets atteints de leishmaniose viscérale, mais cette technique est en attente de validation.

7.2.3.3. Test d'hypersensibilité retardée

Le test d'hypersensibilité retardée par intradermoréaction à la leishmanine a été mis au point en 1926 par Montenegro. Ce test permet d'explorer l'immunité à médiation cellulaire et est, par conséquent, utilisé dans les divers types de leishmaniose tégumentaire. L'injection d'antigènes entraîne une réaction d'hypersensibilité retardée. La réaction sera positive chez le sujet malade mais restera aussi positive après sa guérison et pendant toute la vie du patient, ce qui fait que cette technique de diagnostic est peu utilisée actuellement (Wery et Paskoff, 1995 ; Le Fichoux *et al.*, 1999).

8. TRAITEMENT

8.1. Principaux produits utilisés

8.1.1. Antimoniés pentavalents

Ils constituent les médicaments de première intention dans le traitement de la leishmaniose. En France, le produit actuellement disponible est l'antimonié de méglumine (Glucantime[®]). Dans les pays Anglo-Saxons, on utilise le stibogluconate de sodium (Pentostam[®]) (Carbon, 1994).

8.1.1.1. Mécanisme d'action

L'antimoine possède une action inhibitrice sur la synthèse de l'ATP, sur l'oxydation glycolytique et sur celle des acides gras ; cependant, son mode d'action exact dans le traitement de la leishmaniose demeure mal connu (Dedet, 1999c).

8.1.1.2. Effets indésirables

Les effets indésirables graves sous antimoniés sont rares, ce qui justifie la poursuite de leur utilisation.

Très schématiquement, les effets indésirables des dérivés antimoniés sont de deux types : la stibio-intolérance et la stibio-intoxication. La première survient dès les premières injections et régresse à l'arrêt de celles-ci. Elle se manifeste essentiellement par de la fièvre, des frissons, des troubles digestifs, une toux coqueluchoïde, des éruptions cutanées, une arthromyalgie, une lipothymie... La seconde dépend de la dose cumulée et n'apparaît pas avant plusieurs jours de traitement. Elle traduit un surdosage qui se caractérise par des signes généraux (fièvre, polynévrites, myalgies, arthralgies), des troubles cardiaques, des atteintes hépatiques, pancréatiques ou rénales. Dans les deux cas, le traitement doit être interrompu (Carbon, 1994 ; Dedet, 1999c ; AFECT, 2000).

8.1.1.3. Présentation et mode d'utilisation

Glucantime[®] est présenté sous forme d'ampoules de 5 mL, contenant 1 500 mg de sel, soit 300 mg par mL. L'injection se fait par voie intra-musculaire profonde. La posologie recommandée est de 20 mg/kg/jour, en cure de 20 jours dans la leishmaniose cutanée et de 28 jours dans les leishmanioses viscérales et cutanéomuqueuses, à dose progressive, afin de réduire les risques de stibio-intolérance (Dorosz, 2009).

8.1.2. Amphotéricine B

Antibiotique polyènique, l'amphotéricine B est habituellement utilisée comme antifongique dans le traitement des mycoses profondes.

En France, les produits disponibles indiqués dans le traitement des leishmanioses sont les suivants (Dorosz, 2009) :

- Amphotéricine B polyènique extraite d'un *Streptomyces* : Fungizone[®] injectable ;
- Amphotéricine B liposomale : AmBisome[®].

Il s'agit des plus puissants antileishmaniens connus, ils sont utilisés dans les formes graves ou en cas de résistance aux antimonisés (Dedet, 1999c ; Minodier *et al.*, 2005b).

8.1.2.1. Mécanisme d'action

L'amphotéricine B agit sur la perméabilité de la membrane parasitaire. De plus, il semble qu'elle agirait aussi sur les macrophages en stimulant leur production et en augmentant leur capacité phagocytaire (Dedet, 1999c).

8.1.2.2. Effets indésirables

On distingue deux types d'effets indésirables (Dedet, 1999c ; Dorosz, 2009) :

- des signes d'intolérance qui se manifestent pendant la perfusion : frissons, crampes, céphalées, nausées, vomissements, hypotension ;

- une toxicité à la fois rénale, dose-dépendante, par acidose tubulaire, et hématologique.

8.1.2.3. Présentation et mode d'utilisation

Fungizone[®] est présentée sous forme de flacon contenant 50 mg de poudre. L'injection se fait en perfusion intra-veineuse en 2 à 6 heures et à dose très progressive. La posologie initiale de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour sera augmentée très progressivement, par paliers de 5 à 10 mg/jour, jusqu'à la posologie optimale de 0,5 à 1 mg/kg/jour, sans dépasser une dose totale cumulée de 2 grammes par cure (Dorosz, 2009).

AmBisome[®] est présentée sous forme de flacon contenant 50 mg de poudre. L'injection se fait en perfusion intra-veineuse en 30 à 60 minutes. La posologie habituelle est de 3 mg/kg/jour (Dorosz, 2009). AmBisome[®] est une forme de plus en plus utilisée, en raison de son efficacité accrue dans la leishmaniose viscérale et de son meilleur profil de tolérance que la forme conventionnelle. Un schéma de traitement à la dose totale de 20 mg/kg sur deux jours semblerait améliorer son action (AFECT, 2000 ; Minodier *et al.*, 2005b).

8.1.3. Pentamidine

Il s'agit d'une diamine aromatique qui se présente, en France, sous forme d'iséthionate de pentamidine : Pentacarinat[®] (Dedet, 1999c ; Dorosz, 2009).

Elle est uniquement utilisée dans certaines formes de leishmanioses tégumentaires et en cures alternatives dans la leishmaniose viscérale avec Glucantime[®] (Dorosz, 2009).

8.1.3.1. Mécanisme d'action

Son action consiste en une inhibition de la synthèse de l'ADN parasitaire (Dedet, 1999c).

8.1.3.2. Effets indésirables

En cas de perfusion rapide, des effets indésirables locaux peuvent survenir, comme par exemple une douleur à l'injection. D'autres effets plus généraux, de type allergique, peuvent

survenir comme une hypotension, une tachycardie, des nausées, un érythème facial, un prurit...(Dedet, 1999c ; Dorosz, 2009).

La pentamidine peut également générer une insuffisance rénale dose-dépendante ainsi que des troubles du métabolisme du glucose, allant jusqu'à l'apparition d'un diabète insulino-dépendant (Carbon, 2004 ; Dorosz, 2009).

8.1.3.3. Présentation et mode d'utilisation

Pentacarinat[®] se présente sous forme de flacon de 300 mg. Il est administré par voie intramusculaire ou en perfusion intra-veineuse. La posologie habituelle est de 3 à 4 mg/kg et par injection, en injections 1 jour sur 2, à raison de 3 à 4 injections dans le traitement des leishmanioses tégumentaires et de 10 injections maximum dans le traitement des leishmanioses viscérales (Dorosz, 2009).

8.1.4. Miltéfosine

Cette molécule est commercialisée sous le nom d'Impavido[®] et est disponible en France sous autorisation temporaire d'utilisation nominative. Il s'agit du premier médicament utilisé dans le traitement de la leishmaniose viscérale et tégumentaire par voie orale. Plusieurs essais cliniques ont montré un intérêt potentiel de ce produit en zone d'endémie. En plus de son efficacité, Impavido[®] est moins toxique que les thérapies actuellement disponibles. Il présente en effet une tolérance gastro-intestinale satisfaisante, mais nécessite cependant un suivi hépatique et rénal. La dose recommandée est de 2,5 mg/kg/jour sans toutefois dépasser la dose journalière de 150 mg (Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

8.2. Autres produits utilisés hors AMM

8.2.1. Allopurinol

Ce médicament est traditionnellement utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie. Il a la propriété de s'incorporer à l'ARN des leishmanies et ne présente que très rarement des effets indésirables. On l'utilise dans les leishmanioses viscérales stibio-résistantes, notamment en

Inde, à la dose de 20 à 30 mg/kg/jour répartie en 3 prises. On l'associe souvent aux dérivés antimoniés, après échec de ces derniers (Carbon, 1994 ; Dedet, 1999c ; Dorosz, 2009).

8.2.2. Aminosidine sulfate ou paromomycine

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des aminosides à large spectre commercialisé en Italie, mais non disponible en France. Cette substance est néphrotoxique et ototoxique. On l'utilise par voie parentérale (15 mg/jour pendant 20 jours) dans le traitement de la leishmaniose viscérale, seule ou en association avec des dérivés antimoniés (Carbon, 1994 ; Dedet, 1999c).

8.2.3. Dérivés imidazolés antifongiques

Le kétoconazole et l'itraconazole semblent présenter une activité antileishmanienne par inhibition de la synthèse de l'ergostérol des leishmanies. Du fait de leur facilité d'administration par voie orale et de leur bonne tolérance, ces produits sont utilisés dans certaines formes de leishmanioses cutanées pour le kétoconazole et au cours de co-infection leishmaniose-VIH pour l'itraconazole (Dedet, 1999c ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006 ; Dorosz, 2009).

8.3. Schémas thérapeutiques (Tableau 3)

8.3.1. Leishmaniose viscérale

Elle est impérativement traitée du fait du risque mortel de cette affection.

Le traitement utilise des produits dont l'efficacité est confirmée : antimoniés pentavalents et amphotéricine B. Classiquement, le patient est traité par une cure de 28 jours de dérivés antimoniés à la dose de 20 mg/kg/jour. De plus en plus, on utilise AmBisome[®] en première intention, à raison de cinq injections quotidiennes de 3 mg/kg et une nouvelle injection au dixième jour (Carbon, 1994 ; Dedet, 1999c).

Tableau 3. Schéma d'utilisation et principales indications des produits antileishmaniens classiques (Dedet, 2001a).

Médicament	Posologie	Indication
Antimoniote de N-méthylglucamine (Glucantime®)	20 mg Sb ^V /kg/j (= 70 mg Glucantime®/kg/j) (maximum 850 mg Sb ^V /j)	LV, LCM (28 jours) LC (20 jours)
Amphotéricine B (Fungizone®)	1 mg/kg/j en perfusion dans 500 mL soluté glucosé 5%	LV, LCM (dose totale maximale 3 g)
Amphotéricine B liposomale (AmBisome®)	3 mg/kg/injection	LV de l'immunocompétent (six injections ; doses totales 18 mg/kg) LV de l'immunodéprimé (10 injections ; doses totales 30 mg/kg)
Pentamidine (Pentacarinat®)	4 mg/kg/injection (maximum 240 mg/injection)	LC : trois à quatre injections espacées de 2 à 3 jours

Abréviations utilisées : LV = leishmaniose viscérale ; LC = leishmaniose cutanée ; LCM = leishmaniose cutanéomuqueuse ; Sb^V = dérivé pentavalent d'antimoine.

Les leishmanioses du sidéen sont traitées en première intention par l'amphotéricine B (Dedet, 1999c).

L'association allopurinol / antimoniate de méglumine peut être utilisée comme alternative thérapeutique (Dorosz, 2009).

8.3.2. Leishmaniose cutanée localisée

Trois cas de figures peuvent être envisagés (Dedet, 1999c) :

- abstention thérapeutique dans certaines formes bénignes et d'évolution rapide ;
- traitement local en cas de lésion unique sans diffusion lymphangitique. Bien que certains moyens physiques existent, le mode de traitement local le plus efficace est l'infiltration périlésionnelle de dérivés antimoniés. Généralement, on effectue deux à dix infiltrations de 1 à 5 mL de sel d'antimoine, à 2 à 7 jours d'intervalle ;
- voie parentérale lorsque la leishmaniose cutanée localisée est récidivante ou si elle s'accompagne de diffusion lymphangitique ou si l'espèce en cause peut engendrer des atteintes muqueuses à l'origine de mutilations dramatiques. On utilise cette voie pour traiter la leishmaniose cutanée localisée du sujet immunodéprimé. Le schéma de traitement classique est basé sur une cure de 20 jours d'antimoniés pentavalents. Une alternative consiste à administrer une série de trois à cinq injections intramusculaires de pentamidine, séparées chacune par un intervalle de 2 ou 3 jours.

8.3.3. Leishmaniose cutanée diffuse

C'est une forme résistante à long terme à la thérapeutique. Les dérivés antimoniés par voie générale améliorent temporairement le tableau clinique. Dans les formes africaines, le traitement de choix est la pentamidine par voie intraveineuse (Carbon, 1994 ; Dedet, 1999c).

8.3.4. Leishmaniose cutanéomuqueuse

La lésion cutanée primaire doit absolument être traitée, en raison du risque d'évolution vers une forme délabrante. Le traitement recommandé en première intention est l'antimonié pentavalent pendant 20 jours, additionné ou non de corticoïdes au début. En seconde intention la pentamidine pourra être utilisée (Dedet, 1999c ; Dorosz, 2009).

9. MESURES PROPHYLACTIQUES

Les méthodes de lutte contre la leishmaniose visent à intervenir sur les différents niveaux du cycle épidémiologique : réservoirs, vecteurs et contact vecteur / Homme.

9.1. Contrôle des réservoirs

Lorsque le réservoir est constitué d'animaux sauvages, l'élimination de ceux-ci est quasi illusoire. Néanmoins, les terriers d'animaux réservoirs peuvent être détruits par labourage profond (Wery et Paskoff, 1995).

Si le réservoir est domestique et formé de chiens, il faut dépister et éliminer les animaux atteints. Cependant, les campagnes visant à éliminer les chiens porteurs de leishmanies n'ont qu'une efficacité transitoire.

Il est à noter qu'il existe des insecticides pour chien sous différentes formes (collier SCALIBOR[®], spot-on ADVANTIX[®] et spray DUOWIN[®]), les protégeant des piqûres de phlébotomes, et pouvant ainsi réduire l'importance du réservoir canin. L'utilisation de ces insecticides est recommandée dans les foyers de leishmaniose viscérale à *L. infantum*, comme en France (Molina *et al.*, 2006 ; Miro *et al.*, 2007 ; Intervet, 2009).

9.2. Lutte contre les vecteurs

L'élimination des phlébotomes par insecticides n'est possible que là où ils sont endophiles. Lorsqu'ils sont exophiles, il est plus difficile d'intervenir contre eux.

Les méthodes n'utilisant pas d'insecticides sont de deux types :

- Méthodes luttant contre les adultes

Certaines techniques visent à capturer les phlébotomes adultes dans leur gîte de repos ou de ponte. On peut alors utiliser des aspirateurs à bouche que l'on va introduire le plus profondément possible dans les trous ou crevasses où logent les insectes, ou encore des pièges adhésifs constitués de feuilles de papier enduites d'un liquide visqueux où vont s'engluer les phlébotomes.

D'autres techniques piègent les phlébotomes la nuit en utilisant le pouvoir attractif de la lumière (Léger et Depaquit, 1999).

- Méthodes luttant contre les larves

Les larves de phlébotomes sont très difficiles à retrouver dans la nature. Les méthodes utilisées consistent à les extraire du sol (Léger et Depaquit, 1999).

9.3. Diminution du contact vecteur / Homme

Les mesures individuelles ont pour but d'éviter la piqûre des phlébotomes. Ainsi, il peut être utile de limiter les habitations et les sorties dans les zones à risques. L'utilisation de vêtements couvrants est conseillée. Les méthodes les plus utilisées afin d'éviter d'être piqué consistent en des pulvérisations au domicile et autour du domicile de pyréthrinoïdes de synthèse et en l'utilisation de moustiquaires de faible maillage imprégnées de pyréthrinoïdes (Ripert *et al.*, 1996).

9.4. Vaccination

Bien qu'aucun vaccin ne soit actuellement commercialisé, de nombreuses études à ce sujet sont en cours. En effet, plusieurs approches vaccinales ont été essayées (Gradoni, 2001). La mise au point de ces vaccins permettrait de contrôler la maladie chez les chiens, et par conséquent, le réservoir de la leishmaniose viscérale humaine.

Un grand nombre de ces candidats vaccins est à base d'antigènes recombinants incapables de développer la maladie (Olobo *et al.*, 1995 ; Lemesre *et al.*, 2007 ; Cordeiro Giunchetti *et al.*, 2008). Des études portent également sur l'utilisation de micro-organismes portant des gènes de leishmanies ou exprimant des antigènes parasitaires ou encore sur des vaccins à base de protéines de leishmanies (Borges *et al.*, 2001).

10. LA LEISHMANIOSE EN FRANCE

La France métropolitaine fait partie du foyer méditerranéen. L'incidence des leishmanioses autochtones déclarées en France au Centre National de Référence des Leishmanioses (CNRL) était en 2007 et 2008 de 22 et 17 cas pour la leishmaniose viscérale et de 1 et 4 cas pour la leishmaniose cutanée (Tableau 4) (CNRL, 2009).

10.1. Parasite

Actuellement, seul *L. infantum* est impliqué dans la survenue de la maladie (Ripert *et al.*, 1996 ; Bassenne *et al.*, 1997 ; Minodier *et al.*, 2005a).

La présence de ce parasite dépend de deux facteurs essentiels : l'existence d'un réservoir approprié et celle d'un vecteur convenable.

Une étude portant sur la leishmaniose dans le bassin méditerranéen et plus particulièrement en Italie a montré que les leishmanioses à *L. infantum* ne sont présentes que dans l'espace compris entre les isothermes 5-10°C en janvier et 20-30°C en été (Kuhn, 1999).

10.2. Réservoir

La seule espèce de parasite retrouvée étant *L. infantum*, le réservoir est essentiellement canin.

Le comportement du chien intervient de façon décisive dans le risque d'être contaminé, qu'il soit de chasse, de garde ou de compagnie. Les chiens de chasse étant amenés à parcourir

Tableau 4. Nombres de déclarations annuelles des cas faites au CNRL entre 1999 et 2008
(CNRL, 2009).

Années	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Leishmaniose viscérale	22	30	31	18	20	18	19	16	22	17
Leishmaniose cutanée	1	0	4	4	2	0	0	3	1	4
Leishmaniose muqueuse	1	0	0	1	1	0	0	0	2	0
Total	24	30	35	23	23	18	19	19	25	21

régulièrement des zones contaminées, sont les plus souvent atteints par la leishmaniose viscérale. Les chiens de garde de troupeau passent la période à risque en altitude, là où le vecteur n'est pas présent, ce qu'il leur permet d'échapper le plus souvent à la contamination. Les chiens domestiques de milieu rural ont un fort risque de contracter la maladie par rapport à ceux vivant en milieu urbain. Les chiens touristes étrangers aux zones d'endémie arrivent souvent pendant la période de contamination. Il s'agit donc d'une population à risque et dont la probabilité d'être atteinte par la maladie dépend essentiellement de l'habitat (camping, milieu rural...) (Giraud *et al.*, 1950). Les animaux atteints présentent généralement une perte massive de poils ainsi qu'une croissance excessive des ongles (Dereure, 1999 ; Peters et Palvol, 2004).

Bien qu'étant indispensables au développement de la maladie, en tant que réservoir, ces animaux étant présents presque partout où vivent les Hommes, il ne peut ainsi leur être attribué un rôle déterminant dans la répartition de l'infection humaine à *L. infantum*, la densité des chiens étant sans rapport avec la distribution du parasite (Ashford et Jarry, 1999).

Même si le chien est le plus touché, d'autres canidés sauvages comme les renards peuvent être infestés (Dereure, 1999). *Leishmania infantum* a également été plus rarement retrouvé chez d'autres espèces animales comme chez le chat (Dunan *et al.*, 1989).

De plus, l'Homme peut aussi être considéré comme un réservoir, notamment lorsqu'il est co-infecté avec le VIH. La contamination se fait alors via une piqûre d'un phlébotome vecteur ou via des échanges de seringues chez les toxicomanes (Alvar et Jimenez, 1994).

10.3. Vecteurs

La localisation des espèces du genre *Phlebotomus* est déterminante dans la distribution du parasite et donc de la maladie.

Deux espèces de phlébotomes sont responsables dans la transmission des leishmanies : *Phlebotomus perniciosus* (zone semi-urbaine) et *Phlebotomus ariasi* (zone rurale) (Rispaill *et al.*, 2002 ; Minodier *et al.*, 2005a). Elles appartiennent toutes les deux au sous-genre *Larroussi* (Léger et Depaquit, 1999). Il existe des liens étroits entre d'une part la distribution et le nombre de phlébotomes, d'autre part les zones bioclimatiques. Dans le Midi de la France, la maladie est largement distribuée dans les étages humide et subhumide

(Ashford et Jarry, 1999). *Phlebotomus perniciosus* est le vecteur que l'on retrouve essentiellement en région Provence-Côte d'Azur, là où l'affection se caractérise par une prévalence élevée, chez les chiens, en zone péri-urbaine. *Phlebotomus ariasi* est plutôt présent en Languedoc-Roussillon, la prévalence de l'affection canine étant maximale en zone de piémont de 200 à 800 mètres (Dereure, 1999). Par ailleurs, il est présent principalement à l'étage occupé par la chênaie mixte de *Quercus ilex* et *Q. pubescens*. Il est peu abondant dans les plaines côtières et absent des sommets cévenols. Sa densité est en relation étroite avec la prévalence des leishmanioses (Ashford et Jarry, 1999 ; Izri *et al.*, 2006).

On peut également noter que les zones où sévit la leishmaniose, notamment la leishmaniose viscérale, sont beaucoup plus réduites que la répartition des vecteurs (Figure 9).

10.4. Formes cliniques

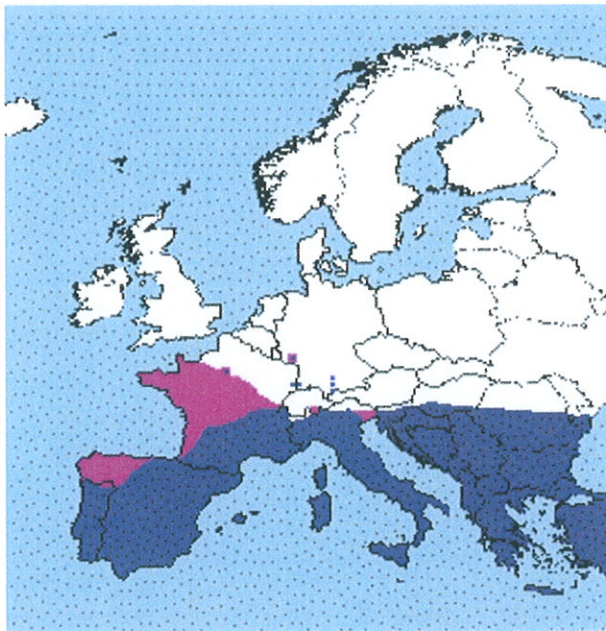
Bien qu'étant une espèce viscérotrope induisant essentiellement la leishmaniose viscérale, *L. infantum* peut être, plus rarement, à l'origine de leishmaniose tégumentaire, notamment en raison de la multiplication des cas d'immunodépression (Ripert *et al.*, 1996 ; Bassenne *et al.*, 1997 ; Gangneux et Robert-Gangneux, 2006).

10.5. Répartition

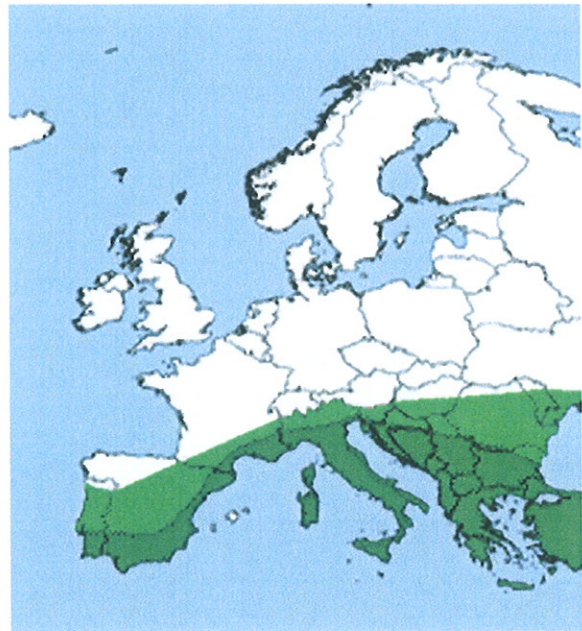
En France, on connaît deux foyers principaux et anciens :

- l'un à l'ouest du Rhône, en Languedoc-Roussillon (cœur du foyer en Cévennes), avec comme vecteur principal *P. ariasi* ;
- l'autre à l'est du Rhône ou foyer provençal (auquel il faut associer la Corse), avec comme vecteur principal *P. perniciosus*.

Au cours des dernières années, on a observé une extension et une fusion de ces deux foyers, et on ne considère actuellement qu'un grand foyer dans un triangle Andorre-Nice-Lyon. C'est dans ces foyers que se fait la contamination humaine et que peuvent apparaître des cas de leishmaniose viscérale (Marty *et al.*, 1994 ; Bassenne *et al.*, 1997).



Bleu = distribution de la leishmaniose viscérale
 Rose = distribution des vecteurs de la leishmaniose viscérale



Vert foncé = distribution de la leishmaniose cutanée
 Vert clair = distribution des vecteurs de la leishmaniose cutanée

Figure 9. Distribution approximative en Europe des leishmanioses et de leurs vecteurs (Lingren *et al.*, 2008).

En dehors de ces foyers enzootiques, d'autres cas de leishmanioses ont été répertoriés en région parisienne, en Touraine et dans l'Ouest de la France (Dereure, 1999).

Le foyer endémique idéal se définit ainsi : nombreux abris naturels, végétation abondante, développement de résidences dans des zones de collines boisées, élevage de lapins, volailles, moutons et présence de chiens (Rodhain, 2005).

Une étude épidémiologique de la leishmaniose canine en France menée par Meunier en 2007 a permis l'élaboration de cartes géographiques représentant la localisation des cas de leishmaniose chez le chien depuis 1965 (Figures 10 à 13).

En comparant la carte de répartition des cas de leishmaniose canine (Figure 14) avec celle des cas de leishmaniose humaine (Figure 15) nous pouvons observer une similitude de distribution des zones où le nombre de cas est maximal. Nous pouvons ainsi en déduire que la répartition des cas de leishmaniose humaine coïncide à celle des cas de leishmaniose canine. Il faut cependant prendre en compte les déplacements éventuels des personnes contaminées. En effet, des cas de leishmaniose humaine ont été recensés dans des zones où la leishmaniose canine était absente (départements du Nord ou de la Côte d'Or). Il s'agit le plus souvent de personnes ayant voyagé dans des zones endémiques. Ceci représente un biais important à considérer dans l'interprétation de la répartition géographique de la leishmaniose humaine.

La majorité des cas de leishmaniose sont situés dans les zones classiques d'endémie ainsi que dans certains foyers ectopiques connus, comme en Touraine ou en Auvergne.

De 1965 à 2006 (Figures 10 à 13), il semblerait que la zone d'endémie se soit étendue dans les départements de l'arrière pays provençal et soit remontée vers le Nord, dans la vallée du Rhône.

Nous pouvons également observer l'apparition de cas situés au Nord de la France dans des zones inhabituelles au cours des vingt dernières années. D'autres cas ont aussi été retrouvés dans des zones situées en dehors du pourtour méditerranéen comme en Touraine ou en Auvergne au cours de différentes décennies ce qui signifie qu'il s'agit de véritables foyers ectopiques.



Figure 10.

Localisation des cas de leishmaniose canine
de 1965 à 1974 (Meunier, 2007).



Figure 11.

Localisation des cas de leishmaniose canine
de 1975 à 1984 (Meunier, 2007).

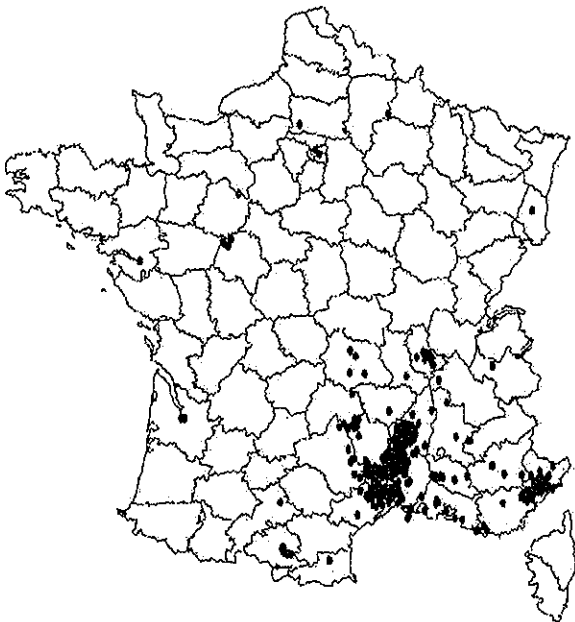


Figure 12.

Localisation des cas de leishmaniose canine
de 1985 à 1994 (Meunier, 2007).



Figure 13.

Localisation des cas de leishmaniose canine
de 1995 à 2006 (Meunier, 2007).

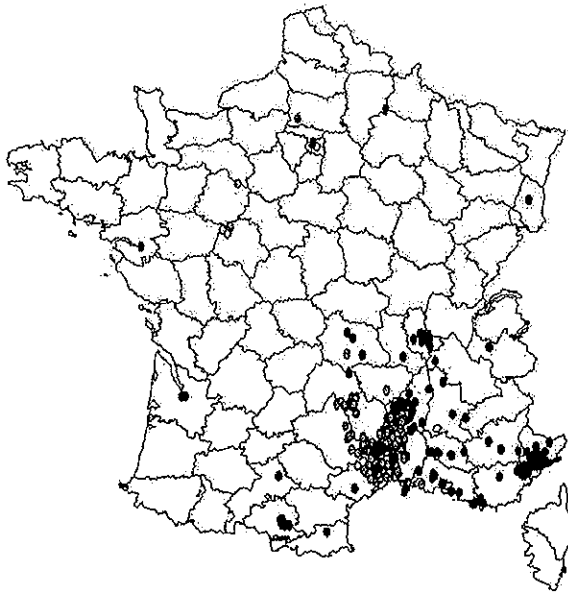


Figure 14.

Localisation des cas de leishmaniose canine
de 1965 à 2007 (Meunier, 2007).

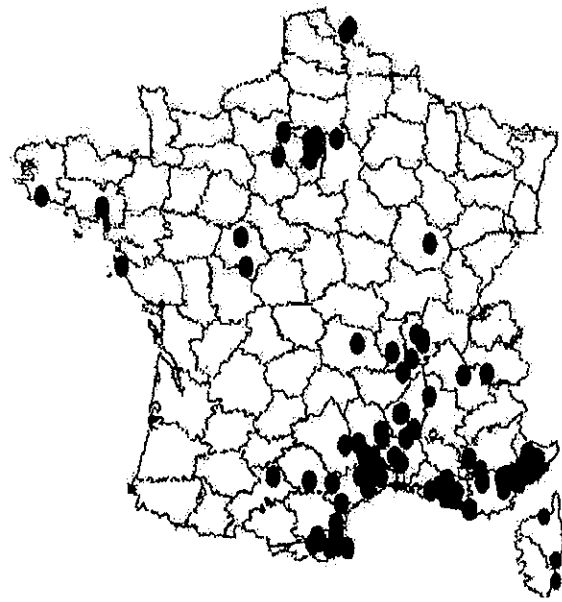


Figure 15.

Localisation des cas de leishmaniose humaine
de 1998 à 2005 (Meunier, 2007).

En comparant la carte représentant tous les cas de leishmaniose canine retrouvés entre 1965 et 2006 avec celle représentant la zone d'endémie telle qu'elle était en 1965, cela permet de mettre en évidence que de nombreux départements indemnes en 1965 sont devenus endémiques. En effet, on observe l'apparition de nombreux cas au cours de la période étudiée dans les départements de l'Ariège, l'Aveyron, l'Ardèche, le Vaucluse, les Alpes-de-Haute-Provence, la Lozère et la Drôme. Ceci correspond à une extension de la zone initiale d'endémie, à partir de la région méditerranéenne. Des cas de leishmaniose canine sont également retrouvés dans des départements éloignés de la zone primitive d'endémie, tels que l'Auvergne, l'Oise et la Gironde, où les chiens, semblent avoir été infectés sur place. Bien qu'il ne s'agisse pas de cas de leishmaniose humaine, les chiens infectés constituant des réservoirs de leishmanies et des phlébotomes étant présents dans ces régions, ces derniers pourront potentiellement transmettre les parasites à l'Homme. Enfin, nous retrouvons des cas ectopiques isolés dans d'autres régions et départements (le Haut-Rhin, les Pays-de-la-Loire, l'Aisne, la Savoie et la Loire).

Cette étude met ainsi en évidence une progression de la maladie tant au plan de la fréquence dans les zones déjà connues, qu'au plan géographique avec apparition en nouvelles zones (Meunier, 2007).

10.6. Leishmaniose et immunodépression

Depuis le début de l'épidémie du SIDA, on observe une forte augmentation de l'incidence de la leishmaniose viscérale. En effet, l'infection par le VIH entraîne un profond déficit immunitaire facilitant le passage à la leishmaniose viscérale après une contamination exogène. La maladie peut se développer par reviviscence d'un foyer quiescent de leishmanies (quelques macrophages infectés) jusque-là contrôlés par des capacités immunitaires suffisantes. Les leishmanioses sont alors considérées comme des affections opportunistes survenant au cours du SIDA (Dereure *et al.*, 1994 ; Bourgeade *et al.*, 1995). Les toxicomanes par voie intra-veineuse constituent la principale population touchée par la co-infection (Rosenthale *et al.*, 1999).

Des cas de leishmaniose viscérale ont également été rapportés chez des patients ayant reçu une greffe d'organe (Basset *et al.*, 2005).

CHAPITRE II

LE RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE

Le contenu de cette partie repose sur les ouvrages et les articles de Hufty (2001), GIEC (2007), Jouzel et Debroize (2007) et Météo France (2009).

Bien que, de façon plus large, on parle de changement climatique, seule la notion de réchauffement climatique est ici évoquée car il s'agit de la théorie la plus probable évoquée par les experts.

1. DEFINITION

Le réchauffement climatique (en anglais « global warming » pour réchauffement global) correspond à un phénomène d'augmentation de la température moyenne à la surface du globe (air et océans) qui a commencé il y a plusieurs années et qui se poursuit actuellement.

Le Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Evolution du Climat (GIEC) est une organisation qui a été mise en place en 1988 afin d'expertiser l'information scientifique, technique et socio-économique qui concerne le risque de changement climatique provoqué par l'Homme. Elle est chargée d'organiser un consensus scientifique sur la question du réchauffement climatique (GIEC, 2009).

Dans son dernier rapport, le GIEC affirme que la probabilité que le réchauffement climatique depuis 1950 soit d'origine humaine est de plus de 90 %. Le réchauffement

climatique apparaît donc comme une conséquence de l'augmentation de la pression anthropique.

Les modèles climatiques cités par le GIEC dans son dernier rapport prévoient un accroissement de la température d'environ 0,2°C par décennie. Bien que la plupart des études arrêtent leur modélisation en 2100, le réchauffement et la montée du niveau de la mer devraient continuer pendant plus d'un millénaire, même si les niveaux actuels des gaz à effet de serre étaient stabilisés. Ceci reflète la lenteur des océans à se réchauffer du fait de leur masse énorme et de leur grande capacité thermique.

Le réchauffement climatique devrait avoir de nombreuses conséquences dont l'augmentation du niveau des océans, une fréquence plus importante d'événements climatiques extrêmes (cyclones, inondations côtières...) et une modification du régime des précipitations. D'autres effets prévus sont une modification des rendements agricoles, la fonte des glaciers, la disparition de nombreuses espèces et une augmentation de la portée de certains vecteurs de maladies.

De nombreuses incertitudes scientifiques demeurent quant au niveau de réchauffement moyen et à sa répartition suivant les régions. Un débat important a lieu actuellement concernant les actions à mettre en œuvre pour limiter ou inverser le réchauffement futur et pour s'adapter à ses conséquences, qui sont elles-mêmes encore mal définies. La plupart des gouvernements, à l'exception importante des Etats-Unis, ont signé et ratifié le protocole de Kyoto qui vise à réduire les émissions de gaz à effet de serre à leur niveau de 1990 (Nicolas, 2004).

2. INDICATEURS MESURANT LES CHANGEMENTS OBSERVES AU COURS DU **XX^{ème} SIECLE**

Les tableaux 5 à 8 présentés ci-après listent des exemples de changements clés observés au cours du XX^{ème} siècle. Ils comprennent des modifications dues à des changements climatiques anthropiques et d'autres pouvant résulter de variations climatiques naturelles (GIEC, 2002).

Tableau 5. Indicateurs de concentrations mesurant les changements observés au cours du XX^{ème} siècle (GIEC, 2002).

<i>Indicateurs / Caractéristiques</i>	<i>Changements observés</i>
Concentrations atmosphériques de CO ₂	De 280 ppm pour la période 1000–1750 à 368 ppm en 2000 (augmentation de 31±4%).
Échange de CO ₂ terre–biosphère	Source cumulative d'environ 30 GtC entre 1800 et 2000 ; mais pendant les années 1990, puits net d'environ 14±7 GtC.
Concentrations atmosphériques de CH ₄	700 ppb pour la période 1000–1750 à 1750 ppb en 2000 (augmentation de 151±25%).
Concentrations atmosphériques de N ₂ O	270 ppb pour la période 1000–1750 à 316 ppb en 2000 (augmentation de 17±5%).
Concentrations troposphériques de O ₃	Augmentation de 35±15% entre 1750 et 2000, variable selon les régions.
Concentrations stratosphériques de O ₃	Diminution entre 1970 et 2000, variable selon l'altitude et la latitude.
Concentrations atmosphériques de HFC, PFC, et SF ₆	Augmentation mondiale au cours des 50 dernières années.

Abréviations utilisées : ppm = partie par million ; GtC = Gigatonne équivalent carbone ; ppb = partie par milliard (« part per billion »).

Tableau 6. Indicateurs économiques mesurant les changements observés au cours du XX^{ème} siècle (GIEC, 2002).

<i>Indicateurs / Caractéristiques</i>	<i>Changements observés</i>
Pertes économiques liées au climat	Augmentation d'un ordre de grandeur des pertes indexées mondiales au cours des quarante dernières années. Cette augmentation observée est liée en partie à des facteurs socio-économiques et en partie à des facteurs climatiques.

Tableau 7. Indicateurs climatiques mesurant les changements observés au cours du XX^{ème} siècle (GIEC, 2002).

<i>Indicateurs / Caractéristiques</i>	<i>Changements observés</i>
Température moyenne mondiale à la surface	Augmentation de $0,6 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ au cours du XX ^{ème} siècle ; réchauffement des terres supérieur à celui des océans.
Température à la surface dans l'hémisphère Nord	Augmentation au cours du XX ^{ème} siècle plus importante qu'au cours de tout autre siècle du dernier millénaire ; années 1990 : décennie la plus chaude du millénaire.
Fourchette de températures à la surface diurnes	Diminution entre 1950 et 2000 sur les zones terrestres ; augmentation deux fois plus rapide des températures minimales nocturnes que des températures maximales diurnes.
Jours chauds/indice de chaleur	Augmentation.
Jours froids/jours de gel	Diminution pour la quasi totalité des zones terrestres au cours du XX ^{ème} siècle.
Précipitations continentales	Augmentation de 5 à 10% au cours du XX ^{ème} siècle dans l'hémisphère Nord, mais diminution sur certaines régions (Afrique du Nord et Occidentale et certaines parties de la Méditerranée, par exemple).
Fortes précipitations	Augmentation aux latitudes Nord moyennes et supérieures.
Fréquence et intensité des sécheresses	Absence accrue de précipitations en été et augmentation de la sécheresse associée dans quelques zones. Dans certaines régions, telles que certaines parties de l'Asie et de l'Afrique, on a observé une augmentation de la fréquence et de l'intensité de la sécheresse au cours des dernières décennies.

Tableau 8. Indicateurs biologiques et physiques mesurant les changements observés au cours du XX^{ème} siècle (GIEC, 2002).

<i>Indicateurs / Caractéristiques</i>	<i>Changements observés</i>
Niveau moyen de la mer à l'échelle mondiale	Augmentation à un taux annuel moyen de 1 à 2 mm au cours du XX ^{ème} siècle.
Durée du gel des fleuves et lacs	Diminution d'environ deux semaines au cours du XX ^{ème} siècle aux latitudes moyennes et supérieures de l'hémisphère Nord.
Superficie et épaisseur de la glace marine arctique	Diminution de 40% de l'épaisseur au cours des récentes décennies, de la fin de l'été au début de l'automne et diminution de la superficie de 10 à 15% depuis les années 1950, au printemps et en été.
Glaciers non polaires	Régression étendue au cours du XX ^{ème} siècle.
Couverture neigeuse	Diminution de 10% de la superficie, notée depuis la mise en œuvre d'observations mondiales par satellites au cours des années 1960.
Pergélisol (sous-sol gelé en permanence)	Fonte, réchauffement et dégradation dans certaines parties des régions polaires, sub-polaires et montagneuses.
Phénomènes El Niño	Plus fréquents, plus longs et plus intenses au cours des vingt à trente dernières années, par rapport aux cent ans antérieurs.
Saison de croissance	Plus longue de un à quatre jours environ par décennie au cours des quarante dernières années dans l'hémisphère Nord, en particulier aux latitudes supérieures
Aires de répartition végétale et animale	Déplacement vers le pôle et en altitude pour les plantes, insectes, oiseaux et poissons.
Reproduction, floraison et migration	Floraison plus précoce, arrivée plus précoce des oiseaux, dates de saison de reproduction plus précoces, et apparition plus précoce des insectes dans l'hémisphère Nord.
Blanchissement corallien	Plus fréquent, notamment pendant les phénomènes El Niño.

3. LES VARIATIONS DE TEMPERATURES

Les températures de l'air et des océans ont augmenté de $0,75^{\circ}\text{C}$ sur la période 1860-2000 (Figure 16). Cette augmentation mesurée n'est pas due à l'urbanisation, même si celle-ci a un effet local important. Depuis une trentaine d'années, la température des terres a augmenté deux fois plus vite que la température des mers (respectivement $0,25^{\circ}\text{C}$ et $0,13^{\circ}\text{C}$ par décennie). La température des mers augmente moins vite que celle des terres en raison de la conductivité thermique de l'eau plus faible que celle de l'air et de l'évaporation rapide des océans qui leur permet de perdre de la chaleur plus rapidement. L'hémisphère Nord a plus de masses continentales que l'hémisphère Sud et se réchauffe donc plus (Folland *et al.*, 2001 ; CNRS, 2007).

Les températures dans la troposphère inférieure (partie de l'atmosphère située entre la surface de la terre et une altitude de 8 à 15 km environ ; l'épaisseur précise variant suivant la saison et la latitude) ont augmenté de $0,2^{\circ}\text{C}$ environ par décennie depuis 1979 (mesures effectuées par satellites) (Neu, 2005).

La moyenne des températures de ces dernières années bat tous les records. En effet, onze années sur la période 1995-2006 figurent parmi les douze années les plus chaudes depuis 1850.

4. LES CAUSES DU RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE

Le climat de la Terre répond à des phénomènes externes comme les variations de son orbite autour du soleil, aux éruptions volcaniques et aux concentrations atmosphériques de gaz à effet de serre.

Les causes précises du réchauffement récent demeurent discutées mais il existe un consensus scientifique quasi-général pour affirmer que les niveaux élevés de gaz à effet de serre produits par l'activité humaine (anthropique) en sont le principal responsable. Les données et les conclusions sont particulièrement claires pour les 50 dernières années, pour lesquelles on dispose de très nombreuses données.

Aucun des phénomènes jouant sur le climat n'a d'effet instantané. L'inertie thermique des océans (la longue durée qu'ils mettent à se réchauffer ou à se refroidir) et le caractère indirect

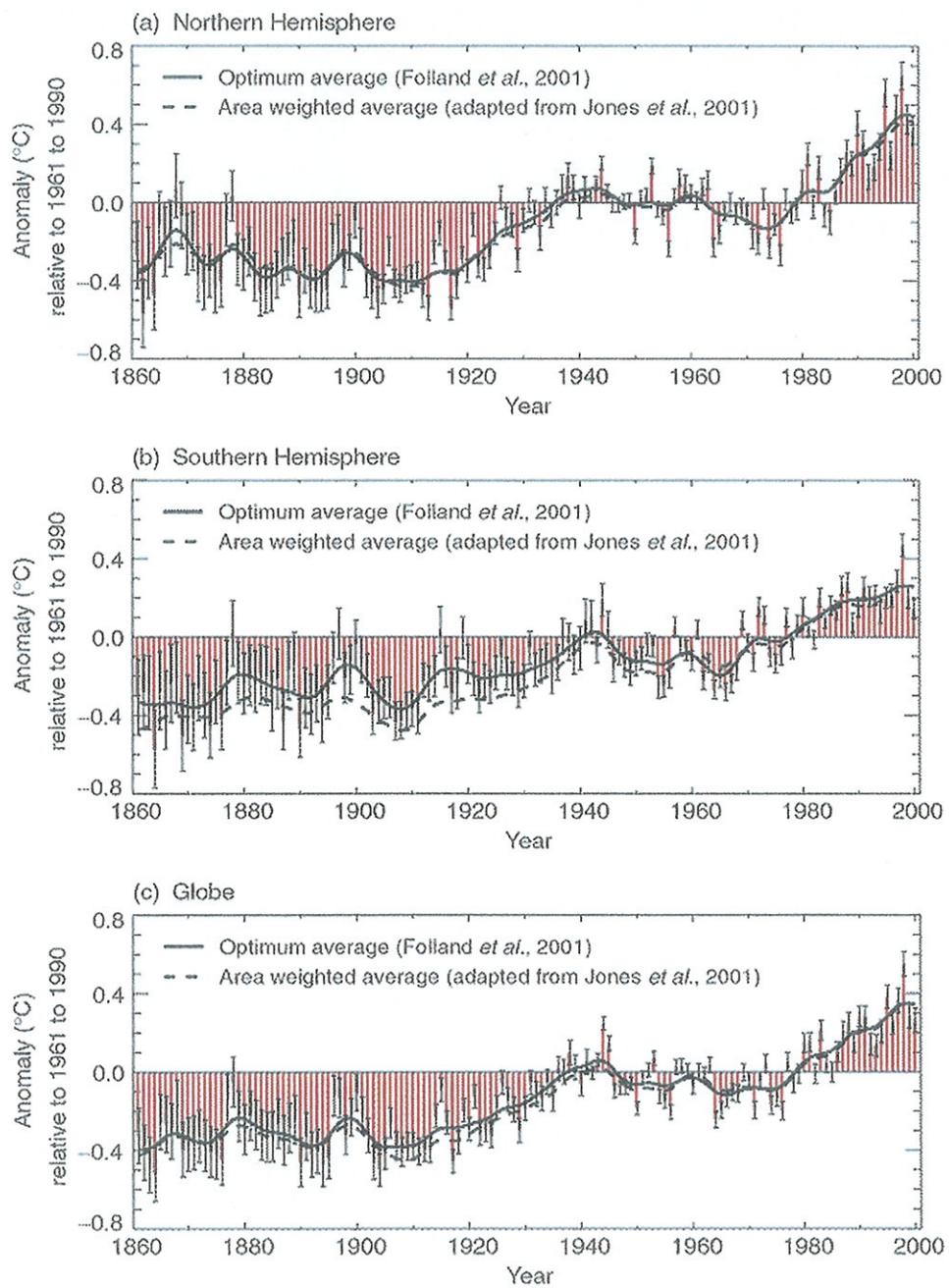


Figure 16. Evolution des températures moyennes de 1860 à 2000 (Folland *et al.*, 2001).

de beaucoup de réactions du système font que celui-ci ne parvient pas à l'équilibre immédiatement (CNRS, 2007). Des études montrent que même si les niveaux actuels de gaz à effet de serre étaient stabilisés, une augmentation de température significative se poursuivrait pendant de nombreuses années (Criqui, 2006).

4.1. Les gaz à effet de serre dans l'atmosphère

L'effet de serre a été découvert par Joseph Fourier en 1824 et étudié quantitativement par Svante Arrhenius en 1896. L'absorption et l'émission de radiations infrarouges par les gaz atmosphériques chauffent l'atmosphère et la surface de la planète un peu comme les rayons de soleil partiellement piégés par la vapeur d'eau à l'intérieur d'une serre conduisant à chauffer cette dernière (Crawford, 1991 ; Dufresne, 2006).

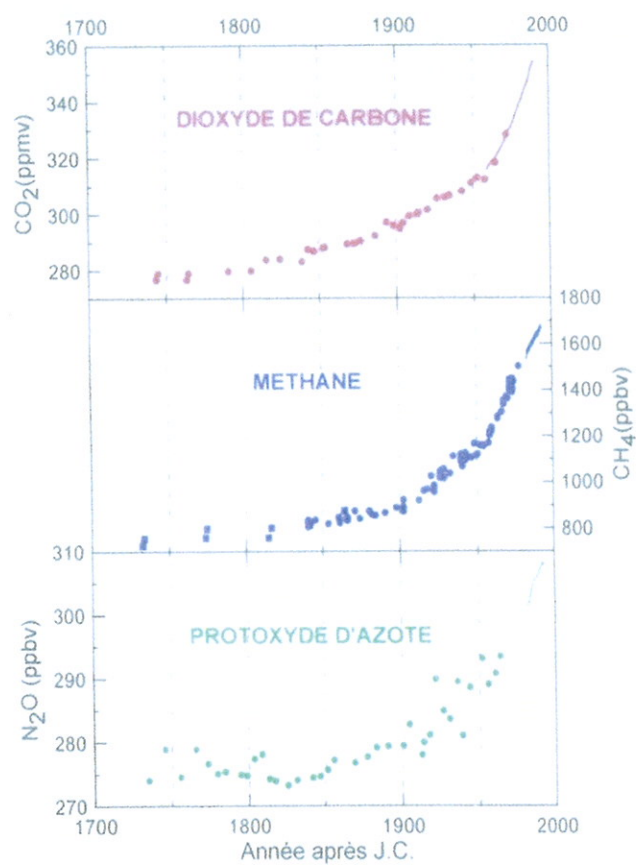
L'effet de serre dû aux gaz naturellement présents dans l'atmosphère a un effet de réchauffement de + 33°C. C'est donc un effet très positif puisque, sans lui, la Terre serait beaucoup moins vivable avec une température moyenne de son atmosphère de - 18°C (Nicolas, 2004). Le problème est que l'intensité de cet effet de serre naturel est augmentée par l'activité humaine qui accroît la concentration atmosphérique de certains gaz à effet de serre.

Les principaux gaz à effet de serre sont la vapeur d'eau (H₂O), le dioxyde de carbone (CO₂), le méthane (CH₄), le protoxyde d'azote (N₂O) et l'ozone (O₃) (Kandel, 2002). Les concentrations atmosphériques en dioxyde de carbone et en méthane ont augmenté de 35 % et de 150 % depuis le début de l'industrialisation en 1750 (Figure 17).

Les concentrations en gaz à effet de serre actuelles sont nettement plus élevées qu'elles n'ont jamais été lors des 400 000 dernières années, période pendant laquelle des données fiables peuvent être extraites des calottes glaciaires (Figure 18) (Jouzel, 2004).

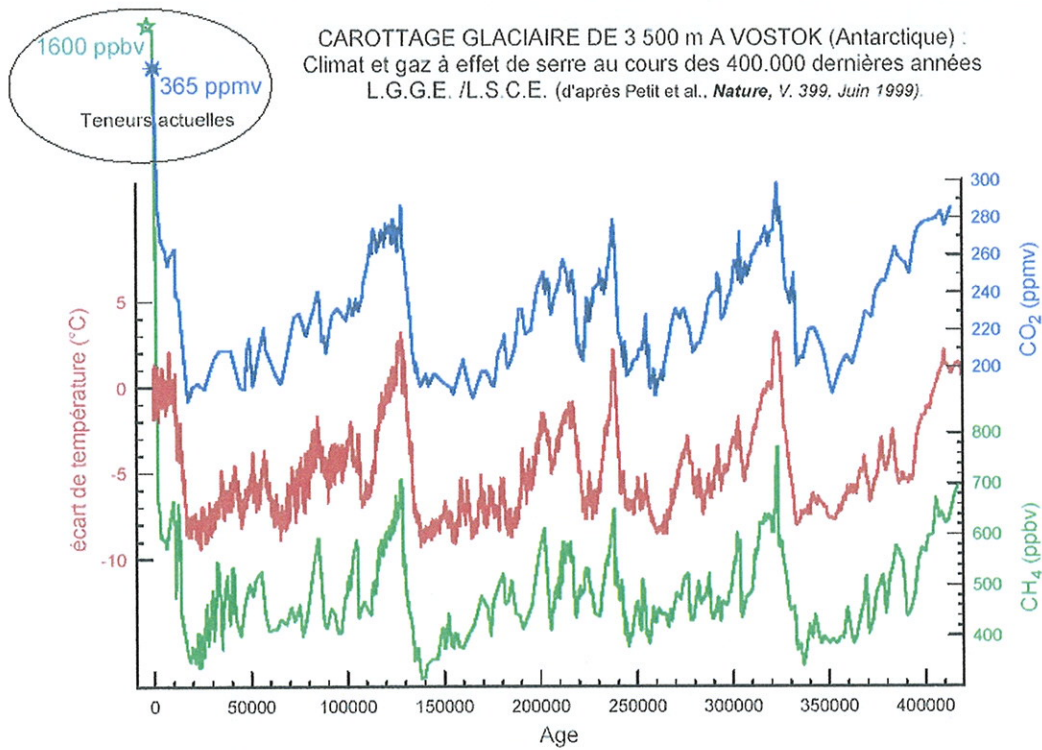
La combustion de combustibles fossiles est responsable des ¾ des émissions anthropiques de CO₂, le reste est principalement dû à la déforestation.

La concentration actuelle en CO₂ est, en volume, d'environ 400 ppm (parties par million). Ce niveau devrait continuer à augmenter à cause de la poursuite de l'utilisation de combustibles fossiles et de la déforestation. Le rythme de cette augmentation dépend de nombreux facteurs et est sujet à une grande incertitude, mais l'épuisement des combustibles fossiles en fixe une limite. Le dernier rapport du GIEC sur les scénarios d'émission donne une



Abréviations utilisées : ppmv = partie par million en volume ; ppbv = partie par milliard (« part per billion ») en volume.

Figure 17. Composition de l'atmosphère en gaz à effet de serre (Jouzel, 2004).



Abréviations utilisées : ppmv = partie par million en volume ; ppbv = partie par milliard (« part per billion ») en volume.

Figure 18. Concentrations des gaz à effet de serre relevés dans les calottes glacières (Jouzel, 2004).

large gamme de scénarios futurs pour les concentrations en CO₂ de 541 à 970 ppm en 2100. Les réserves fossiles seraient suffisantes pour atteindre ce niveau et continuer les émissions ensuite si le charbon, les sables bitumeux et les hydrates de méthane étaient largement consommés.

Des phénomènes secondaires du réchauffement, comme la libération de 70 000 millions de tonnes de méthane après la fonte du permafrost en Sibérie pourraient contribuer à augmenter énormément les émissions de gaz à effet de serre (MacDonald, 1990). A l'inverse, le piégeage de tout ou partie du carbone atmosphérique par des phénomènes naturels (dits « puits de carbone ») ou par l'Homme pourrait diminuer l'impact des émissions (Nicolas, 2004).

4.2. Des interactions complexes

L'augmentation de la concentration des gaz à effet de serre conduit à une élévation de la température moyenne et cette élévation de température a elle-même divers effets qui peuvent finalement conduire à augmenter ou diminuer l'élévation de température initiale.

L'effet le plus important est lié à la vapeur d'eau qui représente à elle seule 2/3 de l'effet de serre. En effet, lorsque la concentration en CO₂ augmente, l'évaporation augmente. Or la vapeur d'eau est elle-même un gaz à effet de serre, donc l'effet de serre augmente, la température augmente, l'évaporation augmente... un nouvel équilibre est atteint, avec une nouvelle température moyenne nettement plus élevée que celle qui aurait été atteinte par le seul effet du CO₂ (Nicolas, 2004).

Les nuages pourraient également avoir un effet sur les températures. Vus d'en dessous, ils reflètent des rayons infrarouges sur la surface terrestre et contribuent donc à l'augmentation de la température. Vus du dessus, ils reflètent une partie de la lumière du soleil et émettent des infrarouges vers l'espace. On ne sait pas encore bien si le bilan de ces deux phénomènes est un réchauffement ou un refroidissement, mais un réchauffement semble le plus probable. Un des problèmes est la trop faible résolution des modèles climatiques : leurs mailles, d'une centaine de kilomètres sont beaucoup plus grandes que les nuages (Bony et Dufresne, 2005 ; Webb *et al.*, 2006).

Une autre régulation est liée à l'albédo (pouvoir réflecteur) de la glace. Lorsque la température augmente, la glace polaire fond et est remplacée par de l'eau ou de la terre. L'eau et la terre sont moins réfléchissantes que la glace et elles absorbent plus de radiations solaires, ce qui provoque plus de réchauffement et donc plus de fonte et ainsi de suite (Kandel, 2002 ; Gorodetskaya *et al.*, 2006). Le rejet de méthane à partir de lits de glaces océaniques pourrait également amplifier le phénomène (MacDonald, 1990).

Enfin, les émissions par l'Homme de divers polluants, notamment les sulfates contenus dans les aérosols peuvent avoir un effet de refroidissement puisqu'ils réfléchissent la lumière solaire incidente (Dutton et Christy, 1992).

4.3. Les variations solaires

L'énergie irradiée par le soleil varie de manière cyclique et ces variations pourraient, à certaines périodes, contribuer au réchauffement climatique. La plupart des études concluent cependant que cette éventuelle contribution, tout comme celle des volcans, est négligeable par rapport à celle des gaz à effet de serre émis par l'Homme (Bard et Franck, 2006).

5. LES MODELES DU CLIMAT

Les scientifiques étudient le réchauffement climatique avec des modèles informatisés du climat. Ces modèles reposent sur l'application des principes physiques de la dynamique des fluides, des transferts de chaleur et d'autres processus. Ces modèles permettent de prédire par le calcul l'effet de l'augmentation future des concentrations des gaz à effet de serre sur le climat.

Le GIEC a élaboré quatre principaux scénarios :

- Le scénario "technologies énergétiques" (ou A1) regroupe les scénarios à croissance économique rapide, s'accompagnant d'une faible croissance démographique et d'une introduction rapide de technologies nouvelles et plus efficaces. On observe une grande convergence des PIB par habitant et une interaction culturelle et sociale croissante. Ils se scindent en 3 sous-groupes en fonction des priorités données au développement des technologies énergétiques. Trois cas sont possibles : soit une forte présence de combustibles

fossiles (le "tout fossile" ou A1F1), soit la recherche d'un équilibre entre les diverses sources énergétiques et la promotion de l'efficacité énergétique (le "mixte énergétique" ou A1B), ou bien le développement des technologies énergétiques alternatives (le "non-fossile" ou A1T).

- Le "scénario hétérogène" (ou A2) se fonde sur l'hypothèse d'un renforcement des identités et des traditions locales, s'accompagnant d'une démographie plus élevée, ainsi que d'une évolution technologique et d'une croissance économique plus faible.

- Le scénario "convergent" (ou B1) met l'accent sur des solutions mondiales orientées vers une viabilité économique, sociale et environnementale. Il décrit un monde évoluant rapidement vers des structures économiques dématérialisées, basées sur les services et l'économie de l'information, avec des technologies plus propres et une meilleure équité.

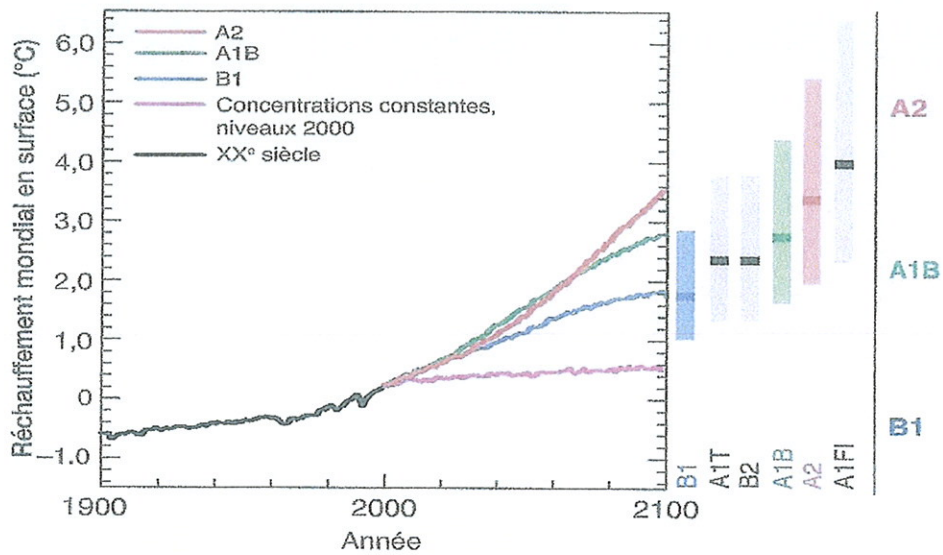
- Le scénario "régional" (ou B2) décrit un monde recherchant des solutions à l'échelle régionale aux problèmes économiques et environnementaux, misant ainsi sur un développement durable local.

Même si certains de ces scénarios d'évolution montrent des concentrations identiques, les modèles donnent pourtant des prévisions de températures différentes : la sensibilité du climat à l'augmentation des gaz à effet de serre est très variable (Durand, 2007). Les modèles retenus par le GIEC prévoient en moyenne un réchauffement de 1 à 6°C entre 1990 et 2100 (Figure 19) (Jouzel, 2004).

D'autres modèles ont également été développés pour étudier les causes des modifications récentes du climat en comparant les modifications observées à celles prédites par les modèles en prenant en compte différentes causes humaines ou naturelles (Figure 20).

Les modèles actuels reconstituent avec assez bonne précision les variations de température globales observées lors du dernier siècle mais ils ne simulent pas tous les aspects du climat. Ils suggèrent que, depuis 1975 au moins, le réchauffement est principalement causé par les émissions humaines des gaz à effet de serre.

Un des problèmes principaux dans les modèles actuels est la représentation des nuages, qui sont de taille beaucoup plus petite que les mailles du modèle (Bony et Franck, 2005 ; Webb *et al.*, 2006). Les autres problèmes sont liés aux effets indirects et à la variabilité solaire. Suivant leur complexité, les modèles prennent en compte l'atmosphère, les océans, les cycles du carbone, du soufre et la chimie de l'atmosphère (y compris ce qui concerne la



Les courbes en trait plein correspondent aux moyennes mondiales multimodèles du réchauffement en surface (par rapport à la période 1980-1999) pour les scénarios A2, A1B et B1, dans la continuité des simulations relatives au XX^{ème} siècle. La courbe orange correspond au cas où les concentrations se maintiendraient aux niveaux de 2000. Les barres au milieu de la figure indiquent les valeurs les plus probables (zone foncée) et les fourchettes probables selon les six scénarios de référence pour la période 2090-2099 par rapport à 1980-1999.

Figure 19. Evolution de la température selon les différents modèles climatiques envisagés (GIEC, 2007).

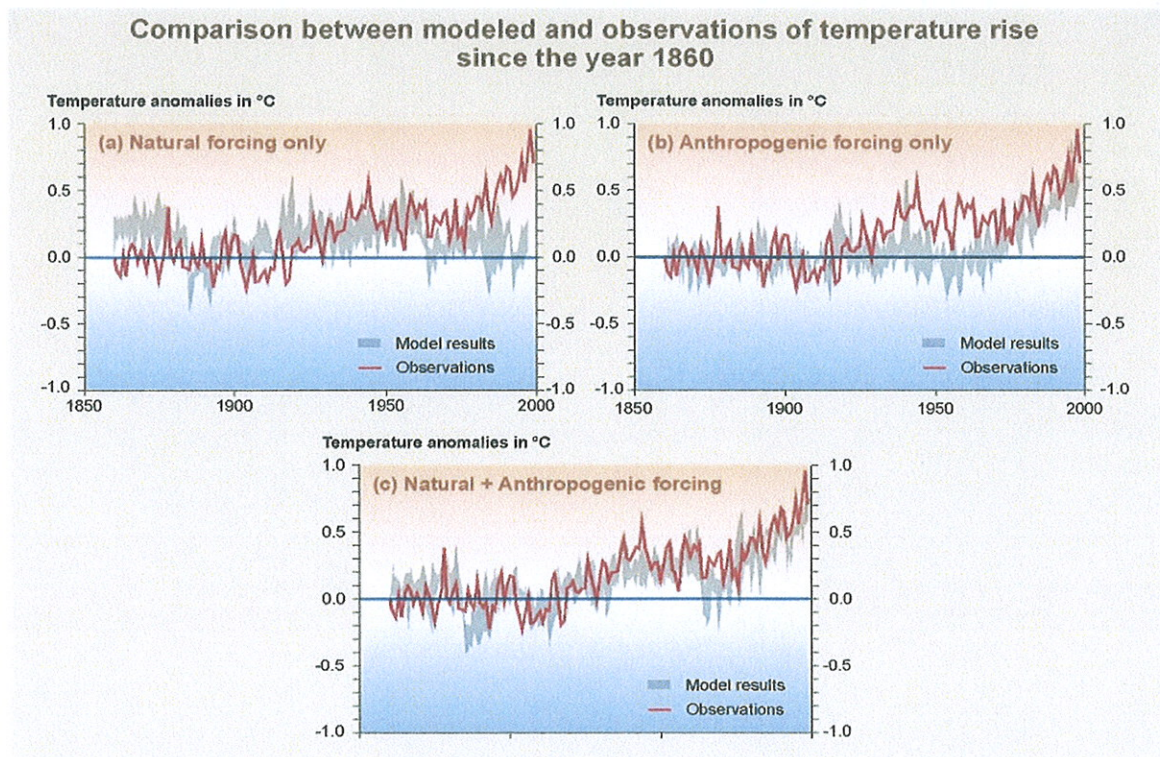


Figure 20. Comparaison entre la hausse des températures simulée et observée depuis 1860 (Jouzel, 2004).

couche d'ozone). Les derniers modèles en cours d'élaboration, qui vont bientôt permettre d'obtenir des prédictions régionales plus fiables, sont des modèles couplés atmosphère-océan (Fichefet *et al.*, 1989).

6. LES CONSEQUENCES DU RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE

6.1. Conséquences climatiques

Le réchauffement climatique devrait produire d'autres changements (GIEC, 2002 ; Nicolas, 2004) :

- retrait des glaciers,
- fonte de la banquise,
- élévation du niveau moyen des océans,
- modification des régimes de précipitations pouvant entraîner inondations et sécheresses,
- augmentation de la fréquence et de l'intensité des événements climatiques extrêmes comme les ouragans ou les cyclones,
- modification de la circulation de courants marins comme le Gulf Stream et la dérive nord-Atlantique qui pourrait conduire au refroidissement de certaines régions,
- modification sur la faune et la flore avec disparition d'un nombre important d'espèces.

6.2. Conséquences humaines

Outre l'augmentation des catastrophes naturelles, les rendements agricoles pourraient être modifiés et les zones de présence des vecteurs de maladies pourraient s'élargir. De nombreuses populations en croissance qui vivent dans des zones tropicales pourraient en particulier être affectées par le changement climatique. D'autres populations pourraient être déplacées suite à la montée des eaux (GIEC, 2002 ; Nicolas, 2004 ; Duvallet, 2006a).

7. LE RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE EN FRANCE

7.1. Les changements observés

7.1.1. Evolution des températures

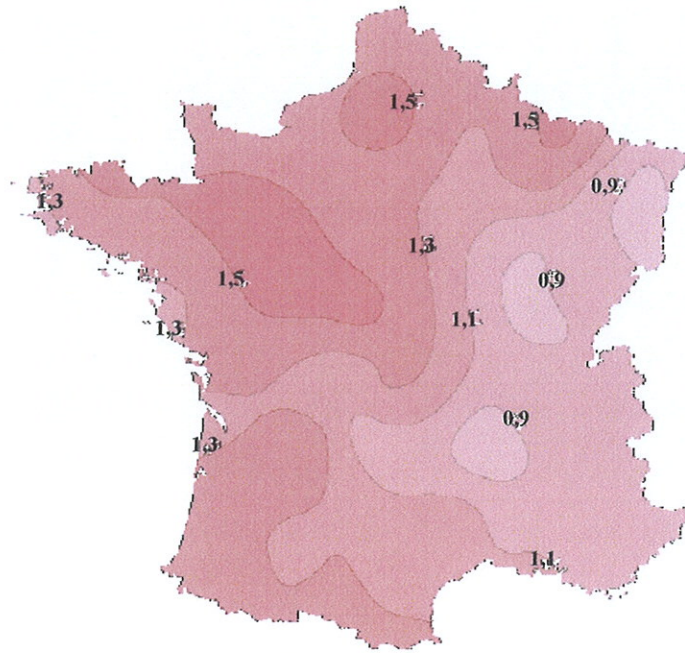
Le réseau météorologique français a recueilli des données de températures qui ont été analysées par Météo-France, permettant l'élaboration de carte de tendance de température moyenne sur l'ensemble du XX^{ème} siècle.

On observe ainsi une augmentation des températures de l'ordre de 0,1°C par décennie, soit 1°C, en France au cours du XX^{ème} siècle (Moisselin *et al.*, 2002). Le réchauffement s'est accéléré à raison de 0,6°C par décennie sur la période 1976-2003. Il apparaît également que les 10 années les plus chaudes sont toutes postérieures à 1988. A titre d'exemple, c'est l'année 2003 qui apparaît comme la plus chaude en France depuis le début des relevés météorologiques. Viennent ensuite les années 1994, puis, à égalité, 2000, 2002 et 2006.

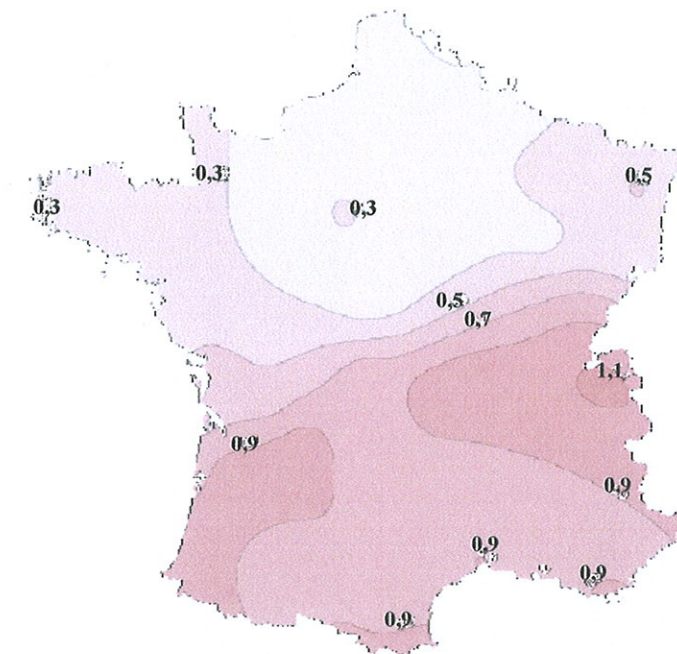
Par rapport au réchauffement à l'échelle de la planète, celui de la France est un peu plus élevé d'environ 0,7°C. Cela s'explique par le fait que les océans qui couvrent presque les ¾ de la planète se réchauffent moins vite que les continents.

Les données recueillies mettent également en évidence de fortes disparités : le réchauffement semble plus marqué au Sud qu'au Nord du pays pour les maximales et à l'Ouest qu'à l'Est pour les minimales. Par ailleurs, la température a davantage augmenté pour les minimales que pour les maximales (Figure 21).

Sur la période 1951-2000, il est net que les étés sont de plus en plus chauds et qu'il y a de moins en moins de jours de gel en hiver. Il semblerait qu'il y ait de plus en plus de vagues de chaleur en été et moins de vagues de froid en hiver. Plus précisément, on note une augmentation de la variabilité des températures maximales, surtout en été : les températures les plus froides ont moins augmenté que les températures les plus chaudes. Cet effet de variabilité traduit donc une augmentation des températures estivales élevées plus forte que ne l'aurait laissé supposer le seul examen de la moyenne (Figure 22) (CNRS, 2007).



Températures minimales



Températures maximales

Figure 21. Augmentation de la température minimale et maximale en France au cours du XX^{ème} siècle (Météo France, 2009).

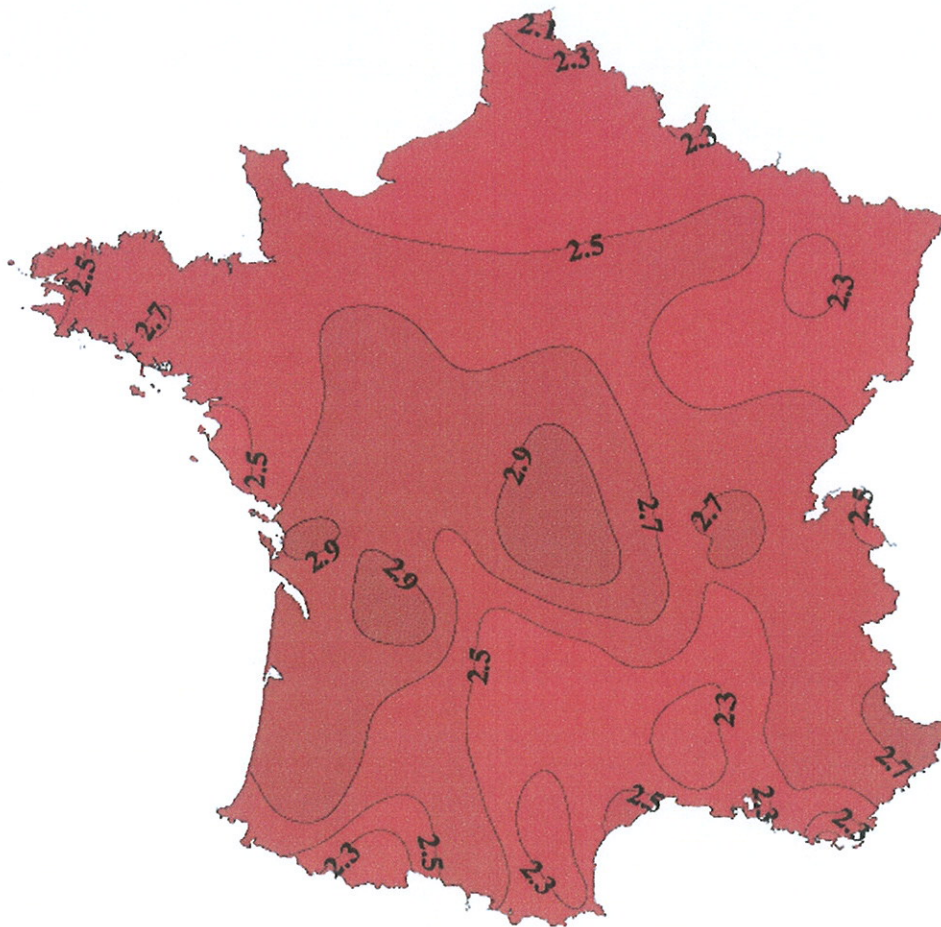


Figure 22. Tendances 1951-2000 des températures moyennes annuelles (degrés/siècles) (IMFREX, 2009).

Les conclusions qui ressortent des analyses classiques sont alors les suivantes (Easterling *et al.*, 2000 ; Moisselin et Dubuisson, 2006) :

- des températures maximales plus élevées : les tendances varient de 0,15 à 0,3 °C par décennie,
- plus d'étés chauds : la hausse s'observe à la fois sur les températures minimales et les maximales en été,
- des températures minimales plus élevées : les tendances varient de 0,2 à 0,35 °C par décennie,
- moins de jours de gel : les tendances du nombre de jours de gel varient de 0,3 à 5,8 jours par décennie,
- plus de vagues de chaleur,
- moins de vagues de froid.

7.1.2. Evolution des précipitations

L'évolution des précipitations (Figure 23) est plus contrastée mais montre une hausse sur les 2/3 nord du territoire avec des contrastes saisonniers marqués, en hausse en hiver et en baisse en été. Les sécheresses estivales sont en augmentation (CNRS, 2007).

Les conclusions qui ressortent des analyses classiques sont alors les suivantes (Easterling *et al.*, 2000) :

- plus d'événements pluvieux,
- des sécheresses aggravées en été,
- un allongement des périodes pluvieuses.

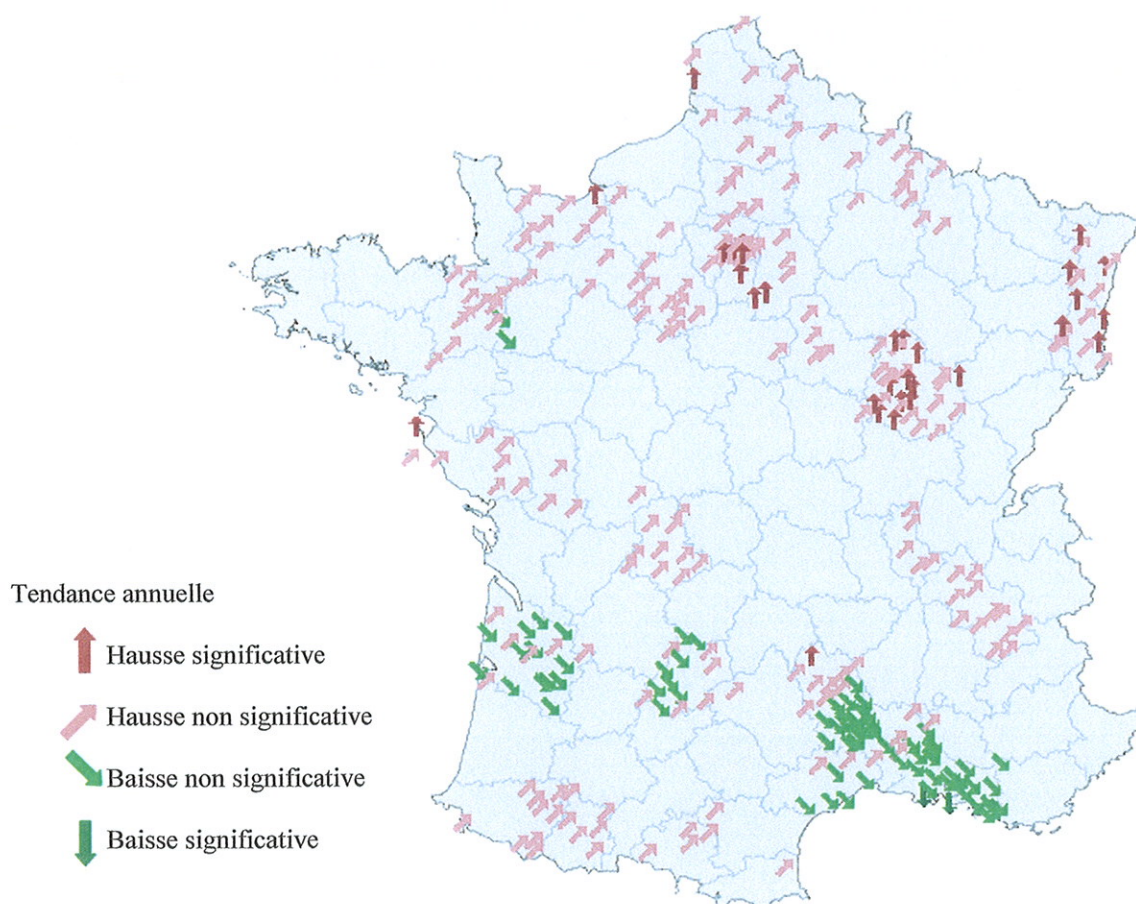


Figure 23. Evolution 1951-2000 des cumuls annuels de précipitations (IMFREX, 2009).

7.1.3. Autres résultats

A l'heure actuelle, on ne détecte pas de changements notables concernant les tempêtes (Drevet, 2002) et les précipitations intenses.

7.1.4. Conclusion

Les études portant sur les températures vont toutes dans le sens d'un réchauffement marqué, avec notamment une augmentation des températures minimales, moins de jours de gel et moins de vagues de froid. Pour les précipitations, les évolutions sont plus contrastées, la seule certitude étant une augmentation des sécheresses estivales.

Les tempêtes et les précipitations intenses ne semblent pas subir de modifications dans le temps.

7.2. Les changements climatiques futurs

Les scénarios prévisionnels dont il est question dans cette partie sont ceux élaborés par le GIEC.

7.2.1. Les changements climatiques moyens

Si on considère que la concentration en gaz carbonique vers la fin du XXI^{ème} siècle va doubler par rapport à ce qu'elle était en 1990, l'augmentation de température en France pourrait être de 2°C à 3°C en hiver et de 3°C à 4°C en été (Rodhain, 2005).

Suivant le scénario B2 (augmentation modérée des gaz à effet de serre), l'augmentation de température moyenne en France serait de l'ordre de 2 à 2,5°C sur la période 2070-2099 par rapport à la période de référence 1960-1989. Le réchauffement serait plus important en été qu'en hiver. Concernant les précipitations, elles seraient légèrement plus importantes en hiver, mais seraient plus nettement diminuées en été. Plus largement, sur l'ensemble de l'année, les précipitations auraient tendance à diminuer, mais de façon peu intense (CNRS, 2007).

Suivant le scénario A2 (forte augmentation des gaz à effet de serre), les changements climatiques seraient nettement plus marqués. Le réchauffement serait, en moyenne annuelle, plus important de 1°C que pour le scénario précédent, cette différence étant plus marquée en été qu'en hiver. Les précipitations seraient quant à elles un peu plus fortement augmentées en hiver, mais surtout plus fortement diminuées en été (CNRS, 2007).

Même si ces différences de températures semblent modestes, il faut cependant les mettre en rapport avec la variation de température moyenne existant en France. Pour des régions connaissant le même type de climat (en dehors des régions de montagne et du pourtour Méditerranéen), une variation de température de 1 °C représente un déplacement en latitude de 100 km (Rodhain, 2005).

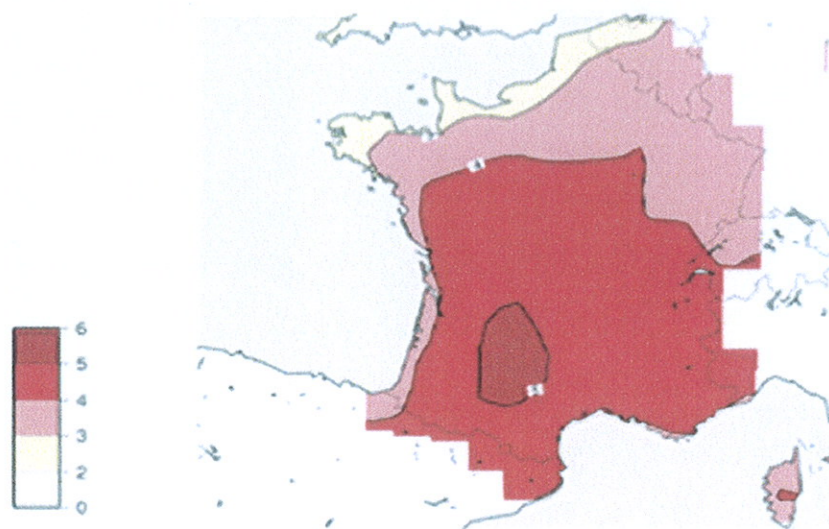
Par ailleurs, les contours de la carte des changements climatiques sont difficiles à préciser en raison d'un grand nombre d'incertitudes. Cependant, il apparaît que les changements à venir ne s'effectueront pas de façon homogène sur l'ensemble du territoire. Toutes les simulations montrent un réchauffement plus marqué en été sur le sud du pays. Pour fixer un ordre d'idée, les écarts d'amplitude du réchauffement d'une région à l'autre peuvent dépasser 2°C. A titre d'exemple, voici les résultats d'une simulation suivant le scénario B2 et d'une simulation suivant le scénario A2 (Figure 24). Il s'agit de cartes de différences de températures estivales simulées entre la période 2070-2099 et la période 1960-1989. Ces simulations ayant été réalisées avec le même modèle, ces cartes illustrent la différence du changement climatique liée seulement au scénario.

Il apparaît clairement que la différence de température moyenne de 1°C à l'échelle annuelle et sur la France peut masquer des disparités régionales importantes pour une saison donnée.

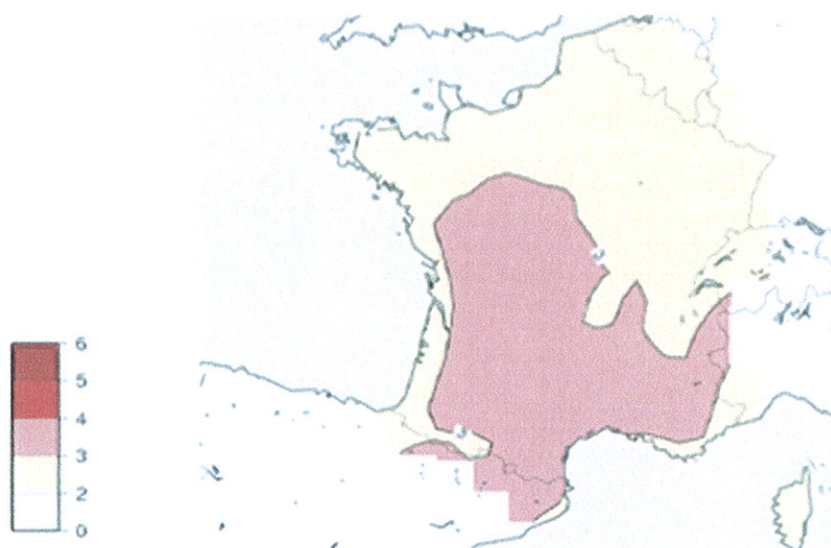
Les changements de précipitations montrent aussi d'importantes différences à l'échelle régionale avec une tendance commune pour un assèchement estival plus marqué dans le sud du pays. Ici aussi, des écarts de 40 % sont possibles d'une région à une autre (CNRS, 2007).

7.2.2. Les changements d'événements extrêmes

Compte tenu de l'impact très important que peut avoir la survenue d'événements extrêmes tant sur l'Homme que sur la société, il est nécessaire de tenter de prévoir le changement climatique aussi sous cet aspect (CNRS, 2007 ; Deque, 2007b).



Scénario A2



Scénario B2

Figure 24. Prévisions d'écart de température en été en France Métropolitaine entre la fin du 21^{ème} et la fin du 20^{ème} siècle selon les scénarios A2 et B2 (Météo France, 2009).

7.2.2.1 Températures

D'après les experts, il semble très probable que les vagues de chaleur estivales seront à la fois plus fréquentes, plus longues et plus intenses (Deque, 2007a). Afin de mettre en évidence les vagues de chaleur, on peut analyser le nombre de jours où la température estivale dépasse 35°C (Figure 25). Typiquement, pour le climat de la période 1960-1989, ce nombre n'excède pas en moyenne 1 jour par été sur la France, même s'il peut atteindre localement 4 jours dans une partie du sud-est de la France.

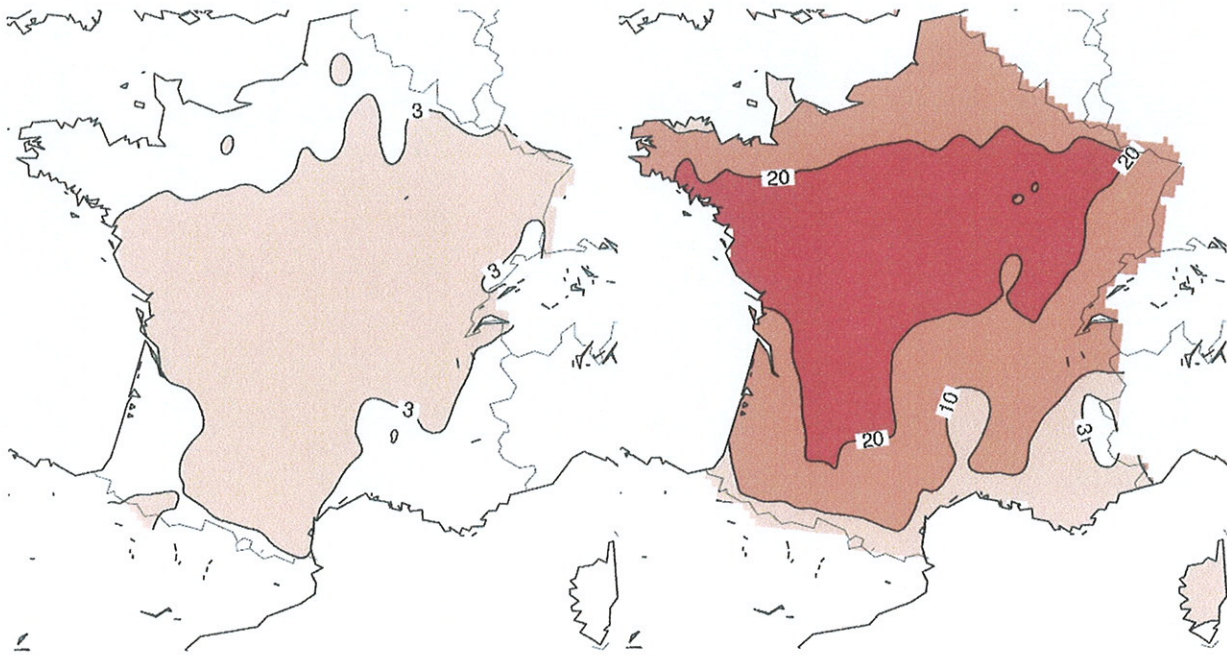
Les modèles français de prévisions montrent un accroissement de cette durée au cours du XXI^{ème} siècle. En considérant le changement le plus important (scénario A2), la moyenne sur la France du nombre de jours passerait approximativement de 1 à 14 jours. Le résultat est ici aussi très dépendant du scénario. Avec le scénario B2, ce nombre passerait de 1 à environ 7 jours.

Par ailleurs, afin de traduire l'impact du changement climatique sur les extrêmes de températures, une analyse de deux indices de température au cours de la saison froide (d'octobre à mars) peut également être faite : le nombre de jours moyen d'une période froide et le nombre de jours de gel.

- Nombre de jours moyen d'une période froide

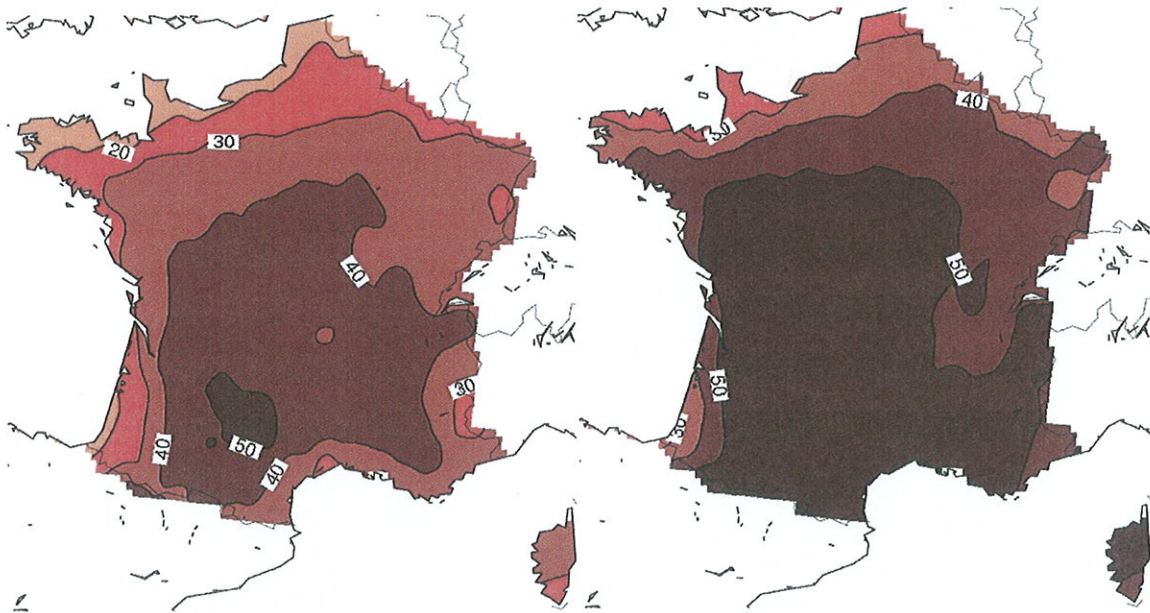
Pour définir une période froide, on calcule d'abord un cycle annuel moyen de la période de référence 1980-1999 pour la température minimale diurne. Les valeurs obtenues sont lissées par calcul. Un jour est considéré comme froid, s'il est au moins 5°C en dessous de cette climatologie. L'analyse du nombre de jours moyen d'une période froide, permet d'obtenir le tableau 9 comportant le nombre de jours moyen d'une période froide, moyenné sur chaque saison puis sur la période étudiée. Il montre le nombre de jours moyen, minimum et maximum sur les 227 points du modèle qui couvrent la France pour les différents scénarios et les différentes périodes (ONERC, 2008).

Quel que soit le scénario envisagé, il apparaît une baisse de la durée des périodes froides d'octobre à mars en France.



Décennie 1990-1999

Comparaison 2090-2099 - Scénario B1



Comparaison 2090-2099 - Scénario A1B

Comparaison 2090-2099 - Scénario A2

Figure 25. Nombre de jours par an avec températures maximales supérieures à 35°C en France selon les 3 scénarios A2, A1B et B1 : dernière décennie du 20^{ème} siècle comparée à la dernière décennie du 21^{ème} siècle (Météo France, 2009).

Tableau 9. Minimum, moyenne et maximum sur la France du nombre de jours moyen d'une période froide (ONERC, 2008).

	1990	2030 B2	2030 A2	2050 B2	2050 A2	2090 B2	2090 A2
Min	7,90	2,75	3,65	2,80	2,90	1,30	0,40
Moy	17,25	10,78	10,73	9,13	9,45	5,78	3,17
Max	23,30	16,90	16,75	16,45	15,30	10,25	8,00

- Nombre de jours de gel

Un jour est compté comme tel si sa température minimale diurne descend en dessous de 0°C. L'analyse du nombre de jours de gel, permet d'obtenir le tableau 10 comportant le nombre de jours de gel, moyenné sur chaque saison puis sur la période étudiée. Il montre le nombre de jours moyen, minimum et maximum sur les 227 points du modèle qui couvrent la France pour les différents scénarios et les différentes périodes (ONERC, 2008).

Quel que soit le scénario envisagé, il apparaît une diminution du nombre de jours de gel d'octobre à mars en France.

7.2.2.2 Précipitations

En hiver, comme vu précédemment, les précipitations moyennes devraient augmenter, mais ce sont les pluies les plus intenses qui devraient augmenter le plus fortement. Par exemple, le nombre de jours avec des précipitations supérieures à 10 mm pourrait augmenter pour les scénarios A2 et B2 d'environ 25 %. Les disparités régionales sont importantes. D'après les modèles français, la fréquence du nombre de jours avec précipitations supérieures à 20 mm est surtout augmentée dans la partie Ouest et dans la partie Nord du pays.

En été, le risque de sécheresse devrait s'accroître, notamment sur le bassin méditerranéen. Ce risque peut être caractérisé par la durée moyenne de la période de sécheresse estivale la plus longue. Pour la période 1960-1989 et en moyenne en France, cette durée est légèrement supérieure à 20 jours. Suivant le scénario B2, elle serait typiquement augmentée de 4 jours à la fin du siècle, mais elle augmenterait de 9 jours suivant le scénario A2.

Enfin, concernant le risque de tempête, les simulations actuelles ne permettent pas de mettre en évidence une variation significative du nombre ou de l'intensité des événements.

7.2.3. Conclusion

Quel que soit le scénario de changement climatique considéré :

- il est très probable que les vagues de chaleurs estivales seront à la fois plus fréquentes, plus longues et plus intenses,

Tableau 10. Minimum, moyenne et maximum sur la France du nombre de jours de gel
(ONERC, 2008).

	1990	2030 B2	2030 A2	2050 B2	2050 A2	2090 B2	2090 A2
Min	4,40	1,80	1,60	1,70	1,90	1,20	0,25
Moy	41,52	31,03	33,31	31,62	32,10	22,92	19,60
Max	143,90	130,65	135,35	131,20	129,90	126,15	106,85

- il est très probable qu'en hiver, on observe des périodes de vague de froid plus courtes et moins de jours de gel,

- il est très probable qu'en été, on observe un réchauffement marqué et une diminution des précipitations sur les régions méditerranéennes. Le risque de sécheresse sur le sud de la France devrait être accru,

- il est très probable qu'en hiver, on observe une augmentation des précipitations sur la façade atlantique,

- les changements concernant les tempêtes ne paraissent pas significatifs.

L'intensité des changements futurs en France dépend de l'amplitude du réchauffement planétaire. Selon les scénarios du GIEC considérés, les conséquences envisageables sont les suivantes :

- suivant le scénario B2, la température moyenne en France augmenterait de 2 à 2,5°C entre la fin du XX^{ème} et la fin du XXI^{ème} siècle, les précipitations augmenteraient faiblement en hiver et diminueraient plus fortement en été (de 5 à 25 %) ;

- suivant le scénario A2, les changements climatiques seraient beaucoup plus marqués avec un réchauffement plus important (3 à 3,5°C), un assèchement plus important en été (de 20 à 35%) et surtout un effet accru sur les événements extrêmes. En particulier, un été sur deux de la fin de siècle (2070-2099) serait au moins aussi chaud que l'été 2003.

CHAPITRE III
RISQUE D'EXTENSION DE LA LEISHMANIOSE HUMAINE
COMPTE TENU D'UN EVENTUEL RECHAUFFEMENT
CLIMATIQUE

Le contenu de cette partie repose sur les publications et les articles de Rodhain (2005) et ONERC (2007).

La complexité de prévoir l'évolution de la leishmaniose en France avec le réchauffement climatique est due à la mise en jeu de nombreux facteurs, qu'ils soient intrinsèques (le parasite et son cycle) ou extrinsèques (facteurs environnementaux). Ces facteurs sont indispensables à la maladie pour qu'elle soit présente et qu'elle se développe. La présence simultanée des différents hôtes et parasites est déterminante dans la localisation géographique de la maladie (Dedet, 2001b).

1. FACTEURS CONDITIONNANT LA REPARTITION DES LEISHMANIOSES

1.1. Les phlébotomes

D'une manière générale, les phlébotomes se rencontrent entre le 45^{ème} degré nord et le 40^{ème} degré sud (Ripert *et al.*, 1996 ; Léger et Depaquit, 1999). Leur présence dans un territoire géographique dépend des facteurs climatiques généraux, en particulier de la température et la pluviosité. Les phlébotomes sont xérophiles et se développent dans des micro-habitats où ces insectes trouvent une humidité et une température minimale au-dessous

de laquelle ce développement ne peut avoir lieu et où ils demeurent en diapause (en hiver en France) (Léger *et al.*, 1996 ; Ripert *et al.*, 1996).

Durant leur cycle de développement, les *Leishmania* passent par une phase de multiplication à l'intérieur du tube digestif du phlébotome vecteur qui est décisive pour leur survie. La réussite de ce stade est étroitement liée aux conditions de température et d'humidité du micro-habitat que le phlébotome occupe durant la période de digestion de son repas sanguin et de développement ovarien. Le facteur thermique dépend directement de la température du milieu extérieur. En effet, une température comprise entre 22 et 30 °C est nécessaire au déroulement du cycle interne des *Leishmania* dans le phlébotome (Dedet, 2001b).

1.2. Le réservoir

En France, l'hôte réservoir principal, le chien, étant présent sur l'ensemble du territoire, c'est la prédominance du vecteur qui s'exprime. Dans ce cas, la délimitation du territoire géographique de la maladie est fonction uniquement de l'écologie et du comportement du phlébotome (Dedet, 2001b).

1.3. L'Homme

Le comportement humain intervient également dans la dynamique de distribution des leishmanioses. En France, l'aménagement du territoire péri-urbain, les échanges fréquents au cours des vacances d'été, notamment en région méridionale, peuvent favoriser l'apparition de cas ectopiques de leishmaniose dans des zones habituellement indemnes. Le risque de voir la maladie s'installer en zone urbaine alors qu'elle est rurale et de voir l'Homme devenir un réservoir de *L. infantum*, créant ainsi un cycle artificiel du parasite est possible (Desjeux, 2001).

Par ailleurs, l'infection par le VIH peut faciliter l'installation ou l'extension des leishmanioses. Il s'agit d'une situation préoccupante car elle peut être à l'origine d'une augmentation de l'incidence de la leishmaniose viscérale mais aussi d'une extension de son territoire (Dedet, 2001b).

1.4. Le climat

Ces dernières années, la résurgence des maladies infectieuses est due d'abord à des facteurs humains (démographie, urbanisation, tourisme de masse, mouvements de populations et d'animaux, changement de pratiques agricoles, déforestation), mais le réchauffement climatique y contribue également (Githeko *et al.*, 2001).

En France, les prévisions pour le XXI^{ème} siècle sont :

- une augmentation des températures moyennes de l'ordre de 2 à 3,5°C selon les scénarios envisagés avec une augmentation plus marquée pour les températures minimales ;
- une augmentation des précipitations en hiver et une baisse de celles-ci en été ;
- une augmentation des vagues de chaleur l'été ;
- une diminution de la durée des périodes froides pendant la saison froide ;
- une diminution du nombre de jours de gel pendant la saison froide.

2. EFFETS DU RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE SUR LES MALADIES A TRANSMISSION VECTORIELLE

Les systèmes vectoriels sont des systèmes épidémiologiques complexes. Leur fonctionnement demeure mal connu, cependant, il est facilement concevable qu'ils soient sensibles aux changements environnementaux, en particulier aux variations climatiques. En théorie au moins, les changements climatiques peuvent avoir des conséquences sur tous les composants biotiques du système épidémiologique, soit de façon directe, soit de façon indirecte par action sur l'écosystème au sein duquel ils vivent. Par conséquent, ces modifications peuvent, en premier lieu, intervenir sur les trois composants fondamentaux du système (Chan *et al.*, 1999) :

- sur la répartition, l'abondance, l'éthologie, la dynamique et la structuration génétique des populations des vertébrés réservoirs ;
- sur l'agent infectieux lui-même, en particulier sur le plan génétique, par la sélection des populations les mieux adaptées aux conditions environnementales, et qui pourront, par exemple, s'avérer plus ou moins virulentes ;

- sur la répartition, l'abondance, l'éthologie, la dynamique et la structuration génétique des populations des Arthropodes vecteurs.

Les conséquences pour le vecteur d'une augmentation de la température pourraient se manifester de plusieurs façons (Duvallet, 2006b) :

- une augmentation des aires de distribution du vecteur et par conséquent des foyers de maladies (par exemple : remontée vers le nord, vers des altitudes supérieures ou encore en latitude) ;

- une augmentation possible de la densité du vecteur jusqu'à une température optimum, au delà de laquelle un effet inverse pourrait être observé. Il est toutefois important de garder en mémoire que même si le vecteur est présent dans une zone géographique, cela ne signifie pas forcément que les maladies associées à ce vecteur se développeront sur ce territoire. De plus, il n'y a pas nécessairement de relation entre la densité du vecteur, et le nombre de piqûres infectantes, ni même entre ce nombre et la morbidité, et, encore moins, la mortalité associée (Chan *et al.*, 1999) ;

- une augmentation de la longévité des vecteurs en cas d'augmentation parallèle de l'humidité, renforçant sa capacité vectorielle. Une augmentation de la sécheresse, en revanche, diminuerait cette capacité ;

- un changement parallèle de la répartition des précipitations entraînerait une modification de la dynamique des populations du vecteur, ayant une répercussion sur la saisonnalité de la transmission. Ainsi, les adultes piqueurs pourraient entrer en activité de façon plus précoce et sur des périodes plus longues ;

- une augmentation des périodes d'activités des vecteurs au cours de l'année ;

- une augmentation de la fréquence des repas sanguins et de la production d'œufs ;

- un raccourcissement de la durée du cycle de développement du vecteur (absence de diapause), voire augmentation du nombre annuel de générations, ce qui peut avoir des répercussions sur la structure génétique des populations (avec peut-être des effets, par exemple, sur l'émergence de résistance aux insecticides) ;

- un raccourcissement de la durée d'incubation extrinsèque, ce qui favoriserait la transmission.

De nombreux facteurs peuvent ainsi intervenir sur les systèmes vectoriels. Il est clair qu'un changement climatique suffisamment prolongé aura un impact sur les maladies à transmission vectorielle. Ainsi, à terme, les conséquences d'une modification du climat évoquées ci-dessus pourraient être à l'origine de modifications des répartitions des zones endémiques ou de la dissémination d'épidémies, par des variations des saisons de transmission, ou encore par des variations dans les intensités de transmission, donc dans les incidences. En effet, des cycles de développement plus courts, une densité de vecteurs plus élevée et une augmentation de leur longévité engendreront une augmentation du risque de transmission de maladie. De plus, la probabilité de contact avec les vecteurs et donc le risque de contracter la maladie sera favorisé par la tendance à la péri-urbanisation humaine et les contacts plus fréquents des citoyens avec la nature.

3. RISQUES ET FACTEURS D'ÉVOLUTION DE LA LEISHMANIOSE HUMAINE EN FRANCE EN FONCTION DU CHANGEMENT CLIMATIQUE

Comme évoqué précédemment, la présence des phlébotomes dans une zone géographique et la phase de développement des leishmanies dans ces insectes vecteurs dépendent fortement de la température et de l'humidité. Ainsi, les facteurs clés pour la distribution des leishmanioses sont le climat et les phlébotomes.

Le changement climatique aura une influence sur différents paramètres :

- la distribution spatiale des vecteurs : le réchauffement climatique facilitera l'extension vers le nord de l'aire de distribution des vecteurs et une augmentation de leur densification dans ces zones (Githeko *et al.*, 2001) ;

- la longueur de la période d'activité des vecteurs au cours de l'année en raccourcissant la période larvaire et la période de diapause hivernale, ceci étant favorisé par une augmentation des températures minimales l'hiver ;

- le cycle des leishmanies chez le vecteur : des observations expérimentales montrent une augmentation du nombre de phlébotomes infectants lorsqu'il y a augmentation de la température. En effet, lorsque la température augmente, les parasites se déplacent plus facilement vers l'avant du tube digestif de l'insecte, le rendant ainsi infectant.

De nombreuses observations permettent d'apporter certains éléments quant aux conséquences de l'augmentation des températures à venir :

- Comme vu précédemment, les leishmanioses à *L. infantum* ne sont présentes que dans l'espace compris entre les isothermes 5-10°C en janvier et 20-30°C en juillet. Cela suggère que la température est l'un des facteurs principaux limitant la diffusion de ces maladies vers le nord de l'Europe. De récents travaux ont montré la présence des phlébotomes et du parasite au niveau de l'isotherme annuel 10°C, ce qui explique leur présence récemment décrite dans le sud de l'Allemagne (Naucke et Pesson, 2000 ; Naucke et Schmitt, 2004).
- En Grande Bretagne, compte tenu des prévisions, il est possible que d'ici 20 ans, le climat soit assez chaud pour favoriser le développement à la fois des leishmanies et de leurs vecteurs, les phlébotomes (Kuhn, 1999), laissant supposer une atteinte de l'ensemble du territoire français.
- En Italie, l'incidence de la leishmaniose viscérale a augmenté de façon importante. Il a été montré que la présence des vecteurs était déterminée d'une part par les températures minimales en été et en hiver (Kuhn, 1999) et d'autre part que la répartition et la fréquence des infections leishmaniennes étaient corrélées avec les températures maximales moyennes. *Phlebotomus perniciosus* est l'un des deux vecteurs impliqués en Italie et sa distribution s'étend vers le nord du pays. Les chercheurs ont fait varier les paramètres de température dans leurs modèles pour simuler ce qu'il pourrait advenir dans le futur. Le vecteur en question pourrait se développer plus facilement en altitude. Concernant les différentes formes de leishmaniose, les modèles prédisent une augmentation très importante de la leishmaniose viscérale en Europe. Par ailleurs, les Italiens ont indiqué qu'ils avaient trouvé de nouveaux foyers de leishmaniose canine dans les régions de Vérone et de

Turin et qu'ils ont observé des espèces vectrices potentielles en Val d'Aoste, où elles n'avaient jamais été capturées auparavant (Kuhn, 1999 ; Duvallet, 2006b).

- Une étude rétrospective de la leishmaniose humaine en Cévennes portant sur la période 1933–1994 a mis en évidence des fluctuations interannuelles marquées de l'endémicité dans le temps. D'après les auteurs, ces variations semblent correspondre aux variations climatiques, les fortes températures estivales de certaines années ayant favorisé l'émergence de formes imaginaires des phlébotomes vecteurs (Bassenne *et al.*, 1997).
- Une comparaison des situations éco-épidémiologiques du sud de la France et du Maghreb (Tunisie, Maroc) pourrait apporter d'autres éléments prédictifs utiles : en France, dans les zones où *P. ariasi* est dominant, on observe une seule période de transmission du parasite en août-septembre ; en Tunisie dans les zones où *P. perniciosus* est dominant, on observe deux périodes de transmission, l'une à la fin du printemps et l'autre au milieu de l'automne (Rioux *et al.*, 1984).
- Une autre notion importante est également à considérer : le rôle de la température sur le cycle du parasite dans le vecteur. Ce rôle a été mis en évidence par une étude portant sur plus d'une centaine de phlébotomes (*P. ariasi*). Ces vecteurs infestés par *L. infantum* ont été placés pendant huit jours à 10°, 15°, 20° et 25°C. Leur dissection à la fin de cette période a montré que les fréquences des infestations passaient de 18% à 10°C, 61% à 15°C, 70% à 20°C et 71% à 25°C. De plus, la migration intestinale antérieure des parasites, preuve de leur pouvoir infestant, passait de 7% à 10°C pour atteindre 74% à 20°C et 86% à 25°C. Ainsi une augmentation de la température extérieure pourrait favoriser une infestation des vecteurs par le parasite et augmenter leur capacité à transmettre la maladie (Rioux, 2007).

L'actuelle progression de la maladie en France corrélée aux observations faites dans les pays voisins laisse supposer que la leishmaniose va continuer de s'étendre sur le territoire français avec le réchauffement climatique à venir. Le risque d'amplification de la maladie est élevé. Ce risque se traduit notamment par une extension vers le nord et à de plus hautes altitudes des zones actuelles d'endémie. Ce phénomène peut être mis en relation avec le

changement climatique, mais aussi avec le développement de la population canine et les changements de comportements humains (développement de la péri-urbanisation, contacts fréquents des citoyens avec la nature, intensification des déplacements entre le nord et le sud). L'observation de la présence récente de phlébotomes dans la vallée d'Aoste semble confirmer ces prévisions (Kuhn, 1999 ; Duvallet, 2006b).

Par ailleurs, l'augmentation des températures hivernales sera favorable à la pullulation des vecteurs. De même, avec l'augmentation des températures estivales, le risque est de voir la période d'activité des phlébotomes s'allonger dans les zones d'endémies actuelles, comme c'est le cas en Tunisie, avec un plus grand nombre de générations par an et un cycle des leishmanies chez le vecteur plus court.

On observe également que les vecteurs de la leishmaniose viscérale sont présents sur une grande partie du territoire français (Figure 9, p.50). Même si actuellement, la maladie est présente sur une zone plus réduite que celle où sont présents ces vecteurs, on peut supposer qu'une augmentation des températures favorisera la transmission des parasites. En effet, la hausse des températures favorise l'infestation des phlébotomes par les leishmanies et augmente leur capacité à transmettre la maladie. Le risque pour les humains d'être infectés sera donc plus important.

Le risque d'extension de la maladie est cependant à nuancer. En effet, une trop forte augmentation de la température pourrait être néfaste aux phlébotomes qui pourraient disparaître de certains endroits (Kuhn, 1999). De même, ces Arthropodes étant très sensibles à l'humidité, il ne faudrait pas que cette dernière leur devienne défavorable.

Selon l'OMS, la probabilité d'extension de la leishmaniose viscérale en France est élevée, ce qui signifie que l'évolution de la situation épidémiologique en fonction du réchauffement climatique est très probable, mais les conséquences sur la santé humaine sont faibles.

CONCLUSION

En France, au cours du XX^{ème} siècle, la fréquence de la leishmaniose a augmenté dans les zones endémiques déjà connues et sa distribution s'est élargie. Au cours de cette même période, le climat s'est réchauffé, avec notamment une augmentation des températures, minimales et maximales, moins de jours de gel et moins de vagues de froid en hiver.

Les échanges entre les régions, la présence des réservoirs et des vecteurs de leishmaniose sur une grande partie du pays ainsi que l'opportunisme de cette parasitose sont des facteurs favorisant l'extension de cette maladie, mais il semble également que le réchauffement climatique ait une action certaine sur ce phénomène en contribuant à l'implantation de nouveaux foyers, sporadiques ou durables, et à des latitudes plus élevées.

Le futur réchauffement climatique est actuellement considéré par les experts comme une réalité inéluctable. De nombreux éléments montrent que ce réchauffement est favorable à l'extension de la leishmaniose, cependant, l'ampleur de cette extension reste inconnue.

Ce risque d'extension est toutefois considéré comme étant élevé en France. La leishmaniose a été reconnue maladie prioritaire par l'Organisation Mondiale de la Santé. Ainsi, le projet EDEN, appuyé par la Commission Européenne, a été mis en place. Son objectif est de comprendre et quantifier l'impact des changements environnementaux sur le risque d'introduction, d'implantation et de diffusion de maladies émergentes, dont la leishmaniose. Ce projet va ainsi révéler les écosystèmes les plus vulnérables et développer les méthodes et outils de surveillance, de suivi et d'alerte pour cette maladie (EDEN, 2004).

Même si la recherche de vaccins et de nouveaux médicaments est toujours à l'étude, la meilleure prévention contre les leishmanioses s'articule essentiellement autour de la protection des chiens vis-à-vis des piqûres de phlébotomes par le biais d'insecticides afin de limiter la propagation du parasite au sein du réservoir de la maladie.

Enfin, l'information et la prévention contre les leishmanioses sont indispensables pour les personnes vivant ou transitant en zone d'endémie. Cela inclut de protéger les individus et les animaux domestiques contre les piqûres des phlébotomes, d'éviter de sortir lors des périodes d'activité de ces insectes et d'aménager les habitations.

BIBLIOGRAPHIE

AFECT Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique. 2000. Traité de chimie thérapeutique. Volume 5, Principaux antifongiques et antiparasitaires. Tome 2, Antiparasitaires. Éd. Tec et doc, Paris, 544 p.

ALVAR J., JIMENEZ M. 1994. Could infected drug-users be potential *Leishmania infantum* reservoirs ? AIDS, 8, 854

ANOFEL Association française des enseignants de parasitologie. 1995. Parasitologie, mycologie. Nouv. éd. 96/97. Format utile, Saint-Maur, 481 p.

ANOFEL Association française des enseignants de parasitologie. 2007. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Masson, Issy-les-Moulineaux, 321 p.

ANTOINE J.-C., LANG T., PRINA E. 1999. Biologie cellulaire de *Leishmania*. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

ASHFORD R.-W., JARRY D.-M. 1999. Epidémiologie des leishmanioses de l'Ancien Monde. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

BARD E., FRANK M. 2006. Climate change and solar variability : What's new under the sun ? Earth Planet Sci Lett, 248, 1–14

- BASSENNE I., PRATLONG F., DEREURE J., BALARD Y., DEDET J.-P. 1997. La leishmaniose humaine en Cévennes : étude rétrospective 1933–1994. *Med Mal Inf*, 27, 5, 591-595
- BASSET D., FARAUT F., MARTY P. DEREURE J., ROSENTHAL E., MARY C., PRATLONG F., LACHAUD L., BASTIEN P., DEDET J.-P. 2005. Visceral leishmaniasis in organ transplant recipients : 11 new cases and a review of the literature. *Microbes Infect*, 7, 13, 1370-1375
- BELAZZOUG S. 1986. Découverte d'un *Meriones shawi* (Rongeur, Gerbillidé) naturellement infesté par *Leishmania* dans le nouveau foyer de leishmaniose cutanée de Ksar Chellala (Algérie). *Bull Soc Pathol Exot*, 79, 630-633
- BONY S., DUFRESNE J.-L. 2005. Marine boundary layer clouds at the heart of tropical cloud feedback uncertainties in climate models, *Geophys Res Lett*, 32, 20
- BORGES M.-M., CAMPOS-NETO A., SLEATH P., GRABSTEIN K.-H., MORRISSEY P.-J., SKEIKY Y.-A.-W., REED S.-G. 2001. Potent stimulation of the innate immune system by a *Leishmania brasiliensis* recombinant protein. *Infect Immun*, 69, 9, 5270–5277
- BOURGEADE A. TISSOT DUPOND H. 1995. Actualités des zoonoses, principalement en France. *Med Mal Inf*, 25, 1, 36-43
- CARBON C. 1994. Médicaments anti-infectieux. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 501 p.
- CAUMES E., BOURREE P. 2008. Diagnostic des parasitoses cutanées en France. *Revue Francophone des Laboratoires*, 399, 55-62
- CHAN N.-Y., EBI K.-L., SMITH F, WILSON T.-F., SMITH A.-E. 1999. An integrated assessment framework for climate change and infectious diseases. *Environ Health Perspect*, 107, 5, 329-337
- CHOUHI E. AMRI F., BOUSLIMI N., SIALA E., SELMI K., ZALLAGUA N., BEN ABDALLAH R., BOURATBINE A., AOUN K. 2008. Les cultures sur milieu NNN dans le diagnostic biologique des leishmanioses. *Pathol Biol*, 57, 3, 219-224

CNRL Centre National de Référence des *Leishmania*. 2009. [en ligne] Disponible sur : <http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/cnrl.htm> (consultation : mai 2009)

CNRS Centre National de la Recherche Scientifique. 2007. Livre blanc du projet ESCRIME - Etude des scénarios climatiques. [en ligne] Disponible sur : <http://www.insu.cnrs.fr/a2065,livre-blanc-projet-escrime.html> (consultation : mai 2009)

CORDEIRO GIUNCHETTI R., BARBOSA REIS A., DA SILVEIRA-LEMOS D., MARTINS-FILHO O.-A., CORREA-OLIVEIRA R., BETHONY J., VALE A.-M., DA SILVA QUETZ J., BUENO L.-L., FRANCA-SILVA J.-C., NASCIMENTO E., MAYRINK W., FUJIWARA R.-T. 2008. Antigenicity of a whole parasite vaccine as promising candidate against canine leishmaniasis. *Res Vet Sci*, 85, 1, 106-112

CRAWFORD E. 1991. Arrhenius et l'effet de serre. *Pour la science*, 164, 8-9

CRIQUI P. 2006. Effet de serre : Quelques scénarios. Stabiliser les concentrations de gaz à effet de serre pour préserver le climat de la planète, *Futuribles*, 315, 65-78

DANTAS-TORRES F. 2007. The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Vet Parasitol*, 149, 3-4, 139-146

DEDET J.-P. 1999a. Epidémiologie des leishmanioses du Nouveau Monde. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

DEDET J.-P. 1999b. Leishmanioses tégumentaires. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

DEDET J.-P. 1999c. Traitement. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

DEDET J.-P. 2001a. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl. Méd. Chir., Mal Infect*, 8-506-A-10, 11 p.

DEDET J.-P. 2001b. Répartition géographique des leishmanioses. *Mal Infect*, 31, 2, 178-183

DEDET J.-P. 2007. Les découvertes d'Edmond Sergent sur la transmission vectorielle des agents de certaines maladies infectieuses humaines et animales. *Bull Soc Pathol Exot*, 100, 2, 147-150

- DEDET J.-P., PRATLONG F., LAMBERT M., BASTIEN P. 1999. Leishmanioses et immunodépression. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.
- DEL GIUDICE P., MARTY P. 2003. Leishmanioses cutanées méditerranéennes. In : CHABASSE D., CAUMES E. Parasitoses et mycoses courantes de la peau et des phanères. Elsevier, Paris, 144 p.
- DEL GIUDICE P., MARTY P., LACOUR J.-P., PERRIN C., PRATLONG F., HAAS H., DELLAMONICA P., LE FICHOUX Y. 1998. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum* - Case reports and literature review. Arch Dermatol, 134, 2, 193-198
- DENIAU M., HOUIN R. 1999. Manifestations cliniques et biologie des leishmanioses viscérales. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.
- DEQUE M. 2007a. Frequency of precipitation and temperature extremes over France in an anthropogenic scenario: Model results and statistical correction according to observed values, Glob Planet Change, 57, 1-2, 16-26
- DEQUE M. 2007b. Température et précipitations extrêmes sur la France dans un scénario de changement climatique. In : Imfrex. [en ligne] Disponible sur : <http://imfrex.mediasfrance.org/web/documents/varsovie.htm> (consultation : juin 2009)
- DEREURE J. 1999. Réservoirs de leishmanies. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.
- DEREURE J., REYNES J., PRALONG F. 1994. Coïnfection leishmaniose – SIDA en région Languedoc-Roussillon. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 41, 191
- DESJEUX P. 2001. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. Trans R Soc Trop Med Hyg, 95, 3, 239-243
- DESJEUX P. 2002. Un parasite, un vecteur, une écologie : un trio indissociable. Environnement risques & santé, 1, 1, S36-S38
- DOROSZ P. 2009. Guide pratique des médicaments. Maloine, Paris, 1815 p.
- DREVETON C. 2002. L'évolution du nombre de tempêtes en France sur la période 1950-1999. La Météorologie, 37, 46-56

DUFRESNE J.-L. 2006. Jean-Baptiste Joseph Fourier et la découverte de l'effet de serre. *La Météorologie*, 53, 42-46

DUNAN S., MARY S., GARBE L., BRETON Y., OLIVON B., FERREY P. CABASSU J.-P. 1989. A propos d'un cas de leishmaniose chez un chat de la région marseillaise. *Bull Soc Fr Parasitol*, 7, 17-20

DURAND F. 2007. *Le réchauffement climatique en débats*. Ellipses, Paris, 187 p.

DUTTON E.-G., CHRISTY J.-R. 1992. Solar radiative forcing at selected locations and evidence for global lower tropospheric cooling following the eruptions of El Chichón and Pinatubo. *Geophys Res Lett*, 19, 23, 2313–2316

DUVALLET G. 2006a. Insectes, santé et changements planétaires. Colloque Insectes et biodiversité, Saint Léons en Lévézou, Conseil Général de l'Aveyron, 35-41

DUVALLET G. 2006b. Parasites, vecteurs de pathogènes et changements climatiques. *Hydroécologie Appliquée*, 15, 1-2, 87-96

EASTERLING D.-R., MEEHL G.-A., PARMESAN C., CHANGNON S.-A., KARL T.-R., MEARN L.-O. 2000. Climate extremes, observations, modeling, and impacts. *Science*, 289, 2068-2074

EDEN Emerging Diseases in a changing European eNvironment. 2004. Un nouveau Projet Intégré du 6ème PCRDT de la Commission Européenne. [en ligne] Disponible sur : www.eden-fp6project.net/.../EDEN%20en%203%20pages%20FR.pdf (consultation mai 2009)

FICHEFET T., TRICOT C., BERGER A., GALLEE H., MARSAT I. 1989. Climate studies with a coupled atmosphere–upper-ocean–ice-sheet model. *Philos Trans R Soc London, series A : math phys sci*, 329, 1604, 249-261

FOLLAND C.-K., KARL T.-R., CHRISTY J.-R., CLARKE R.-A., GRUZA G.-V., JOUZEL J., MANN M.-E., OERLEMANS J., SALINGER M.-J., WANG S.-W. 2001. Observed Climate Variability and Change. In: *Climate Change 2001 : The Scientific Basis. Contribution of Working Group I to the Third Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge University Press, Cambridge. 881 p.

GANGNEUX J.-P., MENOTTI J., LORENZO F., SARFATI C., BLANCHE H., BUI H., PRATLONG F., GARIN Y.-J.-F., DEROUIN F. 2003. Prospective value of PCR amplification and sequencing for diagnosis and typing of Old World *Leishmania* infections in an area of nonendemicity. *J Clin Microbiol*, 41, 4, 1419–1422

GANGNEUX J.-P., ROBERT-GANGNEUX F. 2006. Les infections parasitaires du système des phagocytes mononucléés. *Revue Francophone des Laboratoires*, 385, 57-68

GANGNEUX J.-P., SAUZET S., DONNARD S., MEYER N., CORNILLET A., PRATLONG F., GUIGUEN C. 2007. Recurrent American cutaneous leishmaniasis. *Emerg Infect Dis*, 13, 9, 1436-1437

GARNHAM P.-C.-C. 1965. The leishmanias with special reference to the role of animal reservoirs. *Am Zool*, 5, 1, 141-151

GIEC Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Evolution du Climat. 2002. Les changements climatiques et la biodiversité. GIEC, Genève, 89 p.

GIEC Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Evolution du Climat. 2007. Bilan 2007 des changements climatiques. Contribution des Groupes de travail I, II et III au quatrième Rapport d'évaluation du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat. GIEC, Genève, 103 p.

GIEC Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Evolution du Climat. 2009. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). [en ligne] Disponible sur : <http://www.ipcc.ch/index.htm> (consultation : mai 2009)

GIRAUD P., RANQUE J., CABASSU H. 1950. Epidémiologie de la Leishmaniose viscérale humaine méditerranéenne, en particulier dans ses rapports avec la Leishmaniose canine. *Rev Path Comp Hyg Gén*, 617, 282-300

GITHEKO A.-K., LINDSAY S.-W., CONFALONIERI U.-E., PATZ J.-A. 2001. Changement climatique et maladies à transmission vectorielle : une analyse régionale. *World Health Organ*, 4, 62-72

GORODETSKAYA I., CANE M., TREMBLAY L.-B., KAPLAN A. 2006. The effects of sea-ice and land-snow concentrations on planetary albedo from the earth radiation budget experiment. *Atmosphere – ocean*, 44, 2, 195-205

GRADONI L. 2001. An update on antileishmanial vaccine candidates and prospects for a canine *Leishmania* vaccine. *Vet Parasitol*, 100, 87-103

HUFTY A. 2001. Introduction à la climatologie. De Boeck Université, Bruxelles, 542 p.

IMFREX Impact des changements anthropiques sur la FRéquence des phénomènes EXtrêmes de vent, de température et de précipitations. Diagnostic climatique. 2009. [en ligne] Disponible sur : <http://imfrex.mediasfrance.org/web/index> (consultation : mai 2009)

INTERVET. 2009. Communiqué de presse : 1ère campagne télévisée pour Scalibor ! [en ligne] Disponible sur : http://www.intervet.fr/infos_institutionnelles/scalibor.asp (consultation : mai 2009)

IZRI A., DEPAQUIT J., PAROLA P. 2006. Phlébotomes et transmission d'agents pathogènes autour du bassin méditerranéen. *Med Trop*, 66, 429-435

JARRY D.-M. 1999. Historique des leishmanioses et de leurs complexes pathogènes. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

JOUZEL J. 2004. A quoi sert le GIEC/IPPC ? Le point de vue des experts du GIEC sur le réchauffement climatique. In : Cité des sciences et de l'industrie. Les conférences de la Cité [en ligne] Disponible sur : http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/college/03-04/carrefours/cours/11-03-climat/02-jouzel/index.htm (consultation : mai 2009)

JOUZEL J., DEBROISE A. 2007. Le climat : jeu dangereux – Dernières nouvelles de la planète. Dunod, Paris, 220 p.

KANDEL R. 2002. Le réchauffement climatique – Le grand risque. PUF, Paris, 127 p.

KOVATS S., EBI K.-L., MENNE B. 2000. Methods of assessing human health vulnerability and public health adaptation to climate change. *World Health Organ*, 78, 9, 112 p.

KUHN K.-G. 1999. Global warming and leishmaniasis in Italy. *Trop Med Int Hlth*, 7, 2, 1-2

LE FICHOUX Y., MARY C., MARTY P., KUBAR J. 1999. Diagnostic des leishmanioses. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

LEGER N., BUFFET P., CAUMES E. 1996. Leishmanioses. In : NOZAIS J.-P., DATRY A., DANIS M., Traité de parasitologie médicale, Ed. Pradel, Paris, 213-240

LEGER N., DEPAQUIT J. 1999. Les phlébotomes. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

LEGER N., DEPAQUIT J. 2007. Phlebotominae. In : RIPERT C. Épidémiologie des maladies parasitaires : arthropodes et affections qu'ils provoquent ou qu'ils transmettent. Tome 4, Protozooses. Éditions médicales internationales, Cachan, 159-175

LEMESRE J.-L., HOLZMULLER P., GONCALVES R.-B., BOURDOISEAU G., HUGNET C., CAVALEYRA M., PAPIEROK G., 2007 : Long-lasting protection against canine visceral leishmaniasis using the LiESAp-MDP vaccine in endemic areas of France: Double-blind randomised efficacy field trial. *Vaccine*, 25, 21, 4223-4234

LINGREN E., NAUCKE T., MENNE B. 2008. Climate variability and visceral leishmaniasis in Europe. In : Tropika.net. [en ligne] Disponible sur : http://www.tropika.net/svc/review/040202-Leishmaniasis_ClimateChange (consultation : juin 2009)

MACDONALD G.-J. 1990. Role of methane clathrates in past and future climates. *Clim Change*, 16, 3, 247-281

MARTY P. 2005. Épidémiologie et diagnostic des leishmanioses viscérales. *Med Mal Inf*, 35, 2, S72-S73

MARTY P., LE FICHOUX Y., PRATLONG F., GARI-TOUSSAINT M. 1994. Human visceral leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France : epidemiological characteristics for the period 1985-1992. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 88, 1, 33-34

MARTY P., LELIEVRE A., QUARANTA J.-F., SUFFIA I., EULALIO M., GARI-TOUSSAINT M., LE FICHOUX Y., KUBAR J. 1995. Detection by Western blot of four antigens characterizing acute clinical leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 89, 6, 690-691

- MATHIS A., DEPLAZES P. 1995. PCR and in vitro cultivation for detection of *Leishmania* spp. in diagnostic samples from humans and dogs. *J Clin Microbiol*, 33, 5, 1145–1149
- METEO FRANCE. 2009. Réchauffement climatique. [en ligne] Disponible sur : http://climat.meteofrance.com/chgt_climat/rechauffement (consultation : mai 2009)
- MEUNIER A. 2007. Etude épidémiologique de la leishmaniose canine et de l'influence des facteurs environnementaux (en France depuis 1965, dans le Sud-Ouest en 2006). Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon 1 : Université Claude-Bernard, 106 p.
- MINODIER P., BLANC P., NOEL G., GALON N., GARNIER J.-M. 2005a. Modalités de la transmission de la leishmaniose à l'enfant. *Med Mal Inf*, 35, 2, S114-S116
- MINODIER P., ROBERT S., NOEL G., BLANC P., RETORNAZ K., GARNIER J.-M. 2005b. Amphotéricine B liposomale en première intention dans la leishmaniose viscérale infantile en région Provence–Alpes–Côte-d'Azur–Corse. *Arch Pediatr*, 12, 7, 1102-1108
- MIRO G., GALVEZ R., MATEO M., MONTOYA A., DESCALZO M.-A., MOLINA R. 2007. Evaluation of the efficacy of a topically administered combination of imidacloprid and permethrin against *Phlebotomus perniciosus* in dog. *Vet Parasitol*, 143, 3-4, 375-379
- MOISSELIN J.-M., DUBUISSON B. 2006. Evolution des extrêmes climatiques en France à partir des séries observées, *La Houille Blanche*, 6, 42-47
- MOISSELIN J.-M., SCHNEIDER M., CANELLAS C., MESTRE O.-L. 2002. Les changements climatiques en France au XX^{ème} siècle. Etude de longues séries homogénéisées de données de température et de précipitations. *La Météorologie*, 38, 45-56
- MOLINA R., MIRO G., GALVEZ R., NIETO J., DESCALZO M.-A. 2006. Evaluation of a spray of permethrin and pyriproxyfen for the protection of dogs against *Phlebotomus perniciosus*. *Vet Rec*, 159, 7, 206-209
- NAUCKE T.-J., PESSON B. 2000. Presence of *Phlebotomus (Transphlebotomus) mascittii* Grassi, 1908 (Diptera : Psychodidae) in Germany. *Parasitol Res*, 86, 4, 335-336
- NAUCKE T.-J., SCHMITT C. 2004. Is leishmaniasis becoming endemic in Germany ? *Int J Med Microbiol*, 293, S37, 179-181

NEU U. 2005. Les contradictions entre les données de satellites et les températures mesurées à proximité du sol sont en grande partie éliminées. [en ligne] Disponible sur <http://www.proclim.ch/Products/ClimatePress/ClimatePress21F.pdf> (consultation : mai 2009)

NICOLAS A. 2004. 2050 Rendez-vous à risques. Belin, Paris, 191 p.

OLOBO J.-O., ANJILI C.-O., GICHERU M.-M., MBATI P.-A., KARIUKI T.-M., GITHURE J.-I., KOECH D.-K., MCMASTER W.-R. 1995. Vaccination of vervet monkeys against cutaneous leishmaniasis using recombinant *Leishmania* "major surface glycoprotein" (gp63). *Vet Parasitol*, 60, 199-212

ONERC Observatoire National sur les Effets du Réchauffement Climatique. 2007. Changements climatiques et risques sanitaires en France. [en ligne] Disponible sur : <http://www.ecologie.gouv.fr/Changements-climatiques-et-risques,8828.html> (consultation : juillet 2008)

ONERC Observatoire National sur les Effets du Réchauffement Climatique. 2008. Climat futur en France. [en ligne] Disponible sur : <http://www.ecologie.gouv.fr/-Climat-futur-en-France-.html> (consultation : mai 2009)

PATZ J.-A., GRACZYK T.-K., GELLER N., VITTOR A.-Y. 2000. Effects of environmental change on emerging parasitic diseases. *Int J Parasitol*, 30, 1395-1405

PETERS W., PASVOL G. 2004. Médecine tropicale et parasitologie. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 334 p.

PETERSON A.-T., SHAW J. 2003. *Lutzomyia* vectors for cutaneous leishmaniasis in Southern Brazil : ecological niche models, predicted geographic distributions, and climate change effects. *Int J Parasitol*, 33, 919-931

PRATLONG F., LANOTTE G. 1999. Identification, taxonomie et phylogénèse. In : DEDET J.-P. Les leishmanioses. Ellipses, Paris, 253 p.

RIOUX J.-A. 2007. Le paradigme « écopathologie ». Son application à l'épidémiologie des leishmanioses. *Bulletin de l'Académie des sciences et lettres de Montpellier*. 37, 21-29

RIOUX J.-A., RISPAIL P., LANOTTE G., LEPART J. 1984. Relations Phlébotomes-bioclimat en écologie des leishmanioses. Corollaires épidémiologiques. L'exemple du Maroc. Bull Soc Bot Fr, 131, 549-557

RIPERT C., PAJOT F.-X., ESQUERDO GOMEZ F. 1996. Leishmanioses. In : RIPERT C. Épidémiologie des maladies parasitaires : protozooses et helminthoses, réservoirs, vecteurs et transmission. Tome 1, Protozooses. Éditions médicales internationales, Cachan, 393 p.

RISPAIL P., DEREURE J., JARRY D. 2002. Risk zones of human leishmaniasis in the Western Mediterranean Basin. Correlations between vector sand flies, bioclimatology and phytosociology. Mem Inst Oswaldo Cruz, 97, 4, 477-483

RODHAIN F. 2005. Rapport sur l'évaluation du risque d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique, AFSSA, Maisons-Alfort, 78 p.

RODHAIN F., DUVALLET G., RIOUX J.-A. 2002. Mécanismes de transmission des maladies vectorielles. Environnement risques & santé, 1, 1, S32-S35

ROSENTHAL E., MARTY P., FARAUT-GAMBARELLI F., PRATLON F., DEDET J.-P., CASSUTO J.-P., LE FICHOUX Y. 1999. Épidémiologie de la co-infection *Leishmania*/VIH dans le sud de la France entre 1986 et 1997. Rev Med Interne, 20, 1, 73E

WEBB M.-J., SENIOR C.-A., SEXTON D.-M.-H., INGRAM W.-J., WILLIAMS K.-D., RINGER M.-A., MCAVANEY B.-J., COLMAN R., SODEN B.-J., GUDGEL R., KNUTSON T., EMORI S., OGURA T., TSUSHIMA Y., ANDRONOVA N., LI B., MUSAT I., BONY S., TAYLOR K.-E. 2006. On the contribution of local feedback mechanisms to the range of climate sensitivity in two GCM ensembles. Clim Dyn, 27, 17-38

WERY M., PASKOFF S. 1995. Protozoologie médicale. De Boeck université, Bruxelles, 273 p.

WHO World Health Organization. 2008. Leishmaniasis. [en ligne] Disponible sur : <http://www.who.int/leishmaniasis/en/> (consultation : juillet 2008)

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	1
INTRODUCTION	2
CHAPITRE I. LES LEISHMANIOSES	4
1. DEFINITION	4
2. RAPPEL SUR LES MECANISMES DE TRANSMISSION DES MALADIES A TRANSMISSION VECTORIELLE	5
2.1. <i>Le système vectoriel</i>	5
2.2. <i>Fonctionnement du système pathogène-vecteur</i>	6
2.3. <i>Fonctionnement d'un système vectoriel dans la nature</i>	7
3. HISTORIQUE DES LEISHMANIOSES	8
4. EPIDEMIOLOGIE GENERALE	9
4.1. <i>Agents pathogènes</i>	9
4.1.1. Biologie cellulaire	9
4.1.2. Identification et classification	12
4.2. <i>Vecteurs</i>	12
4.2.1. Morphologie des phlébotomes	12
4.2.2. Biologie	16
4.2.2.1. Répartition géographique et saisonnière – Facteurs influençant cette répartition	16
4.2.2.2. Comportement	17
4.3. <i>Réservoirs</i>	18

4.4. Cycle du parasite.....	18
4.5. Mode de contamination.....	23
4.6. Importance et répartition géographique.....	23
4.6.1. La leishmaniose viscérale.....	23
4.6.2. La leishmaniose cutanée.....	25
5. PHYSIOPATHOLOGIE.....	25
6. CLINIQUE.....	27
6.1. Leishmanioses viscérales.....	27
6.1.1. Incubation.....	27
6.1.2. Phase d'invasion.....	27
6.1.3. Phase d'état.....	29
6.1.4. Evolution.....	30
6.2. Leishmanioses tégumentaires.....	30
6.2.1. Leishmanioses cutanées localisées.....	30
6.2.1.1. Incubation.....	31
6.2.1.2. Invasion.....	31
6.2.1.3. Phase d'état.....	31
6.2.1.4. Evolution.....	31
6.2.2. Leishmanioses cutanées diffuses.....	32
6.2.3. Leishmanioses cutanéomuqueuses.....	32
6.2.4. Formes récurrentes de leishmanioses cutanées.....	33
7. DIAGNOSTIC.....	33
7.1. Diagnostic clinique.....	33
7.2. Diagnostic biologique.....	33
7.2.1. Diagnostic de présomption.....	33
7.2.2. Diagnostic parasitologique et moléculaire.....	34
7.2.2.1. Prélèvements.....	34
7.2.2.2. Techniques de mise en évidence.....	34
7.2.3. Diagnostic immunologique.....	35
7.2.3.1. Mise en évidence des anticorps circulants.....	36
7.2.3.2. Mise en évidence d'antigènes circulants.....	36
7.2.3.3. Test d'hypersensibilité retardée.....	36
8. TRAITEMENT.....	37
8.1. Principaux produits utilisés.....	37
8.1.1. Antimoniés pentavalents.....	37
8.1.1.1. Mécanisme d'action.....	37
8.1.1.2. Effets indésirables.....	37
8.1.1.3. Présentation et mode d'utilisation.....	38
8.1.2. Amphotéricine B.....	38
8.1.2.1. Mécanisme d'action.....	38

8.1.2.2. Effets indésirables	38
8.1.2.3. Présentation et mode d'utilisation.....	39
8.1.3. Pentamidine	39
8.1.3.1. Mécanisme d'action	39
8.1.3.2. Effets indésirables	39
8.1.3.3. Présentation et mode d'utilisation.....	40
8.1.4. Miltéfosine.....	40
8.2. Autres produits utilisés hors AMM.....	40
8.2.1. Allopurinol.....	40
8.2.2. Aminosidine sulfate ou paromomycine	41
8.2.3. Dérivés imidazolés antifongiques.....	41
8.3. Schémas thérapeutiques.....	41
8.3.1. Leishmaniose viscérale	41
8.3.2. Leishmaniose cutanée localisée.....	43
8.3.3. Leishmaniose cutanée diffuse.....	43
8.3.4. Leishmaniose cutanéomuqueuse	44
9. MESURES PROPHYLACTIQUES.....	44
9.1. Contrôle des réservoirs.....	44
9.2. Lutte contre les vecteurs.....	44
9.3. Diminution du contact vecteur / Homme	45
9.4. Vaccination.....	45
10. LA LEISHMANIOSE EN FRANCE.....	46
10.1. Parasite	46
10.2. Réservoir.....	46
10.3. Vecteurs.....	48
10.4. Formes cliniques	49
10.5. Répartition	49
10.6. Leishmaniose et immunodépression.....	54

CHAPITRE II. LE RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE.....55

1. DEFINITION	55
2. INDICATEURS MESURANT LES CHANGEMENTS OBSERVES AU COURS DU XX^{EME} SIECLE	56
3. LES VARIATIONS DE TEMPERATURES.....	60
4. LES CAUSES DU RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE.....	60
4.1. Les gaz à effet de serre dans l'atmosphère.....	62
4.2. Des interactions complexes.....	65

4.3. <i>Les variations solaires</i>	66
5. LES MODELES DU CLIMAT	66
6. LES CONSEQUENCES DU RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE	70
6.1. <i>Conséquences climatiques</i>	70
6.2. <i>Conséquences humaines</i>	70
7. LE RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE EN FRANCE	71
7.1. <i>Les changements observés</i>	71
7.1.1. Evolution des températures.....	71
7.1.2. Evolution des précipitations	74
7.1.3. Autres résultats	76
7.1.4. Conclusion	76
7.2. <i>Les changements climatiques futurs</i>	76
7.2.1. Les changements climatiques moyens.....	76
7.2.2. Les changements d'événements extrêmes	77
7.2.2.1 Températures.....	79
7.2.2.2 Précipitations.....	82
7.2.3. Conclusion	82
CHAPITRE III. RISQUE D'EXTENSION DE LA LEISHMANIOSE HUMAINE COMPTE TENU D'UN EVENTUEL RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE.....	85
1. FACTEURS CONDITIONNANT LA REPARTITION DES LEISHMANIOSES	85
1.1. <i>Les phlébotomes</i>	85
1.2. <i>Le réservoir</i>	86
1.3. <i>L'Homme</i>	86
1.4. <i>Le climat</i>	87
2. EFFETS DU RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE SUR LES MALADIES A TRANSMISSION VECTORIELLE	87
3. RISQUES ET FACTEURS D'EVOLUTION DE LA LEISHMANIOSE HUMAINE EN FRANCE EN FONCTION DU CHANGEMENT CLIMATIQUE	89
CONCLUSION	93
BIBLIOGRAPHIE	95
TABLE DES MATIERES	106

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° 3330 .

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

En France, la présence de *Leishmania infantum* est révélée par l'existence de foyers de leishmaniose canine et des cas de leishmaniose humaine essentiellement viscérale. Cette parasitose est surtout présente dans le bassin méditerranéen, mais récemment, elle semble s'étendre vers le Nord.

Le réchauffement climatique, conséquence d'une augmentation anthropique des gaz à effet de serre, constitue, depuis plusieurs années, une réalité indiscutable. Les prévisions climatiques concernant la France pour la fin du XXI^{ème} siècle font part d'une élévation importante de la température de la surface terrestre allant de 1 à 6°C. Le climat joue un rôle majeur dans le développement des maladies à transmission vectorielle comme la leishmaniose. La chaleur et ses conséquences sur les écosystèmes sont d'importants facteurs qui facilitent le développement des phlébotomes, vecteurs de ces zoonoses.

Le réchauffement climatique actuellement observé et ses conséquences pourraient ainsi être à l'origine de l'extension de la leishmaniose.

L'analyse des modèles climatiques corrélée à celle des facteurs influençant la répartition de la leishmaniose ainsi que l'évolution de la maladie dans les pays proches de la France permettent de supposer que cette maladie va encore progresser en fréquence et géographiquement.

DISCIPLINE

PARASITOLOGIE

MOTS-CLES

Leishmaniose

France métropolitaine

Réchauffement climatique

Hypothèse de développement

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

2, rue du Docteur Marcland

87 000 LIMOGES