

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: **2016**

THESES 2016/TOU3/2105

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MELLANO Sophie

**LA LEISHMANIOSE CANINE ET HUMAINE À LEISHMANIA INFANTUM EN
FRANCE**

Le 24 novembre 2016

Directeur de thèse : Coste Agnès

JURY

Président : Coste Agnès
1er assesseur : Authier Hélène
2ème assesseur : Vidor Martine

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

REMERCIEMENTS

À mon jury de thèse,

À Mme Agnès Coste, Maître de conférence à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, Directrice de thèse et présidente du jury. Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer la réalisation de cette thèse et de m'avoir fait confiance dans la rédaction de celle-ci.

À Mme Hélène Authier, Maître de conférence à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, pour me faire l'honneur de participer à ce jury de soutenance.

À Mme Martine Vidor, pharmacien d'officine, titulaire de la pharmacie St-Roch à Toulouse pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

À tous ceux qui ont été auprès de moi ces dernières années,

À ma famille, à mes amis de toujours (ou presque), à mes amis de la fac et aux autres.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES.....	6
INDEX DES ABREVIATIONS.....	10
LISTE DES ILLUSTRATIONS	11
INTRODUCTION	15
PARTIE 1 : généralité sur <i>Leishmania infantum</i>	17
I-DEFINITION	17
I.1-« DES » LEISHMANIOSES.....	17
I.2-IMPORTANCE	18
II-LE PARASITE.....	19
II.1-TAXONOMIE.....	19
II.2-MORPHOLOGIE	20
II.3-CYCLE ET BIOLOGIE.....	20
II.3.1-Chez l'hôte intermédiaire (HI) : le phlébotome.....	21
II.3.2-Chez l'hôte définitif (HD) : chiens, homme... ..	22
III-LE VECTEUR	23
III.1-TAXONOMIE.....	23
III.2-MORPHOLOGIE ET BIOLOGIE.....	24
III.2.1-Morphologie	24
III.2.2-Biologie	24
III.3-EN FRANCE.....	26
IV-EPIDEMIOLOGIE	27
IV.1-LES ESPECES TOUCHEES	27
IV.2-LA TRANSMISSION	27
IV.3-REPARTITION GEOGRAPHIQUE	28
IV.3.1-Dans le monde	28
IV.3.2-En france	29
PARTIE 2 : chez le chien.....	31
I-CLINIQUE.....	31
I.1-SYMPTÔMES	31
I.2-PREVALENCE DE L'INFECTION ET MALADIE	32

II-SUCEPTIBILITE OU RESISTANCE	34
II.1-REPONSE IMMUNITAIRE	34
II.1.1-Réponse immunitaire idéale	34
II.1.2-Dualité de cette réponse immunitaire	37
II.2-FOND GENETIQUE DE L'HÔTE	38
III-DIAGNOSTIC	39
III.1-DIAGNOSTIC CLINIQUE ET DIFFERENTIEL	39
III.1.1-Diagnostic clinique	39
III.1.2-Diagnostic différentiel	39
III.2-DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE.....	40
III.1.1-Hématologie et biochimie.....	40
III.2.2-Méthodes directes	41
III.2.3-Méthodes indirectes.....	42
III.3-EN PRATIQUE	46
III.3.1-Chez le vétérinaire (chien seul)	46
III.3.2-enquête séro-épidémiologique.....	46
IV-TRAITEMENTS	47
IV.1-STADE DE LA MALADIE	47
IV.2-LE CHOIX THERAPEUTIQUE.....	48
IV.2.1-Traitement vs euthanasie	48
IV.2.2-Thérapeutique	49
IV.2.3-Suivi	52
PARTIE 3 : chez l'homme.....	53
I-CLINIQUE	53
I.1-PROPORTION DES DIFFERENTES FORMES DE LEISHMANIOSE.....	53
I.2-LEISHMANIOSE VISCERALE	55
I.3-LEISHMANIOSES TEGUMENTAIRES	57
II-REPONSE IMMUNITAIRE.....	60
II.1-MECANISMES IMMUNOLOGIQUES.....	60
II.1.1-Des modèles murins à l'homme.....	60
II.1.2-Récepteurs impliqués dans la réponse immunitaire à L. infantum	62
II.2-LEISHMANIOSE ET IMMUNODEPRESSION.....	63
II.2.1-Leishmaniose et co-infection VIH	63

II.2.2-Leishmaniose et autres causes d'immunodépression	64
II.3-PORTAGE ASYMPTOMATIQUE HUMAIN	65
III-DIAGNOSTIC	68
III.1-DIAGNOSTIC CLINIQUE ET DIFFERENTIEL	68
III.2-DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE.....	68
III.2.1-Leishmaniose Viscérale.....	69
III.2.2-Leishmaniose Tégumentaire.....	71
IV-TRAITEMENT	72
IV.1-PROBLEMATIQUE	72
IV.2-LES MOLECULES DISPONIBLES	74
IV.2.1-Dérivés pentavalents de l'antimoine.....	75
IV.2.2-Amphotéricine B.....	75
IV.2.3-Miltéfosine	76
IV.2.4-Pentamidine	77
IV.2.5-Fluconazole	77
IV.2.6-Pentoxifylline	78
IV.2.7-Aminosidine = paromomycine	78
IV.2.8-Interféron gamma.....	78
PARTIE 4 : prévention et risque d'extension de la maladie	83
I-Prophylaxie	83
I.1-LUTTE ANTI VECTORIELLE	83
I.2-LIMITATION DES RESERVOIRS	84
I.2.1-chimioprévention.....	84
II.2.2-Vaccin.....	87
III.2.3-Propositions prophylactiques.....	91
III.3-PROPHILAXIE HUMAINE	92
II-Evolution de la leishmaniose en France	93
II.1-LEISHMANIOSE CANINE	93
II.1.1-Enquêtes auprès des vétérinaires	93
II.1.2-Recueil de données et cartographie du risque.....	95
II.2-LEISHMANIOSE HUMAINE	98
III.3-COMPREHENSION DU PROCESSUS	101
III.3.1-Causes multifactorielles	101

III.3.2-Réchauffement climatique	101
III.3.3- Les activités humaines	104
CONCLUSION.....	107
BIBLIOGRAPHIE.....	109
ANNEXES	114

INDEX DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

DAT : Direct Agglutination Test

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNRL : Centre Nationale de Référence des *Leishmania*

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

IDR : Intra Dermo Réaction

IFI : Immuno Fluorescence Indirecte

IL : Interleukine

INF- γ : Interféron gamme

« *L.* » *infantum* : *Leishmania*

LB : Lymphocyte B

LC : Lymphocyte C

LCM : Leishmaniose Cutané-Muqueuse

LM : Leishmaniose Muqueuse

LT : Lymphocytes T **LTh** : Lymphocytes T helper

LV : Leishmaniose Viscérale

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

TNF- α : Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : forme promastigote.....	20
<u>Figure 2</u> : forme amastigote.....	20
<u>Figure 3</u> : cycle biologique des Leishmania.....	21
<u>Figure 4</u> : Phlébotomus perniciosus	24
<u>Figure 5</u> : répartition géographique de P. aiasi et P. perniciosus en France métropolitaine	26
<u>Figure 6</u> : distribution dans l'ancien monde de la leishmaniose viscérale).....	28
<u>Figure 7</u> : carte de répartition des cas autochtones de leishmaniose canine en France	29
<u>Figure 8</u> : carte de répartition des cas humains de leishmaniose	30
<u>Figure 9</u> : photographie illustrant certains symptômes de la leishmaniose canine	32
<u>Figure 10</u> : distribution de la leishmaniose canine dans les régions endémiques.....	33
<u>Figure 11</u> : schéma général et simplifié de la réponse immunitaire innée: humorale ou cellulaire	35
<u>Figure 12</u> : complexité de l'interaction entre les réponses immunitaires Th1 et Th2 dans la leishmaniose canine.....	37
<u>Figure 13</u> : électrophorèse des protéines sériques d'un chien leishmanien.....	40
<u>Figure 14</u> : résumé de la démarche diagnostique effectuée par le vétérinaire et choix des examens complémentaires à effectuer	46
<u>Figure 15</u> : Leishmaniose dans le sud de l'Europe, distribution de la leishmaniose endémique, proportion relative des cas autochtones (formes viscérale et cutanée), et des cas importés humains, et séroprévalence chez le chien.....	53
<u>Figure 16</u> : départements d'origine des cas autochtones de leishmaniose déclarés au CNRL de 1999 à 2009	54

<u>Figure 17</u> : photographies de personnes atteintes de leishmaniose viscérale	56
<u>Figure 18</u> : polymorphisme de la forme cutanée due à <i>Leishmania infantum</i>	58
<u>Figure 19</u> : présentation clinique selon l'importance de la prolifération parasitaire et de la réaction immunitaire.....	62
<u>Figure 20</u> : portage asymptomatique humain de <i>Leishmania infantum</i> : quelle importance?	65
<u>Figure 21</u> : formule chimique développée de A-Permétrine, B-Deltaméthrine, C-Imidaclopride	86
<u>Figure 22</u> : vaccins antileishmaniens canins et humains commercialisés ou en phase d'étude clinique	90
<u>Figure 23</u> : évolution du nombre de cas de leishmaniose canine en France métropolitaine de 1988 à 2011 et nombre de cas moyens par clinique	94
<u>Figure 24</u> : localisation des cas de leishmaniose canine inclus dans la base de données rétrospective 1965-2007, réalisée par le CNRL	95
<u>Figure 25</u> : carte de risque de la leishmaniose canine en France.....	97
<u>Figure 26</u> : nombre de cas de leishmaniose (autochtones ou importées) déclarés au CNRL par région au cours des années 1998-2007	99
<u>Figure 27</u> : interactions entre variables climatiques, vecteurs et parasites	103

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Les leishmania au sein de la classe des zoomastigophores	19
<u>Tableau 2</u> : sous genre et principales espèces de Phlebotominae impliqués dans la transmission des Leishmania	23
<u>Tableau 3</u> : principaux signes cliniques de la leishmaniose canine	31
<u>Tableau 4</u> : avantages et inconvénients des méthodes diagnostiques de l'infection à Leishmania infantum chez le chien.....	45
<u>Tableau 5</u> : Stades cliniques de la leishmaniose canine définis par les signes cliniques, la sérologie et les anomalies biologiques	47
<u>Tableau 6</u> : traitement spécifique de la leishmaniose canine.....	51
<u>Tableau 7</u> : recommandations dans le suivi du traitement de la leishmaniose canine, surveillance de paramètres cliniques et biologiques et leur fréquence	52
<u>Tableau 8</u> : formes cliniques observées chez les patients co-infectés du sud de l'Europe	64
<u>Tableau 9</u> : anti-leishmaniens utilisables en France et principaux effets secondaires en cas d'administration systémique	74
<u>Tableau 10</u> : référentiel proposé pour la prise en charge des principales formes de leishmanioses rencontrées en France	81
<u>Tableau 11</u> : spécialités disponibles en France pour lutter contre les Phlébotomes...	86
<u>Tableau 12</u> : propositions prophylactiques selon le statut de l'animal et le degré d'exposition à l'infection à Leishmania infantum (d'après le groupe Leishvet)	91

INTRODUCTION

La leishmaniose canine est une maladie parasitaire due à la multiplication dans les cellules phagocytaires mononuclées d'un protozoaire flagellé, *Leishmania infantum* et transmise à leur hôte par un vecteur, le phlébotome. S'agissant d'une zoonose, l'homme peut être lui aussi parasité.

Avant tout problème de santé vétérinaire, elle constitue de par son caractère zoonotique également un problème de santé publique. Endémique en France autour du pourtour méditerranéen, la leishmaniose à *L. infantum* touche dans le pays environ 40000 chiens par an mais ne se manifesterait que pour 23 cas humains.

Si chez le chien, les manifestations cliniques sont générales et intéressent tout l'organisme, nous verrons que chez l'homme la maladie se présente par un tableau clinique généralement pur avec la plupart du temps une atteinte viscérale. Il s'agit d'une maladie grave voire mortelle en l'absence de traitement chez les deux espèces.

L'arsenal thérapeutique est large et de nombreuses molécules présentent un intérêt pour soigner les formes canine et humaine. Suite à l'évolution des traitements et dans le but de faciliter et d'optimiser la prise en charge de la leishmaniose, des groupes d'expert ont établi des consensus.

La leishmaniose canine est un sujet d'importance croissante et préoccupante car jusqu'ici circonscrite aux pays chauds et au sud de la France, elle remonte aujourd'hui vers le nord. Cette dynamique serait imputable à de nombreux facteurs et notamment à la nouvelle donne climatique.

La prophylaxie semble alors être essentielle pour limiter le risque de transmission et d'extension de la maladie. Nous verrons qu'actuellement plusieurs moyens de prévention existent mais qu'aucun n'est efficace à cent pour cent.

Le pharmacien d'officine en tant qu'acteur de santé publique se doit d'informer la population sur l'histoire de cette maladie parfois mal connue. En contact direct avec les propriétaires de chiens, il apportera les conseils nécessaires sur les mesures prophylactiques à mettre en œuvre si un séjour dans une zone à risque est prévu.

PARTIE 1 : généralité sur *Leishmania infantum*

I-DEFINITION

I.1-« DES » LEISHMANIOSES

La leishmaniose due à *Leishmania infantum* appartient à un groupe de maladie : « Les leishmanioses ». Ce sont des parasitoses dues à un protozoaire flagellé appartenant au genre *Leishmania* et transmise à leur hôte par un vecteur, le phlébotome.

Il s'agit de parasites principalement zoonotiques (parfois anthroponotique) affectant de très nombreuses espèces de mammifères. Ces parasites sont à l'origine de leishmanioses différentes selon leurs critères épidémiologiques, géographiques, cliniques et pronostiques.

L'homme peut être parasité par une vingtaine d'espèces de *Leishmania* réparties en 2 sous-genres : *Leishmania* dans l'Ancien et le Nouveau monde et *Viannia* dans le Nouveau monde. Aussi, les espèces de phlébotomes vecteurs regroupent le genre *Phlébotomus* dans l'ancien monde et *Lutzomyia* dans le nouveau monde. Il existe un certain niveau de spécificité entre espèce de leishmanie et de phlébotome.

Chez l'homme, on distingue principalement 3 types de leishmanioses selon le tropisme de l'espèce leishmanienne : la leishmaniose cutanée, la leishmaniose viscérale et la leishmaniose cutanéomuqueuse. (cf annexe 1) [1] Chez le chien on ne fait pas de distinction de forme car elle intéresse tout l'organisme, la maladie est toujours systémique.

En France, les leishmanioses autochtones sont exclusivement causées par *L. infantum* dont le chien constitue le principal réservoir

I.2-IMPORTANCE

Actuellement les leishmanioses sont considérées par l'OMS comme des maladies zoonotiques négligées, au sein de la liste des maladies tropicales. Chez l'homme, toutes formes cliniques et étiologiques de leishmanioses confondues, les estimations font état de 1,3 million de nouveaux cas chaque année, avec 20000 à 30000 décès. [1].

En France, elle constitue une préoccupation vétérinaire avérée du fait d'une augmentation de la prévalence sérologique canine, d'une répartition géographique en extension, d'un diagnostic et d'une thérapeutique difficile.

II-LE PARASITE

II.1-TAXONOMIE

Les *Leishmanias* sont des protozoaires flagellés (Phylum sarcomatigophora) appartenant à l'ordre des kinétoplastidés (ADN intramitochondrial), à la famille des trypanosomatidés et au genre *Leishmania*. [3]

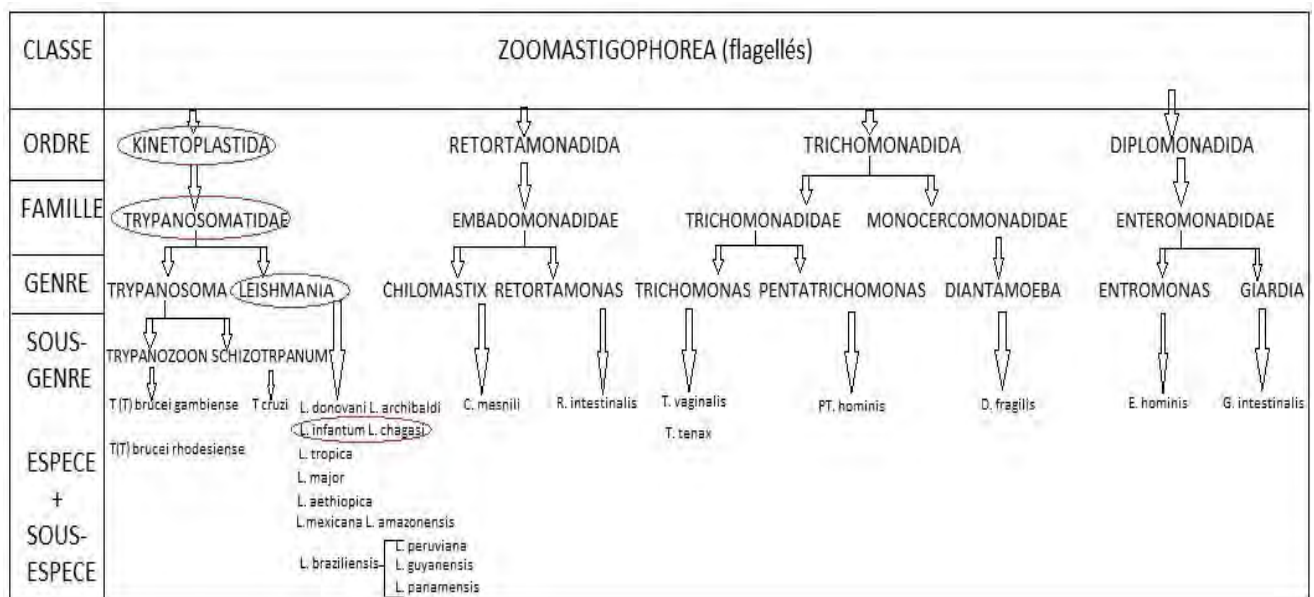


Tableau 1: Les leishmania au sein de la classe des zoomastigophores [4]

Dans le monde, il existe plus de vingt espèces de *Leishmania* qui sont morphologiquement indistingables. Pour pouvoir les identifier et les classer, on associe des critères « extrinsèques » (clinique, géographie, hôtes ...) à des critères « intrinsèques » (phénotype, génotype...). Depuis 1981, l'électrophorèse des isoenzymes, reconnue par l'OMS [5], constitue la technique de référence pour identifier les souches de *Leishmania* mais les techniques de biologies tendent à être de plus en plus utilisées. [6]

Seule l'espèce *Leishmania infantum* qui appartient au complexe d'espèces *L. donovani sensu lato* est responsable dans nos régions de la leishmaniose canine.

La technique d'analyse des isoenzymes a permis l'individualisation de 7 zymodèmes (ensemble des souches présentant le même profil enzymatique) de *L. infantum* parmi lequel le zymodème MON-1 est le plus fréquent et le plus répandu en France chez le chien et chez l'homme.

II.2-MORPHOLOGIE

Les *Leishmania* sont des parasites dimorphes se présentant à leur hôte successif sous une forme particulière :

-en culture et chez le vecteur : la forme **promastigote** extracellulaire mobile vivant dans le tube digestif de phlébotome vecteur. Son corps plus ou moins fuselé de 5 à 20 μm de long et 1 à 4 μm de large est prolongé au pôle antérieur par un flagelle pouvant atteindre jusqu'à 20 μm de long. Le kinétoplaste se situe entre le noyau et le flagelle. [3] [6]



Figure 1 : forme promastigote

-en lésion chez le sujet parasité : la forme **amastigote** intracellulaire dans les macrophages des mammifères au sein de vacuoles parasitophores. Son corps, beaucoup plus ramassé mesure 4 μm de long et 2 μm de large et est muni d'un flagelle intracytoplasmique très réduit (le rhyzoplaste). Le kinétoplaste est juxtanucléaire. [3] [6]

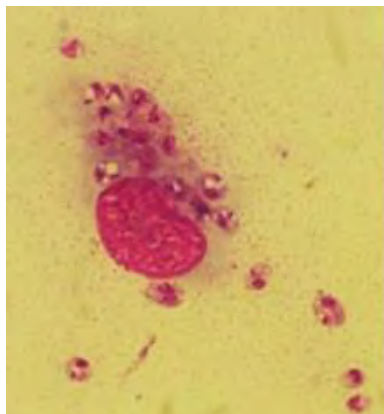


Figure 2 : forme amastigote

II.3-CYCLE ET BIOLOGIE

Le cycle évolutif débute par la pique d'un hôte infecté par phlébotome et se termine par l'inoculation de formes infectantes à un hôte réceptif par ce même phlébotome.

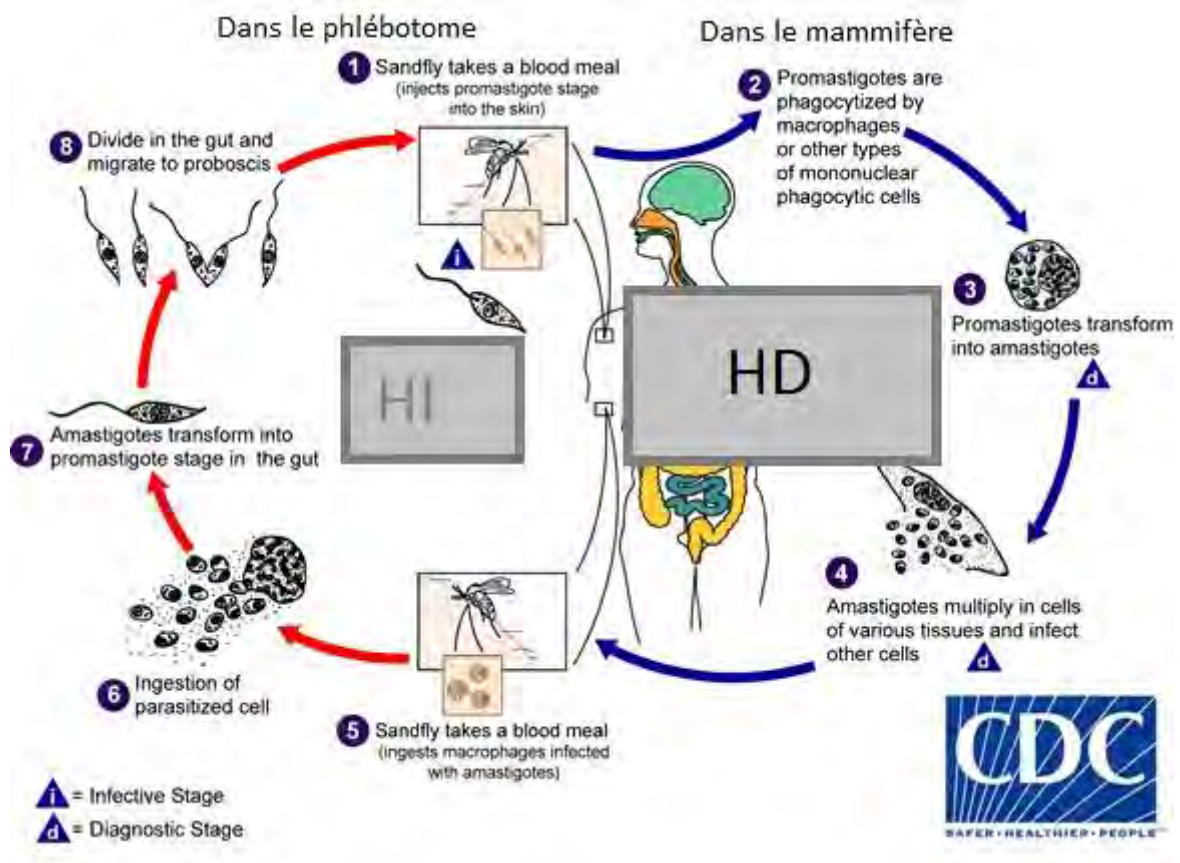


Figure 3: cycle biologique des Leishmania

II.3.1-Chez l'hôte intermédiaire (HI) : le phlébotome [7]

Chez le vecteur, les *Leishmania* vont se multiplier et évoluer dans le tube digestif. [3]

Le phlébotome est un insecte telmophage, lors de son repas sanguin il dilacère les tissus et crée un lac hémolympatique. Il ingère ainsi les leishmanies amastigotes présents dans les macrophages qui sont localisés majoritairement dans la lymphe dermique.

Les amastigotes restent dans le tube digestif du phlébotome au niveau de l'intestin moyen au sein d'une membrane péritrophique protectrice fabriquée par les cellules épithéliales. L'évolution va débiter dans cette enveloppe au niveau de l'intestin médian abdominal :

Les amastigotes vont se transformer en promastigotes procycliques (12-24h) puis en nectomonas, promastigotes allongées qui se multiplient activement (2-5J). La membrane péritrophique va se déchirer sous l'action d'enzymes chitinolytiques d'origine leishmanienne et va libérer le sang digéré. Les promastigotes vont se fixer grâce à un antigène particulier (le L.P.G.) au niveau de l'épithélium digestif près de la valve séparant l'œsophage de l'intestin thoracique, le cardia. Les promastigotes sont alors des haptomonas qui évoluent en paramastigotes et enfin en promastigotes métacycliques infectants. Dans le phlébotome, les promastigotes deviennent infectant au bout de 15 à 20 jours selon la température

II.3.2-Chez l'hôte définitif (HD) : chiens, homme...

Les *Leishmania* amastigotes vivent chez l'hôte mammifère dans les cellules du système des phagocytes mononucléés : macrophages, histocytes, monocytes et cellules de Küppfer. [3]. Elles sont exceptionnellement rencontrées dans les monocytes sanguins et sont adaptées à la vie dans les phagolysosomes, ce sont des organismes acidophiles résistants aux hydrolases lysosomales. [6]

Lors d'un nouveau repas sanguin, le phlébotome précédemment infecté va « injecter » le parasite à un mammifère. Le phlébotome infecté présente une altération de la valve (le cardia) séparant l'œsophage de l'intestin ce qui permet, lors du repas une absorption et un reflux possible et l'inoculation des formes infectantes.

Les promastigotes vont adhérer via des antigènes particuliers aux macrophages qui vont les phagocyter. Une fois internalisée, la leishmanie se transforme en amastigote. Les amastigotes vont alors se multiplier dans les cellules et provoquer leur éclatement. Les formes libérées vont aller parasiter d'autres macrophages

Chez le chien, *L. infantum* se disperse dans tout l'organisme, peau, rate, tube digestif, appareil respiratoire, ganglions.... Cette large diffusion est à l'origine du caractère polymorphe de la maladie. Chez l'homme, *L. infantum* a un tropisme majoritairement viscérotrope.

La multiplication des *Leishmania* se fait par scissiparité aussi bien pour les formes promastigotes que pour les formes amastigotes. La reproduction sexuée n'est pas connue mais elle reste fortement suspectée. [3]

III-LE VECTEUR

III.1-TAXONOMIE [6] [3] [8] [9] [10]

Les Phlébotomes, vecteurs de la leishmaniose sont des diptères hématophages de la famille des Psychodidae et de la sous famille des Phlebotaminae. On considère actuellement environ 700 espèces décrites. Seules 10 % d'entre elles sont vectrices de maladies.

Certains phlébotomes transmettent aussi d'autres agents pathogènes comme les arbovirus responsables des fièvres à phlébotome et bartonella bacilliformis donnant la verruga peruvienne et la fièvre d'oroya.

Il existe une spécificité zoologique assez étroite entre le vecteur et le parasite. Ainsi les leishmanies de l'ancien monde sont transmises par le genre *Phlebotomus* et celles du nouveau monde par le genre *Lutzomyia*.

Genres	Sous-genres	Espèces incriminées	Espèces de Leishmania transmises
Ancien Monde <i>Phlebotomus</i>	<i>Phlebotomus</i>	<i>papatasi, duboscqi</i>	<i>major</i>
	<i>Paraphlebotomus</i>	<i>sergenti</i> <i>alexandri</i> <i>alexandri</i>	<i>tropica</i> <i>donovani</i> (<i>major</i>)
	<i>Synphlebotomus</i>	<i>martini</i> <i>ansarii</i>	<i>donovani</i> (<i>major</i>)
	<i>Larrousius</i>	<i>perniciosus, anasi, pertiliwei,</i> <i>neglectus, langeroni</i> <i>longipes, pedifer</i>	<i>infantum</i> <i>aethiopica</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>diabolica</i>	<i>chagasi</i> <i>mexicana</i> (souche texane)
	<i>Nyssomyia</i>	<i>olmeca olmeca</i> <i>flaviscutellata</i> <i>olmeca bicolor</i> <i>intermedia</i> <i>umbratilis, anduzei, whitmani</i> <i>trapidoi</i>	<i>mexicana</i> <i>amazonensis</i> <i>venezuelensis</i> <i>braziliensis</i> <i>guyanensis</i> <i>panamensis</i>
	<i>Psychodopygus</i>	<i>wellcomei</i> <i>panamensis</i>	<i>braziliensis</i> (<i>panamensis</i>)
	<i>Helcocyrtomyia</i>	<i>peruensis</i>	<i>peruviana</i>
	<i>Pintomyia</i>	<i>pessoai</i>	(<i>braziliensis</i>)

Tableau 2: sous genre et principales espèces de Phlebotominae impliqués dans la transmission des Leishmania

III.2-MORPHOLOGIE ET BIOLOGIE

III.2.1-Morphologie



Figure 4: Phlébotomus perniciosus

Les phlébotomes sont de petits insectes de 2-4 mm de long, de couleur jaunâtre/brun avec des yeux très noirs. Leur thorax est bossu et très velu. Ils ont de longues pattes et des ailes velues lancéolées dressées en V au-dessus du corps au repos. [3] [8]

III.2.2-Biologie

Habitat [3]

Les phlébotomes ont une vaste répartition géographique. En France ils sont présents jusqu'à la Vallée de la Loire et peuvent remonter plus ou nord selon la température. Au niveau des zones d'endémie de leishmaniose leur répartition est hétérogène et leur densité est variable. Plusieurs facteurs déterminent cette répartition : le vent (préférence pour les zones abritées), la température et l'humidité qui conditionnent la survie et la reproduction (variation faible), et la végétation (étage de la chênaie mixte riche en phlébotomes).

Activité [9] [6]

Pour leur repas, les phlébotomes recherchent du fructose qu'ils trouvent dans les sucres floraux et les fruits. En plus, la femelle a besoin de sang pour avoir les protéines nécessaires au développement de ses œufs. Seule la femelle est hémaphage type telmophage (mélange de sang et de lymphe). La salive du phlébotome présente des

composants anticoagulants pour éviter l'hémostase. Le repas dure quelques minutes et est facilement interrompu du fait de la douleur ressentie lors de la pique (il pique plusieurs fois un même individu). Durant la journée ils se cachent dans des endroits retirés, sombres et humides. Ce n'est qu'à la tombée du jour si la température est assez élevée (19-20°C) et qu'il n'y a pas trop de vent qu'ils commencent à s'agiter pour trouver le repas sanguin. Ils peuvent parcourir jusqu'à 1 km autour de leur gîte. Ils ont un vol heurté interrompu de brèves périodes de repos.

Reproduction [9]

Après s'être gorgée de sang, la femelle phlébotome pond ses œufs au niveau des gîtes de repos, dans un substrat de plante en décomposition ou autre déchet assez humide. L'œuf va ensuite subir une métamorphose qui s'effectue en 4 phases :

œufs → larves (4stades avec mues) → nymphes → imagos

La survie et la durée de développement des œufs vont dépendre de la température et de l'humidité environnante. La vie de l'imago est de quelques mois et varie selon les conditions de vie. Lors des conditions défavorables et l'hiver arrivant, les larves entrent en diapause et s'enfoncent dans le sol. Dans des zones favorables plus chaudes, l'activité peut être permanente toute l'année.

III.3-EN FRANCE [11] [8]

En France les vecteurs sont les phlébotomes du sous-genre *Laroussius*. On distingue 2 types :

-*Phlébotomus perniciosus* : à large répartition géographique, retrouvé en Provence, en côte d'azur (et corse) et plus globalement tout autour du pourtour méditerranéen à une altitude maximale de 600 mètres. Sa répartition géographique s'étend au-delà des zones au climat méditerranéen puisqu'il a été retrouvé jusqu'à la latitude de Paris. C'est une espèce qui recherche un biotope sec : maquis dégradés, garrigues, pinèdes. Il vit plus dans l'arrière-pays que sur le rivage et peut-être retrouvé au niveau de zones rurales et semi-urbaines. Son tropisme pour l'homme est supérieur à *Phlébotomus ariasi*. Il est endophile surtout pour les repas et pénètre facilement dans les maisons. Son activité est bimodale avec un pic printanier (avril-mai) et un pic en fin d'été (août-septembre).

-*Phlébotomus ariasi* : à répartition géographique plus restreinte, retrouvé en Languedoc et dans les Cévennes. Il vit dans l'arrière-pays au niveau des collines et occupe principalement l'étage des chênaies mixte à 300-600 mètres d'altitude mais peut se retrouver à 1200m. Son hôte électif est le chien mais il peut éventuellement piquer l'homme. C'est une espèce exophile pendant la journée mais endophile quand la température ambiante diminue. Son activité s'étend d'avril à septembre et elle est maximum durant l'été (juillet-Août).

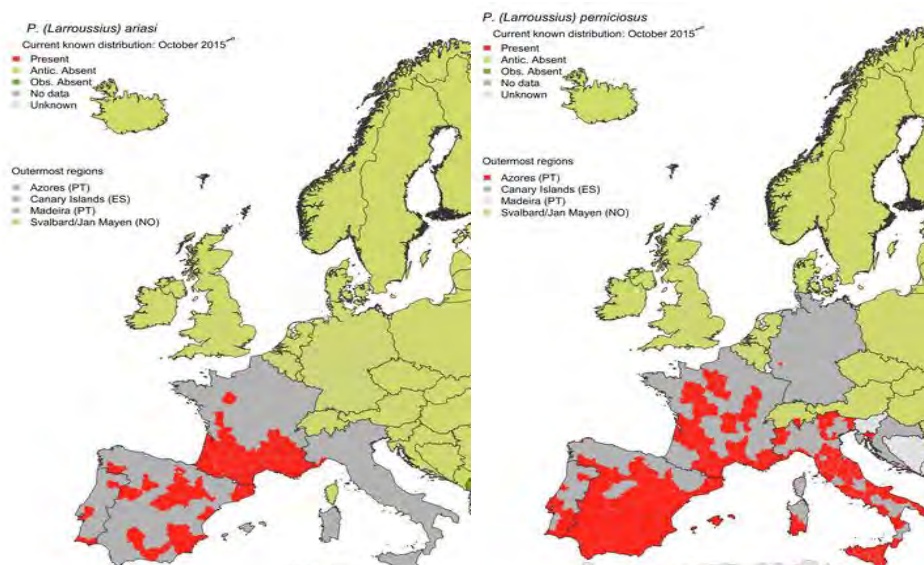


Figure 5:
répartition géographique de *P. ariasi* et *P. perniciosus* en France métropolitaine

IV-EPIDEMIOLOGIE

IV.1-LES ESPECES TOUCHEES

Leishmania infantum est un parasite qui affecte préférentiellement les canidés. Ainsi le chien, *Canis familiaris* constitue le principal réservoir. Le renard, *Vulpes vulpes* a été trouvé porteur de ce parasite dans le Sud de la France, en Italie, et au Portugal mais on ne connaît pas bien sa place dans le cycle naturel du parasite. [5]

La leishmaniose du chat a été décrite chez des animaux vivant en zone de forte endémie, dans le sud de la France mais elle reste rare et paraît peu importante sur le plan épidémiologique. [3] Aussi, certains rongeurs (rats, souris) peuvent constituer des réservoirs de parasites et contribuer à l'entretien des *Leishmania*. Pour exemple, le hamster est l'espèce de choix pour entretenir le parasite en laboratoire. [3] Etant une zoonose, *Leishmania infantum* peut atteindre l'homme. Celui-ci constitue un cul-de-sac évolutif : dans la mesure où le parasite ne se rencontre quasiment pas dans la peau il ne constitue pas une source de parasite, c'est une hémizoonose. [3]

IV.2-LA TRANSMISSION

Même si la transmission de *Leishmania* se fait quasi exclusivement par les phlébotomes, d'autres modes de transmission ont été décrits mais leur rôle dans l'histoire de la maladie et dans son épidémiologie ne reste pas clair. La contamination de chien sain via la transfusion de sang parasité, la transmission verticale et vénérienne ont été démontrées. [12] [13] [14] La transmission par contact direct chien-chien via plaies ou morsure est suspectée mais non prouvée. [5]

On retrouve aussi dans la littérature de nombreuses spéculations concernant l'implication d'autres vecteurs arthropodes hématophages (tiques, puces, brulots) dans la transmission de la leishmaniose canine [15] [16] [17]. Le cycle des leishmanies dans son vecteur officiel comprend des réactions très complexes et souvent spécifiques. [18] Les barrières sont donc nombreuses pour que la leishmanie reste viable, se divise et devienne pathogène. Le seul vecteur validé actuellement reste donc le phlébotome.

IV.3-REPARTITION GEOGRAPHIQUE

IV.3.1-Dans le monde

La leishmaniose canine et humaine à *L. infantum* est quasi-cosmopolite, elle est présente en Afrique occidentale sub-saharienne, en Asie centrale et en Chine, au niveau du proche et moyen Orient et tout autour du bassin méditerranéen. Elle a été aussi importée en Amérique du sud et centrale par les colons européens où le parasite y est décrit sous le nom synonyme de *Leishmania chagasi*. [19]

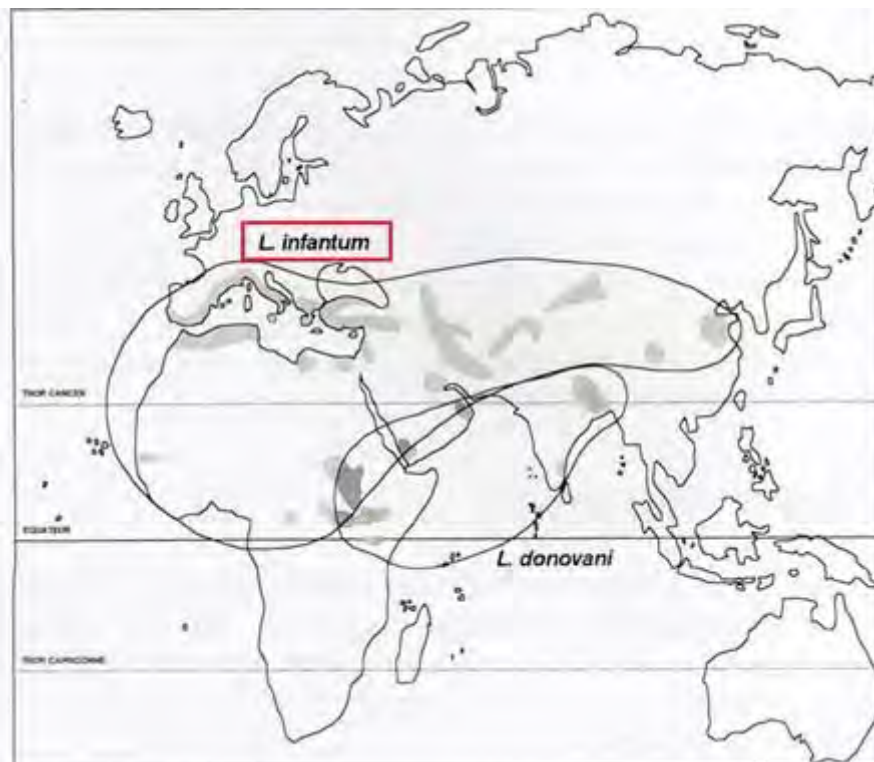


Figure 6: distribution dans l'ancien monde de la leishmaniose viscérale (zones hachurées)

Les limites se superposent aux aires d'extension des taxons *Leishmania donovani* et *L. infantum*, qui se superposent en partie [6]

Nb : *Leishmania donovani* est une autre espèce, responsable aussi de la leishmaniose viscérale humaine. Il s'agit d'une anthroponose dont l'homme est le seul réservoir. Elle n'est pas observée en France

IV.3.2-En france

La leishmaniose canine en France repose sur l'existence de deux foyers :

-le foyer à l'ouest du Rhône : Cévennes et Languedoc communiquant avec l'Espagne

-le foyer Provençal à l'est du Rhône : Provence et Côte d'azur communiquant avec l'Italie et qui s'étend au nord jusqu'à la vallée du Rhône.

On observe une extension et une fusion de ces 2 foyers en un triangle Andorre Nice Lyon. La Corse est aussi un foyer connu. Il existe aussi des foyers ectopiques comme en Indre et Loire, dans le Lot-et-Garonne et autour de Limoges dont l'origine pas claire. [3]



Figure 7: carte de répartition des cas autochtones de leishmaniose canine en France d'après Bourdeau et al.

Cette carte a été établie à partir des réponses fournies par 1345 cliniques et cabinets vétérinaires. Il est possible de confirmer une zone à forte prévalence clinique (>50 cas diagnostiqués/an) regroupant les départements côtiers depuis Perpignan jusqu'à Nice et incluant la Corse, puis une prévalence décroissante en direction du Sud-Ouest et de Lyon (de 20 à 50 cas et de 5 à 20 cas). Le département du Rhône a été ajouté aux données de Bourdeau, et al. Du fait de l'observation de cas sur le campus vétérinaire [1]

Des enquêtes menées auprès des vétérinaires révèlent que le nombre de nouveaux cas annuels de leishmaniose canine pouvait atteindre 40 000. [5]

L'enzootie canine est fréquente en France alors que l'endémicité humaine y est relativement faible.

La leishmaniose humaine autochtone en France présente une répartition géographique superposable à celle de la leishmaniose canine ; ce qui semble logique étant donné que les espèces vectrices sont communes et que le réservoir du parasite est représenté essentiellement par le chien. [1]



Figure 8: carte de répartition des cas humains de leishmaniose

Cette carte a été dressée à partir des 219 cas autochtones rapportés à un département et enregistrés au Centre national de référence des leishmanioses (à Montpellier) de 1999 à 2011 d'après Dedet, et al [1]

Les leishmanioses ne sont pas des maladies à déclaration obligatoire mais depuis 1999 le CNRL recense à la fois les cas autochtones dus à *Leishmania infantum* et les cas importés (dus principalement à *leishmania major* provenant du Maghreb et à *leishmania guyanensis* provenant de Guyane). On dénombre environ 23 nouveaux cas humains par an dus à *L. infantum* toutes formes confondues (majoritairement la forme viscérale). [20]

PARTIE 2 : chez le chien

I-CLINIQUE

I.1-SYMPTÔMES

Le temps d'incubation est long et très variable et l'on considère qu'un chien sur dix arriverait à éliminer le parasite. Les symptômes commencent à apparaître entre 3 mois et 1 an après inoculation du parasite [21]. Le vétérinaire ne doit donc pas écarter une suspicion de leishmaniose devant tout signe évocateur pour tout chien ayant séjourné dans une zone d'endémie, même brièvement il y a longtemps.

Leishmania infantum a chez le chien un tropisme dermatrope et viscérotrope. Intéressant tous les tissus c'est une maladie protéiforme dont les symptômes peuvent être plus ou moins marqués et l'évolution plus ou moins rapide. Le tableau ci-dessous résume les diverses manifestations cliniques de la leishmaniose canine.

LOCALISATION	SYMPTÔMES
Troubles généraux	-Modification du caractère : abattement , perte appétit - Maigrissement : allure de « vieux chien » -Anémie : fatigue -Hyperthermie : transitoire, inconstante et modérée
Peau, muqueuses et phanères	-Dépilation : alopecie diffuse -Onychogryphose : « Ongles de fakir » -Trouble de la kératogénèse : squamosis important (« furfur amiantacé »), hyperkératose épiderme, coussinets, truffe -Ulcères cutanés et muqueux : épistaxis -Nodules sous-cutanés
S.P.M (système des phagocytes mononucléés)	-Polyadénomégalie : indolore -Splénomégalie : modéré, inconstante et tardive
Œil	-Conjonctivite -Kératite -Kérato-uvéite -Uvéite
Appareil urinaire	-Polyuro-polydipsie -insuffisance rénale (glomérulonéphrite)
Appareil digestif	-Entérite diarrhéique +/- sanglante (ulcères) -Colite chronique
Os et muscles	-Polyarthrite -Ostéolyse -Synovite et œdème des articulations

Tableau 3: principaux signes cliniques de la leishmaniose canine [3]



Dépilation et cachexie chez un chien en phase terminale



Ulcère de la truffe



Onychogriphose

Figure 9: photographie illustrant certains symptômes de la leishmaniose canine [6]

I.2-PREVALENCE DE L'INFECTION ET MALADIE

Il est difficile d'apprécier la prévalence de la leishmaniose. En France, la prévalence de la leishmaniose canine est évaluée soit directement à travers des enquêtes de dépistage séro-épidémiologique menées dans les foyers d'enzootie, soit de manière indirecte par utilisation de questionnaires chez les vétérinaires, ou par le biais de thèses vétérinaires. [20] Ces études mettent en évidence que les chiens ne sont pas égaux face au développement de la maladie. En effet tous les chiens infectés ne présentent pas forcément de symptômes et on note beaucoup de formes sub-

cliniques ou pauci symptomatiques. La prévalence de l'infection dans les zones d'endémie est beaucoup plus élevée que le nombre de chien cliniquement malades.

Pour exemple la pyramide ci-dessous illustre la répartition des différents cas rencontrés dans une population où la leishmaniose est considérée comme endémique. Seule la partie supérieure de la pyramide représente la proportion de chiens infectés présentant des signes cliniques. Les 2 parties inférieures représentent des chiens « cliniquement sains » en apparence mais hébergeant le parasite. La dernière partie est la population indemne de *Leishmania*. [22]

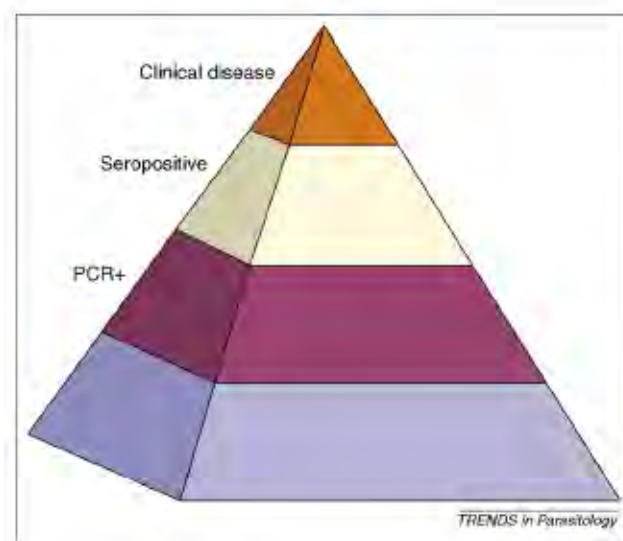


Figure 10: distribution de la leishmaniose canine dans les régions endémiques

Orange : petite proportion de chiens montrant des signes cliniques de la maladie avec PCR positive et séropositif / Beige : population de chiens séropositif et PCR positive sans signes cliniques / Violet : population de chien asymptomatique, avec PCR positive mais seronégatif / Bleu : chien séronégatifs non porteurs du parasite [22]

Ainsi, un certain pourcentage de chiens infectés porteurs asymptomatiques a des *Leishmania* dans la peau et le sang et sont infestant pour le phlébotome. Ils sont une source potentielle de parasites pour le phlébotome vecteur et représentent un enjeu pour la dissémination de la leishmaniose. [1]

II-SUCEPTIBILITE OU RESISTANCE

II.1-REPONSE IMMUNITAIRE

Les *Leishmania* peuvent infecter différents types de cellules : les cellules du système phagocytaire mononuclée (macrophages, cellules de Kupffer), les cellules dendritiques, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les hépatocytes, les neutrophiles et éosinophiles et même les cellules néoplasiques. De ce fait le parasite envahit presque tous les tissus et organes du corps, y compris le système nerveux. Même si l'invasion des cellules non phagocytaires contribue à la survie du parasite, elle apparaît comme rare. Ainsi, les phagocytes mononuclés, spécialement les macrophages sont considérés comme les cellules cibles des *Leishmania*. [23]

II.1.1-Réponse immunitaire idéale

Après infection par *Leishmania*, le chien va mettre en place un mécanisme de défense pour tenter d'éliminer le parasite. Deux types d'immunités vont entrer en jeux :

-L'Immunité immédiate ou innée qui est non spécifique et permet l'élimination d'un élément étranger sans qu'il soit clairement identifié. Les acteurs de cette immunité sont les macrophages qui phagocytent le pathogène, les mastocytes qui libèrent l'histamine favorisant la vasodilatation et l'afflux d'autres cellules, les granulocytes et les cellules dendritiques phagocytant le pathogène.

-L'Immunité acquise ou adaptative qui est spécifique pour un pathogène donné, (ici *Leishmania*) et intervient plus tard dans le mécanisme immunitaire. Ce sont les lymphocytes qui interviennent dans cette réponse: les lymphocytes B permettant une réponse humorale (pour les pathogènes extracellulaires) et les lymphocytes T responsable d'une réponse cellulaire (pour les pathogènes intracellulaires).

Une fois inoculée, la forme promastigote va se fixer au macrophage grâce à une liaison antigène parasitaire (gp63 ou LPG) et récepteur de la fraction 1 du complément (CR3). La *Leishmania* va être phagocytée et va se transformer en forme amastigote. Ce processus permet la stimulation du système immunitaire qui va tenter d'éliminer le parasite :

Le macrophage joue le rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPA) aux lymphocytes, notamment les lymphocytes T auxiliaire ou Lymphocytes T helper (LTh).

Les cellules de Langerhans présentent dans l'épiderme sont aussi des CPA. Elles vont migrer dans l'épiderme où elles phagocytent les antigènes leishmaniens et les expriment à leur surface. Ces CPA vont migrer au niveau du ganglion lymphatique drainant le site de l'infection et présenter les antigènes aux lymphocytes.

La réponse immunitaire spécifique est alors initiée. Les différents acteurs de cette réponse vont subir 4 phases afin d'être actifs et efficaces : sélection, activation, prolifération et différenciation. Le schéma ci-dessous résume les mécanismes mis en place lors de cette réponse immunitaire.

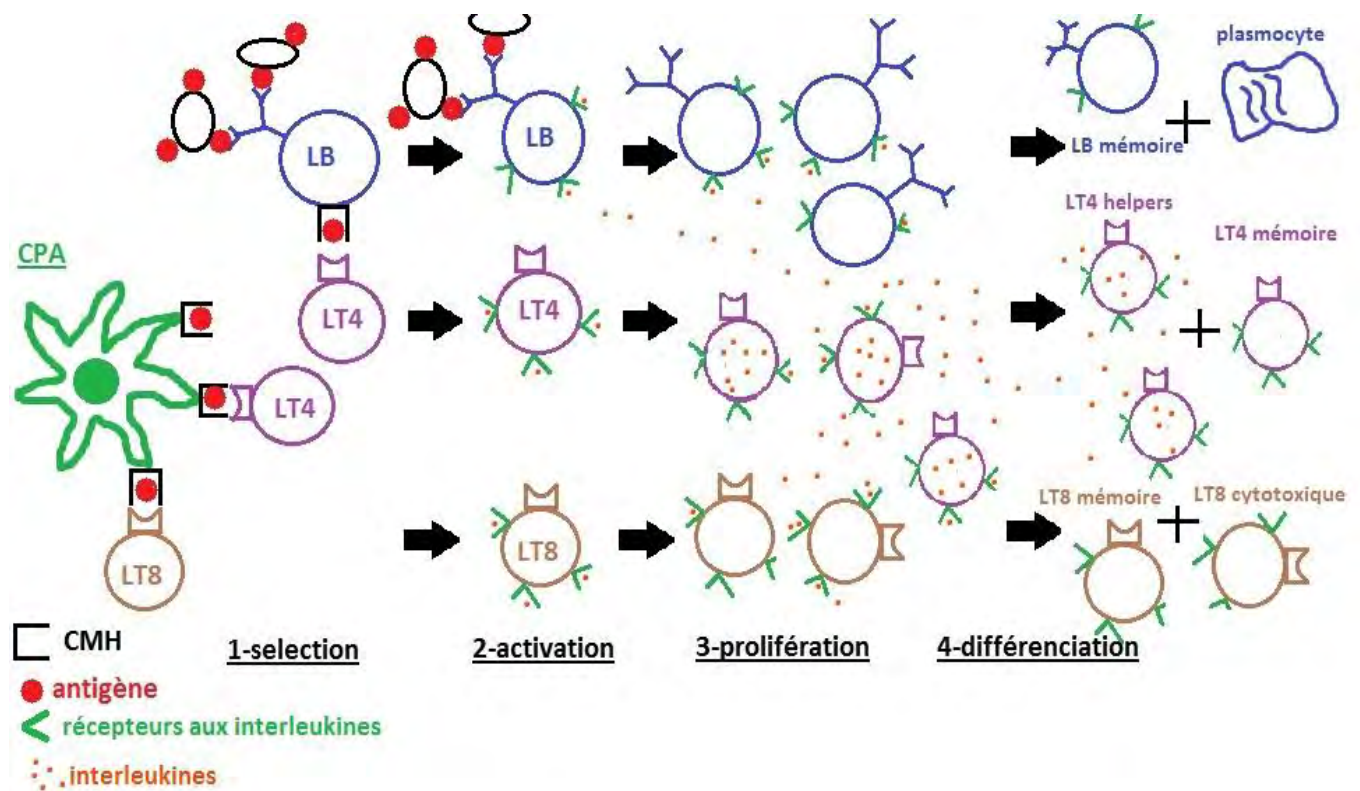


Figure 11: schéma général et simplifié de la réponse immunitaire innée: humorale ou cellulaire

1-Sélection : seuls les lymphocytes B(LB) présentant à leur surface des anticorps membranaires correspondant à l'antigène(Ag) de l'élément étranger vont être sélectionnés. Les lymphocytes T4(LT4) peuvent être sélectionnés de 2 manières : soit à partir du LB qui, après avoir fixé l'Ag sur son anticorps membranaire va phagocyter cet élément étranger et l'exprimer à sa surface grâce au récepteur du CMH, soit par la cellule présentatrice d'antigène(CPA) qui présente l'Ag via le CMH. Les lymphocytes T8(LT8) vont être sélectionnés par liaison spécifique entre récepteur du LT8 et Ag-CMH de la CPA.

2-Activation : Ensuite, les LB, les LT4 et les LT8 sélectionnés développent des récepteurs à interleukines (messagers chimiques), ils s'activent en vue d'une future multiplication.

3-Prolifération: Les LT4 vont coordonner la suite du processus, ce sont des LT helpers= LT auxiliaires. Ils fabriquent dans leur cytoplasme des messagers chimiques : les interleukines (IL) qu'ils libèrent dans le milieu extérieur. Ces IL se fixent d'abord sur leur propre producteur, les LT4 et favorisent leur multiplication. Les IL se fixent ensuite sur les LB et les LT8 pour qu'ils prolifèrent.

4-Différenciation : Quand le nombre de chaque type cellulaire est assez conséquent ils se différencient. Les LT4 se différencient en LT4 actif (LThelpers) et LT4 mémoires. Les LB deviennent des LB mémoires et des plasmocytes sécréteurs d'anticorps circulant pouvant se lier aux Ag étrangers et sont à l'origine de complexes immuns phagocytés par les macrophages. Les LT8 se différencient en LT8 mémoire et LTcytotoxiques qui se fixent via leur récepteur sur les cellules contaminées exprimant à leur surface un Ag associé au CMH. Ces LTcytotoxiques vont induire la mort cellulaire.

Cette situation idéale aboutirait à la destruction du parasite : la forme promastigote extracellulaire est détruite par l'immunité à médiation humorale et la forme amastigote intramacrophagique est lysée via les enzymes lysosomales lors de l'activation du macrophage. [3]

II.1.2-Dualité de cette réponse immunitaire

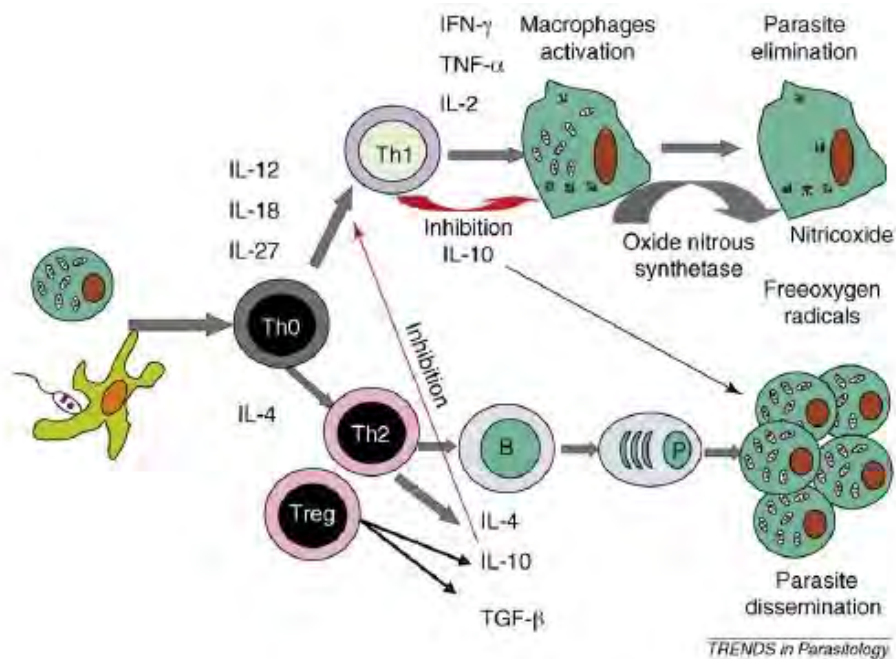


Figure 12: complexité de l'interaction entre les réponses immunitaires Th1 et Th2 dans la leishmaniose canine [22]

La population de LTh actifs peut se différencier en 2 sous-types principaux selon le type de cytokines qu'ils produisent : les LTh1 et les LTh2.

Lorsqu'un chien est infecté, c'est une réponse mixte entre Th1/Th2 qui est mise en place. Une réponse penchant majoritairement vers Th2 est associée à une susceptibilité à la leishmaniose et le développement de signes cliniques alors qu'une forte réponse Th1 confère une résistance à la maladie et permet l'élimination du parasite.

Les cytokines IFN-γ, TNF-α et IL-2 produites par les LTh1 induisent l'activation du macrophage et la synthèse par ceux-ci de radicaux oxygénés toxiques pour la leishmanie.

Les cytokines IL-4, IL-10 et TGF-β sont impliquées dans la dissémination du parasite dans l'organisme et l'augmentation de l'activité des lymphocytes B et des plasmocytes. De ce fait, il y a une hyperglobulinémie relative à la réponse Th2 et à l'origine de phénomènes pathologiques particuliers (syndrome d'hyperviscosité, formations de complexe immuns circulant ou CIC causant une insuffisance rénale)

La réponse Th1 est régulée par la cytokine IL-10 produite par les lymphocytes T régulateurs. L'IL-10 est aussi produite par des cellules de la lignée Th1 et limiterait la réaction immunitaire pathologique due à une infection mais empêche la stérilisation parasitaire en permettant au parasite de persister à un taux faible. [22]

Aux extrémités du large spectre clinique de la leishmaniose canine on peut corréler :

- chez le chien asymptomatique une polarisation de la réponse immunitaire en faveur d'une réponse cellulaire protectrice Th1.

- chez le chien très gravement malade une réponse humorale non protectrice Th2 exagérément marquée au détriment d'une réponse cellulaire protectrice.

Entre ces deux extrêmes il existe une multitude de manifestations cliniques et cet équilibre entre les réponses Th1 et Th2 n'est pas immuable et est très fragile et un chien infecté peut devenir cliniquement malade. [22]

II.2-FOND GENETIQUE DE L'HÔTE

Plusieurs études ont montrées que le fond génétique de l'hôte joue un rôle important dans la susceptibilité ou la résistance à la leishmaniose.

- Certaines races de chien, comme les Ibiza Hound des îles baléares développent une forte réponse immunitaire cellulaire à la leishmaniose et présentent rarement des signes cliniques. Au contraire d'autres races de chiens comme le boxer seraient plus enclins au développement de la maladie.

- Une étude concernant la variabilité du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMHII) appelé DLA (Dog Leucocyte Antigen) chez le chien démontre une forte corrélation entre la présence de l'allèle DLA-DRB1*01502 et la susceptibilité à développer la leishmaniose.

- Dans d'autres études, certains haplotypes du gène canin Slc11a1 ont été associés à une susceptibilité à la leishmaniose.

Néanmoins, des facteurs autres que d'ordre génétique influenceraient la sensibilité à la leishmaniose: le statut nutritionnel, les co-infections éventuelles, la virulence du parasite et une éventuelle exposition passée au parasite. [22]

III-DIAGNOSTIC

III.1-DIAGNOSTIC CLINIQUE ET DIFFERENTIEL

III.1.1-Diagnostic clinique

Le vétérinaire va établir un diagnostic clinique à partir symptômes et de faits épidémiologiques. La leishmaniose étant une maladie généralisée chez le chien, elle peut revêtir tous les types de symptômes énoncés dans le paragraphe précédent. Il peut s'agir d'une combinaison de ces symptômes ou d'un seul. En général le chien leishmanien vient souvent pour lésions cutanées non prurigineuses avec amaigrissement, abattement et polyadénomégalie. [3] Aussi, l'histoire du chien, son origine et son mode de vie vont être important pour savoir si le chien a séjourné dans un foyer leishmanien et pour appuyer la suspicion de leishmaniose.

III.1.2-Diagnostic différentiel

Les manifestations cliniques de la leishmaniose canine étant très diverses et non spécifiques, il est essentiel de recourir à un diagnostic différentiel.

La leishmaniose revêt certains symptômes de dermatoses comme la gale sarcoptique, la démodécie, la teigne, la pyodermite et notamment les dermatoses auto-immunes cliniquement proche de la leishmaniose. Le diagnostic est d'autant plus délicat que ces affections sont parfois associées à la leishmaniose.

Aussi, les symptômes de la leishmaniose canine peuvent être semblables à ceux de maladies générales : évolutions cancéreuses, pyodermes, ehrlichiose (abattement et épistaxis), lupus érythémateux disséminé (tableau global proche de la leishmaniose). [19]

III.2-DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

III.1.1-Hématologie et biochimie

Les examens hématologiques et biochimiques associés à la clinique et au contexte épidémiologique permettent quelquefois de faire un diagnostic différentiel mais restent des examens non spécifiques qui ne constituent pas le diagnostic de certitude.

-La NFS (Numération Formule Sanguine)

L'infection parasitaire va entraîner des anomalies de l'hémogramme avec anémie plus ou moins régénérative normochrome et normocytaire, leucocytose en début de maladie et leucopénie plus tardive conséquence d'une lymphopénie et souvent monocytose et thrombocytopénie. [3] [24]

-Electrophorèse des protéines

L'hyperprotéïnémie (>70g/l) est une caractéristique de la leishmaniose et constitue un reflet de la réponse humorale non spécifique. L'électrophorèse des protéines permet d'imputer cette élévation à celle des globulines. On observe sur le tracé électrophorétique un bloc de β - γ globulines en « pain de sucre ».

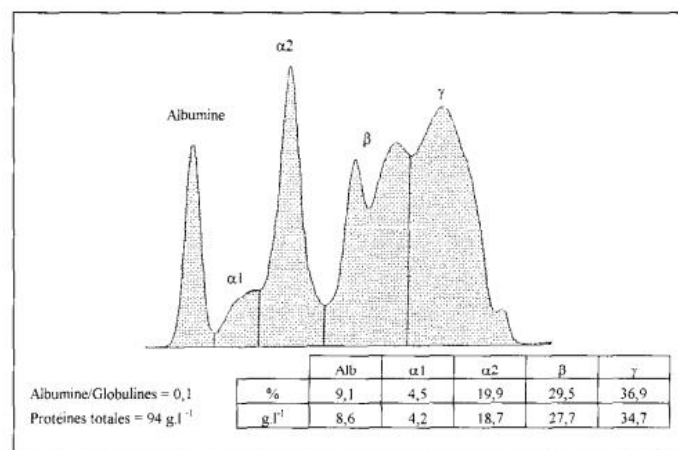


Figure 13: électrophorèse des protéines sériques d'un chien leishmanien [24]

On note aussi que le rapport albumine/globuline augmente au fur et à mesure de l'avancée de la pathologie et diminue quand un traitement est mis en place. Il peut servir pour le contrôle du traitement même s'il n'est pas très spécifique. [24]

-Formoleucogélification

Cette méthode traduit une hyperprotéinémie, elle se réalise par ajout d'une goutte de formol dans 1 ml de sérum qui se gélifie et devient opalescent. Elle n'est pas spécifique et se révèle positive lors de tout processus aboutissant à une hyperprotéinémie (cachexie, cancer, ankylostomose...). [3]

III.2.2-Méthodes directes

La mise en évidence directe du parasite peut se faire par plusieurs méthodes à partir de prélèvements obtenus par biopsie cutanée, ponction du nœud lymphatique, ponction de la moelle osseuse, raclage conjonctival ou biopsie de la rate ou foie (beaucoup plus rare). Ce sont les seules techniques permettant d'obtenir un diagnostic de certitude. [24] [3]

-Le microscope

Les *Leishmania* peuvent être mises en évidence au microscope après coloration au MGG (May-Grünwald-Giemsa), à partir d'un étalement possible des divers prélèvements. Cette technique est relativement simple d'exécution mais sa lecture est parfois longue et l'absence de leishmanies ne permet pas d'exclure une leishmaniose. [3]

-Immunohistochimie

Quand les lames observées à partir d'une analyse histologique classique sont suspectes on peut les traiter de nouveau en les marquant et en les colorant à la peroxydase pour mettre en évidence le parasite. [3]

-culture

Le parasite peut être mis en évidence par culture en milieu N.N.N. (Novy-Mac Neal-Nicoll) mais c'est une méthode qui nécessite un long délai. Elle peut être intéressante en complément d'une autre technique et elle est aussi utilisée pour l'entretien et le typage des souches de parasites. Elle n'est réalisée qu'en laboratoire. [3]

-La PCR

La PCR permet de détecter la présence du parasite dans les échantillons par amplification d'une de ses séquences d'ADN connue. La PCR est de sensibilité différente selon les tissus et se fait le plus souvent sur des prélèvements de moelle osseuse, de ganglion, de peau et plus rarement sur du sang. [25] Elle est utile pour détecter des leishmanioses pour lesquelles la sérologie est négative (portage asymptomatique, infection récente...) mais sa grande sensibilité pose problème dans le sens où il est difficile d'interpréter un résultat quand toute une population se révèle positive. La PCR quantitative permet de déterminer la charge parasitaire avec notion de seuil et donc de différencier le portage asymptomatique de la maladie et permet aussi d'apprécier l'efficacité du traitement et les risques de rechute.

III.2.3-Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes permettent de mettre en évidence la réaction immunitaire de l'organisme face à l'intrusion parasitaire. Plusieurs techniques utilisant essentiellement le sérum de l'animal sont utilisées pour rechercher les anticorps anti leishmanie.

-L'IFI

L'immunofluorescence indirecte (IFI) permet de détecter les anticorps anti leishmanies présents dans le sérum de l'animal. Il s'agit de la méthode de référence en matière de leishmaniose. L'IFI utilise des antigènes issus de promastigotes fixées sur une lame où sont déposées différentes dilution de sérum. Le complexe antigène-anticorps est révélé grâce à la fixation sur les antiglobulines d'un fluochrome. La lecture des lames au microscope est fastidieuse et nécessite un personnel bien formé pour être reproductible.

Les antigènes utilisés peuvent être des formes promastigotes de culture ou des lames vendues toutes prêtes et commercialisées (Leishmania-spot IF® par le laboratoire BioMérieux). Il y a un risque de réaction croisée avec les infections à trypanosomes. Dans les régions où il n'y a pas de maladie de Chagas, cette méthode a une sensibilité de 96% et une spécificité de 98%. [26] [24]

-L'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Dans cette méthode immunoenzymatique, le fluochrome de l'IFI est remplacé par une enzyme pouvant agir sur un substrat que l'on rajoute en cours de réaction pour produire une réaction colorée dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'anticorps. Le taux d'anticorps peut être apprécié visuellement où peut être quantifié au spectrophotomètre de masse.

Sa sensibilité et sa spécificité varient en fonction de l'antigène utilisé mais les chiffres sont en général proches de ceux de l'IFI. Par rapport à l'IFI elle présente certains avantages : utilisation plus facile, possibilité de visualisation à l'œil nu, possibilité d'utiliser qu'une seule dilution de sérum. Contrairement à l'IFI elle peut être automatisable et est donc utilisée dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques. Il existe une version, FAST-ELISA qui est adaptable au terrain.

-L'agglutination

L'hémagglutination indirecte est basée sur l'utilisation d'érythrocytes sensibilisés par un antigène leishmanien soluble. La positivité du test est marquée par la formation d'un anneau après contact avec les IgG ou IgM spécifiques alors qu'une sédimentation des globules rouges signe une réaction négative. Cette méthode est délaissée car elle manque de sensibilité et de spécificité. [24]

Le DAT (Direct Agglutination Test) est une technique ancienne, peu coûteuse qui est basée sur l'agglutination d'antigènes issus de promastigotes avec des AC sériques. Elle nécessite un antigène particulaire pouvant prendre deux formes différentes visuellement selon qu'il est en suspension ou agglutiné. Sa sensibilité est comparable à celle de l'IFI. Cependant elle nécessite un temps d'incubation long allant de 18h à 48h. Le FAST (Fast Agglutination Screening Test) a été développé de manière à détecter en moins de trois heures les AC anti leishmanie. [27] [24]

Le test au latex est une technique d'agglutination semblable à l'hémagglutination où les érythrocytes sont remplacés par des billes de latex recouvertes de l'antigène leishmanien : les Immunoglobulines grâce à leur liaison pentavalentes créent un réseau visible à l'œil nu sous forme de grains jaunes. Ce test est relativement sensible et spécifique. [3] [24]

-Le Western Blot

Le western blot utilise la technique des immunoempreinte : électrophorèse des protéines antigéniques de formes promastigotes, transfert du profil obtenu sur nitrocellulose, mise en contact avec le sérum à tester, élimination des AC non spécifique par lavage, marquage du complexe AC-Ag avec des AC antiglobulines marqués avec un chromogène et comparaison entre la bandelette finale et un témoin. Plusieurs antigènes leishmaniens peuvent être utilisés, mais du fait de risque de réactions croisées avec d'autres maladies, on utilisera préférentiellement des antigènes spécifiques purifiés plutôt que d'extraits brut de *leishmania infantum*. C'est une technique très sensible qui permet de différencier des profils de sujets malades et de porteurs asymptomatiques. [24] [27]

Chacun des tests présente ses avantages et ses inconvénients. Ceux-ci sont résumés dans le tableau suivant.

<u>Techniques</u>	<u>Avantages</u>	<u>Inconvénients</u>
Sérologie	-Détermination du taux d'Ac essentiel au diagnostic et au pronostic	-Pas de détection du parasite -Risque de réaction sérique croisée avec les trypanosomes
Qualitative	-Tests rapides en clinique	-Ne fournit que des résultats positifs ou négatifs -Sensibilité et performance variables avec risque de faux négatifs -Un résultat positif doit être évalué ultérieurement par une méthode sérologique quantitative
Quantitative (ELISA, IF)	Détermine le taux d'Ac -Haut taux d'Ac associé à des signes ou anomalies cliniques présents dans une leishmaniose concluent d'une leishmaniose	-Qualité, précision du test dépend du laboratoire -Différence entre laboratoire et peu de standardisation des techniques -Taux faible d'Ac nécessite un autre test
Cytologie Histopathologie	Détection directe du parasite et du type de pathologie : -Permet l'exclusion de diagnostic différentiel -Rapide et non invasive (cytologie)	-Faible sensibilité pour la détection des leishmanias amastigotes dans les tissus ou les fluides -Besoin d'autres tests comme immunohistochimie et/ou PCR quand les parasites ne sont pas visibles -Ne révèle pas le statut immunologique du chien -Requiert des compétences
PCR	-Permet la détection d'ADN leishmanien -Très haute sensibilité et spécificité -Quantification de la charge parasitaire (PCR en tps réel)	-Faux positifs possibles due à la contamination de l'ADN -Laboratoires avec standardisation et techniques différentes -Ne révèle pas le statut immunologique -Ne peut pas être le seul diagnostic pour confirmer la maladie car un diagnostic positif confirme l'infection mais pas la maladie
Culture du parasite	-Permet l'isolation du parasite -Facilite l'identification isoenzymatique du parasite	-Technique longue et difficile -Peut demander 1 mois pour avoir un résultat -Ne se réalise qu'en laboratoire de recherche

Tableau 4: avantages et inconvénients des méthodes diagnostiques de l'infection à *Leishmania infantum* chez le chien [25]

III.3-EN PRATIQUE

III.3.1-Chez le vétérinaire (chien seul)

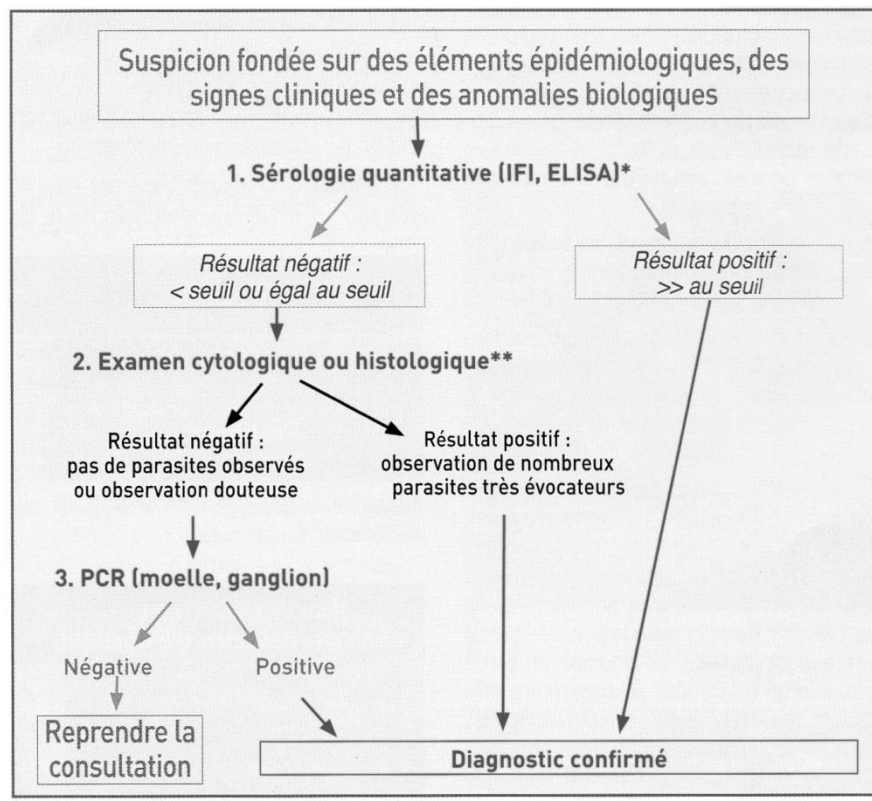


Figure 14: résumé de la démarche diagnostique effectuée par le vétérinaire et choix des examens complémentaires à effectuer [28]

Lors d'une suspicion de leishmaniose, le 1^{er} examen à effectuer est la sérologie quantitative (IFI ou ELISA). Un résultat largement supérieur au seuil fixé par le laboratoire confirme le diagnostic. Un résultat douteux ou négatif amène à un 2^{ème} examen cytologique ou histologique qui permet la mise en évidence directe des leishmanies. Si lors de cette observation, aucun élément suspect n'apparaît une PCR est effectuée à partir des mêmes prélèvements pour confirmer l'hypothèse. Si, malgré la suspicion de leishmaniose tous ces examens sont négatifs le vétérinaire devra reprendre la consultation pour envisager d'autres hypothèses.

III.3.2-enquête séro-épidémiologique

Lors d'une enquête séro-épidémiologique le choix du test utilisé doit prendre en compte la faisabilité à large échelle, la standardisation, le cout engendré et la qualité de ce test.

IV-TRAITEMENTS

IV.1-STADE DE LA MALADIE

Le diagnostic de la leishmaniose est difficile car sa manifestation clinique est très hétéroclite. Il est aussi délicat de faire le choix thérapeutique le plus efficace car il existe plusieurs molécules plus ou moins actives sur *Leishmania infantum* et les symptômes sont d'une intensité variable selon les chiens. Le vétérinaire doit faire un choix sur la molécule à utiliser, la dose et la durée.

Un groupe de vétérinaires européens formé en 2005 durant le 3^{ème} congrès mondial de la leishmaniose et baptisé « Leishvet » a établi un consensus regroupant et actualisant les données en matière de leishmaniose canine. Ce consensus, basé sur la littérature et l'expérience clinique, regroupe des recommandations sur la thérapie à mettre en place, le pronostic à envisager et le suivi de l'évolution de la maladie. Le but est d'aider les vétérinaires dans la prise en charge de cette pathologie en fournissant des lignes directrices. [29] [25]

Un système de classement basé sur la clinique, les données sérologiques et biologiques ont permis de définir 4 stades de leishmaniose de la forme la plus bénigne à la plus grave. Pour chaque stade un protocole est suggéré. [25] [30]

Stades cliniques	Signes cliniques	Sérologie	Anomalies biologiques
1	Signes modérés Adénomégalie discrète Squamosis	Négative à faiblement positive	Absentes ou modérées Créatinine < 15 mg/L RPCU < 0,5
2	Signes du stade 1 + Lésions cutanées Ulcères Perte de poids Atteinte de l'état général	Faiblement à fortement positive	Modifications modérées à fortes Anémie (a)régénérative Ratio albumine / globulines < 1* Créatinine < 15 mg/L RPCU ≤ 1
3	Signes sévères Signes imputables aux complexes immuns	Titre moyen à élevé	Fortes modifications Créatinine > 15 et < .20 mg/L RPCU > 1 IRIS stade 1 ou 2
4**	Signes du stade 3 + Insuffisance rénale sévère	Titre très élevé	Modifications fortement dégradées Créatinine > 20 mg/l RPCU > 5 IRIS stade 3 ou 4

Tableau 5: Stades cliniques de la leishmaniose canine définis par les signes cliniques, la sérologie et les anomalies biologiques (selon stades IRIS) [28]

IV.2-LE CHOIX THERAPEUTIQUE

IV.2.1-Traitement vs euthanasie

Une fois le diagnostic confirmé, le vétérinaire et le propriétaire du chien vont décider de la mise en place d'un traitement ou d'une euthanasie. Ce choix tient compte essentiellement de deux critères principaux : le risque de transmission à l'homme de la maladie et les chances de guérison de l'animal. [31]

Même s'il est minime, le risque zoonosique est à prendre en compte notamment chez des populations sensibles (personnes immunodéprimées).[3] La leishmaniose viscérale humaine est due à la même espèce et au même zymodème de leishmanie. Sa transmission à l'homme se fait de manière quasi-exclusive par l'intermédiaire de phlébotomes préalablement infectés lors d'un repas sanguin pris sur un chien infecté. Le chien leishmanien constitue le réservoir du parasite dans nos régions et étant donnée la persistance du parasite dans l'organisme même au terme d'un traitement, tout chien leishmanien, exprimant des symptômes ou non est susceptible de transmettre la maladie à l'homme. [25]

Le pronostic constitue un élément clé de la consultation. Il permet d'apprécier les chances de guérison et tous les risques et complications possibles. L'évolution lente vers un état pitoyable conduit le propriétaire de l'animal à poser la question de l'euthanasie. [3] Le pronostic est fondé sur la définition des stades cliniques et sur l'exploration de la fonction rénale, l'insuffisance rénale étant le facteur limitant de la thérapeutique dans la mesure où le principe actif insuffisamment éliminé s'accumule et peut devenir toxique. [28] Le pronostic va crescendo selon les stades, il est bon pour le stade 1 et est très mauvais pour le stade 4. [25] Le stade 4 peut amener à envisager l'euthanasie du fait de l'insuffisance rénale irréversible et non corrigible par un traitement spécifique. Etant donné le caractère systémique du parasite dans l'organisme, le pronostic est toujours réservé. D'autres critères tels que l'âge, l'ancienneté de la maladie, le caractère nouveau ou récurrent de la maladie peuvent aussi préciser le pronostic. [3]

Des éléments extérieurs sont aussi à prendre en considération : le coût, la durée du traitement et la nécessité de recourir à des examens complémentaires peuvent parfois être rédhibitoires pour la mise en place d'un traitement. La prise en compte

globale de tous ces éléments expliqué par le vétérinaire au propriétaire conduit celui-ci à une décision thérapeutique ou à l'euthanasie.

IV.2.2-Thérapeutique

Le traitement est double, à la fois spécifique et symptomatique. [3] Avant d'envisager tout traitement spécifique qui peut être néphrotoxique, le vétérinaire doit vérifier la fonction rénale du chien. Si celle-ci n'est pas bonne, elle devra être corrigée avant. [28]

Symptomatique

La thérapeutique complémentaire est très importante et repose notamment sur :

-La Réanimation rénale : essentielle compte tenue de l'insuffisance rénale parfois prononcée. Il peut être nécessaire de retarder le traitement spécifique et de privilégier le soutien de cette fonction [21]: perfusions et utilisation de corticoïdes en tant qu'immunodépresseurs permettant de diminuer la formation de complexes immuns et des lésions induites. On utilise la prednisone de 1 à 2mg/kg/j pendant au moins une semaine puis éventuellement de manière décroissante sur une période plus longue associé à une surveillance clinique et biologique de l'insuffisance. [3]

-Soins cutanés : antiseptiques et antiséborrhéiques...

-Traitement spécifiques lors d'atteintes oculaires, notamment d'uvéite leishmanienne : utilisation de corticoïdes sous forme de topiques (collyres, pommades, gel) ou par injection sous conjonctivale de forme retard (moins préférable car à l'origine de granulomes). [3]

Spécifique

Le traitement spécifique de consensus en France chez le chien repose sur l'association du Glucantime® (antimoniote de méglumine) et de l'allopurinol qui n'a actuellement pas d'AMM en France pour le chien mais qui est utilisé chez l'homme pour le traitement des crises d'urate (« la goutte »). Ces deux molécules sont utilisées selon un protocole particulier décrit dans le tableau ci-dessous. Le non-respect de la dose, de la durée, de la fréquence et de la voie d'administration

peuvent conduire à une diminution d'efficacité, une augmentation de la toxicité et l'apparition d'une chimiorésistance. [28]

La miltéfosine (Milteforan®) en association avec l'allopurinol a démontré son efficacité mais n'a pas d'AMM en France. Des études ont montré qu'il n'existe pas de différence significative en termes d'efficacité entre l'utilisation Glucantime®-allopurinol et celle de la miltéfosine-allopurinol.

<u>Principes actifs</u>	<u>Mécanisme d'action</u>	<u>Posologie</u>	<u>Effets secondaires</u>
Antimoniote de méglumine (dérivé stibié pentavalent)	Leishmanicide Mécanisme d'action non élucidé Possible interaction avec les métabolismes énergétiques parasites (glycolyse et oxydation des acides gras)	100/kg mg 1 fois/j SC 28-30j Ou 40 mg 2 fois/j	-Néphrotoxicité potentielle -Abscesses cutanés
Miltéfosine (alkylophosphocholine)	Mécanisme d'action non élucidé Possible interaction avec le métabolisme des phospholipides parasites et provoquerait l'apoptose chez les leishmanies	2mg/kg 1 fois/j per os 28j	-Troubles digestifs -Térogénicité
Allopurinol (pyralopyrimidine)	Leishmaniostatique Analogue de l'uracile (hypoxanthine) que les leishmanies sont incapables de synthétiser et acquièrent normalement par le hôte, il prend la place de celui-ci et empêche la synthèse d'un ARN normal	15mg/kg 2 fois/j Durée prolongée au moins 6-12 mois per os	-Urolithiase (par inhibition de la xanthine-oxydase responsable de la dégradation de la xanthine) -Photosensibilisation réversible à l'arrêt

Tableau 6: traitement spécifique de la leishmaniose canine [28] [3] [25]

La réponse clinique au traitement varie de très mauvaise à très bonne, et dépend du statut clinique initial du chien et de sa réponse spécifique au traitement. La grande majorité des chiens présentent une amélioration clinique dans le premier mois après mise en place du traitement. La durée de traitement par allopurinol dépend de la sévérité de l'infection, de la réponse clinique et sérologique au traitement et de la tolérance à cette molécule.

D'autres molécules pouvant agir contre la leishmaniose canine ont été étudiées *in vitro* ou en laboratoire sur les animaux mais ont rarement été validées par des essais cliniques et ne sont actuellement pas recommandées pour le traitement de routine. Aussi, afin de limiter toute résistance parasite, les molécules utilisées en 1^{ère} ligne pour la leishmaniose viscérale humaine en Europe ne sont pas recommandées par L'OMS pour une utilisation vétérinaire. Parmi ces molécules on retrouve l'amphotéricine B utilisée chez l'homme, la pentamidine, les aminosides, le kétoconazole, le métronidazole et la spiramycine et la marbofloxacin. [25]

IV.2.3-Suivi

Le suivi du chien traité est important pour évaluer l'efficacité du traitement, adapter les posologies, voire décider de l'arrêt du traitement. Le tableau ci-dessous résume les différents paramètres à suivre ainsi que la fréquence des examens.

<u>Paramètres</u>	<u>Fréquence</u>
Historique clinique et examen physique complet Test de routine en laboratoire : Formule Sanguine Complète, profil biochimique, électrophorèse (optionnel) et analyse urinaire complète y compris test UPC chez les chiens avec protéinurie	Après le 1 ^{er} mois de traitement et ce, tous les 3-4 mois durant la 1 ^{ère} année. Ensuite, si le chien est rétabli cliniquement grâce au traitement, une vérification tous les 6 mois ou tous les ans est recommandée
Sérologie	Pas avant 6 mois après le début du traitement et puis tous les 6 mois ou tous les 1 ans
PCR en temps réel	En option, peut être réalisée en même temps que la sérologie. L'utilité de ce test en tant que suivi du traitement n'est pas claire.

Tableau 7: recommandations dans le suivi du traitement de la leishmaniose canine, surveillance de paramètres cliniques et biologiques et leur fréquence
[25]

L'utilisation des dosages sérologiques pour suivre l'efficacité du traitement est assez controversée. En effet, certains chiens présentent une diminution importante du taux d'anticorps associée à une amélioration clinique dans les 6 mois à 1 an suivant le début du traitement alors que d'autres chiens ont une amélioration clinique sans diminution du taux d'anticorps. En revanche on peut considérer une augmentation franche d'anticorps après un arrêt de traitement comme une rechute. [29]

PARTIE 3 : chez l'homme

I-CLINIQUE

I.1-PROPORTION DES DIFFERENTES FORMES DE LEISHMANIOSE

A Montpellier, le CNRL recense les cas humains de leishmaniose dans le pays depuis 1999. Il faut alors distinguer les cas autochtones dus à *Leishmania infantum*, responsable majoritairement de la leishmaniose viscérale (rarement cutanée) humaine et de la leishmaniose canine, des cas importés dus à d'autres espèces de leishmanies. Ces derniers cas concernent surtout la forme cutanée et sont principalement causés par *Leishmania major* provenant d'Afrique du Nord et d'Afrique Subsaharienne et par *Leishmania guyanensis* provenant de Guyanne.

Au total entre les années 1999 et 2009, soit sur une période de onze ans, le CNRL a comptabilisé 718 cas importés (72,4%) et 241 cas autochtones (24,2%). Pour 35 cas (3,5%), l'origine géographique n'était pas renseignée. Les cas autochtones fluctuent autour d'une valeur moyenne de 23 cas par an déclarés et la valeur moyenne par an est de 65,5 cas pour les cas importés. [20]

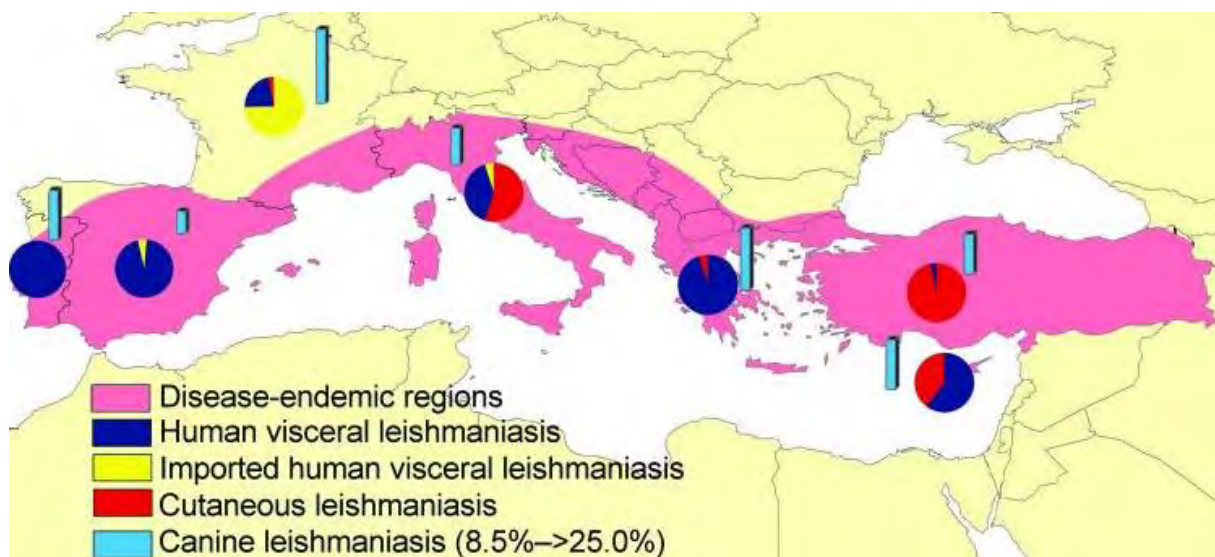


Figure 15: Leishmaniose dans le sud de l'Europe, distribution de la leishmaniose endémique, proportion relative des cas autochtones (formes viscérale et cutanée), et des cas importés humains, et séroprévalence chez le chien [32]

En France, on considère que la majorité des personnes infectées par *L. infantum* est porteuse asymptomatique. Lorsque le parasite se développe, il peut être responsable de 3 types de leishmaniose: majoritairement de la leishmaniose viscérale (LV), rarement de la leishmaniose cutanée (LC) et exceptionnellement de la leishmaniose des muqueuses (LM). [20](cf tableau ci-dessous). Ces différences s'expliquent par l'existence de variants enzymatiques de *L. infantum* présentant un tropisme différent et par un statut immunitaire particulier à chaque hôte. Généralement, le tropisme viscéral, cutané ou muqueux est cliniquement pur à l'inverse du chien mais l'atteinte peut parfois être généralisée à l'ensemble des viscères.

A l'origine maladie infantile (comme l'indique le nom de l'espèce), la leishmaniose à *L. infantum* est aujourd'hui une maladie affectant aussi les adultes et surtout ceux ayant un système immunitaire affaibli. Elle fait partie des parasitoses opportunistes. La leishmaniose viscérale autochtone se voit donc à tout âge et la moyenne est de 36 ans (sur un échantillon 2007-2011) [33] [5]

Département	LV ^a	LC ^b	LM ^c	Non précisé	Nombre total de cas	Nombre moyen annuel	Incidence annuelle moyenne/10 ⁵ habitants
Alpes-de-Haute Provence	2	-	-	-	2	0,18	0,11
Alpes-Maritimes	72	6	1		79	7,18	0,66
Ardèche	8	-	-		8	0,72	0,23
Aude	1	-	-		1	0,09	0,02
Aveyron	2	1	1		4	0,36	0,13
Bouches-du-Rhône	41	3	2	1	47	4,27	0,21
Corse	10	1	-		11	1,00	0,33
Drôme	2	-	-		2	0,18	0,03
Gard	14	1	-		15	1,36	0,19
Hérault	11	4	-		15	1,36	0,13
Lozère	3	-	-		3	0,27	0,35
Pyrénées-Orientales	13	4	2	1	20	1,81	0,41
Var	16	3	-		19	1,72	0,17
Vaucluse	1	-	-		1	0,09	0,01
Département non précisé	9	3	2		14		
Total	205	26	8	2	241	21,9	
Pourcentages	85,06	10,78	3,31	0,82			

^a Leishmaniose viscérale ; ^b Leishmaniose cutanée ; ^c Leishmaniose des muqueuses.
Les incidences ont été établies sur la base des données du recensement Insee 2007.

Figure 16: départements d'origine des cas autochtones de leishmaniose déclarés au CNRL de 1999 à 2009: nombre de cas par forme de leishmaniose, nombre totaux de cas, nombre moyens annuels et incidences annuelles moyennes pour 100 000 habitants, France métro [20]

I.2-LEISHMANIOSE VISCERALE

Avec 205 cas recensés au CNRL sur 10 ans, la leishmaniose viscérale correspond à la forme majoritaire des leishmanioses autochtones (85%). [20] Dans les formes patentées de LV, l'évolution spontanée est marquée par plusieurs phases et aboutit généralement à la mort en un à deux ans.

La période d'incubation est de deux à six mois mais elle peut varier de dix jours à plusieurs années, les modifications du terrain permettant de révéler des infestations très anciennes. Le chancre d'inoculation passe inaperçu car il est transitoire et spontanément résolutif. Quand il est retrouvé il est décrit comme une papule indolore reposant sur une base indurée et devenant croûteuse.

La phase invasion est progressive en 2 à 3 semaines ou peut être brutale. Elle se caractérise par une fièvre anarchique, intermittente et forte contrastant avec un état général et un appétit bien conservés, du moins au début. Apparaît aussi une splénomégalie importante et progressive.

Plus la phase d'invasion aura été marquée et brutale, plus la phase d'état semble précoce. C'est une phase chronique évoluant sur plusieurs mois. Après une légère diminution de la fièvre, s'installe un tableau que l'on retrouve quasi-constamment avec anorexie, asthénie et amaigrissement. La triade symptomatique classique associe fièvre, pâleur (teint de « vieille cire ») et splénomégalie. On retrouve parfois d'autres signes fonctionnels tels qu'une toux sèche en début de phase, des épisodes hémorragiques parfois précoces, une hépatomégalie (moins fréquente), des adénopathies (rares) et des atteintes pulmonaires et digestives (douleurs abdominales avec ou sans diarrhées).

Au niveau biologique il y a un syndrome inflammatoire, une anémie, une leucopénie et thrombopénie et une hypergammaglobulinémie.

Outre le risque d'un syndrome hémorragique (évolution naturelle de la thrombopénie), d'une cirrhose ou d'une maladie amyloïde, les complications sont dues à des surinfections traduisant la grande sensibilité de ces malades aux infections. Ces infections sont causées par des germes banaux normalement peu pathogènes.

Sans traitement, l'évolution est fatale: les accès fébriles se succèdent durant plusieurs mois, les manifestations de la phase d'état s'accroissent, les manifestations hémorragiques sont souvent tardives. La mort survient après un déclin de l'état général par cachexie ou après une complication. [6]



Petite fille souffrant d'une leishmaniose viscérale avec hépatosplénomégalie (site WHO)



Aspect clinique d'un enfant atteint de leishmaniose viscérale

Figure 17: photographies de personnes atteintes de leishmaniose viscérale [34]

I.3-LEISHMANIOSES TEGUMENTAIRES

Les leishmanioses tégumentaires regroupent l'ensemble des formes cliniques de leishmanioses dans lesquelles le parasite reste localisé au revêtement cutané ou muqueux. Elles sont la conséquence du développement du parasite dans les cellules histiocytaires mononuclées de la peau ou des muqueuses. En général, les cellules parasitées restent au siège de l'inoculation et donnent lieu à une lésion ciblée à ce niveau (leishmaniose cutanée localisée LCL). Plus rarement, les cellules infectées diffusent via la lymphe ou le sang vers d'autres territoires cutanés (leishmaniose cutanée diffuse LCD) ou vers les muqueuses faciales (leishmaniose cutanéomuqueuse LCM).

Bien que *Leishmania infantum* ait normalement un tropisme viscérotrope, elle est dans de rares cas responsable de lésions cutanées ou muqueuse (15% des leishmanioses autochtones en France).

En France il s'agit principalement de la **leishmaniose cutanée localisée** qui correspond à la forme bénigne de l'affection car ses lésions évoluent en général spontanément vers la guérison et il n'y a pas d'atteinte viscérale.

La période d'incubation varie entre un et quatre mois et les lésions apparaissent le plus souvent au niveau des parties découvertes (visages, mains, avant-bras...). Elles débutent par une petite papule inflammatoire ou vésicule qui augmente régulièrement de taille.

A la phase d'état, la lésion leishmanienne est bien circonscrite et mesure entre un demi et une dizaine de centimètres et est indolore. Le nombre de lésions est variable et dépend du nombre de piqûres infectantes. En France la lésion est le plus souvent petite et unique au niveau de la face. Le type des lésions observées est très polymorphe et varie suivant les individus.

La lésion cutanée évolue de façon torpide durant plusieurs mois, voire plusieurs années. Une surinfection bactérienne est possible mais la lésion finit par guérir spontanément en laissant une cicatrice indélébile. Le parasite peut cependant rester quiescent dans l'organisme.



Leishmaniose cutanée nodulo papuleux



Leishmaniose cutanée pseudo-impitigineux



Leishmaniose cutanée lupoïde

Figure 18: polymorphisme de la forme cutanée due à *Leishmania infantum*
[34]

La **Leishmaniose cutanée diffuse** (LCD) correspond à la forme grave des leishmanioses tégumentaires. Ces cas rares sont surtout observés chez les personnes immunodéprimées. Les lésions se disséminent sur l'ensemble du corps, avec un caractère récidivant marqué et d'aggravation progressive. Les lésions primaires sont des nodules de petite taille, très nombreux et disséminés à l'ensemble du corps. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, les nodules deviennent confluent et forment de larges plaques infiltrées. L'évolution vers l'aggravation comprend des poussées successives entrecoupées de phases de rémission.

Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) est extrêmement rare pour *leishmania infantum*. Elle évolue en deux temps : la lésion cutanée initiale pouvant être ultérieurement suivie par une atteinte muqueuse secondaire, après une phase quiescente qui peut être très longue. L'atteinte muqueuse, lorsqu'elle se produit, débute à la muqueuse nasale avec un granulome qui siège souvent à la partie antérieure de la cloison nasale, rapidement envahie et détruite. L'extension peut ensuite se faire au niveau de la muqueuse buccale et du larynx. Cette forme clinique normalement particulière à l'Amérique du Sud et centrale est due à l'espèce *Leishmania braziliensis* et peut aboutir à de spectaculaires et gravissimes destructions du massif facial (espundia). [6]

II-REPONSE IMMUNITAIRE

II.1-MECANISMES IMMUNOLOGIQUES [35] [36] [37]

II.1.1-Des modèles murins à l'homme

Comme le chien, l'inoculation à l'homme de *Leishmania infantum* aboutit à la mise en jeu de mécanismes complexes combinant l'immunité immédiate, avec notamment les macrophages phagocytant le parasite et l'immunité acquise faisant intervenir les lymphocytes (Cf partie réponse immunitaire chez le chien).

Les leishmanies sont connues en tant qu'outils indispensable pour comprendre le fonctionnement du système immunitaire. Grace à l'étude de souris infectées par des leishmanies, une partie des mécanismes gouvernant la différenciation des LT4 naïfs en cellules de type Th1 productrices d'INF γ ou en cellules de type Th2 productrices d'interleukines a été élucidée. Il est actuellement clairement établi que la résolution des lésions induite par *L. major* chez la souris est médiée par une réponse de type Th1 alors qu'une réponse de type Th2 chez les souris sensibles favorise la dissémination du parasite. En réponse à l'inoculation expérimentale de *L. major*, les souris C57BL/6 développent une réponse Th1 qui permet le contrôle de la croissance parasitaire et résistent à l'infection. Il y a dans ce cas production de facteurs d'activation des macrophages: IFN- γ et TNF. A l'inverse, les souris BALB/c développent une réponse Th2 avec production d'IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 qui est corrélée au développement d'une maladie progressive. Les événements décisifs d'orientation de cette réponse ont lieu dans les sites d'inoculation du parasite dans les premières heures. Le rôle du microenvironnement cytokinique et des cellules dendritiques y est fondamental. Les cellules cytotoxiques LT CD8 $^{+}$ contribuent aussi à la protection et la résistance contre *Leishmania*.

Chez l'homme, les leishmanioses représentent un spectre clinique allant d'une simple lésion cutanée auto-résolutive aux formes diffuses et viscérales mortelles en l'absence de traitement. La diversité des manifestations clinique est due à des facteurs propres au parasite (hétérogénéité en rapport avec la virulence du parasite), à la réponse de l'hôte (sensibilité génétique et nature de la réponse immune de l'hôte), et à l'environnement. L'analyse des mécanismes immunopathologiques et immunoprotecteurs intervenant au cours de la leishmaniose humaine est rendue

difficile par la nécessité de réaliser des études longitudinales et par l'hétérogénéité génétique des populations humaines et parasitaires. Cependant, les données obtenues chez l'homme semblent confirmer la dichotomie de la réponse cellulaire Th1/Th2 observée chez la souris.

Chez les personnes atteintes de LCL, la réponse immunitaire est caractérisée par la prolifération des lymphocytes sanguins et la production d'IFN- γ et d'IL-2 en réponse aux Ag parasitaires. C'est aussi le cas chez les individus vivant dans des foyers de LC ayant été en contact avec le parasite. L'intensité de cette réponse cellulaire corrèle avec l'intensité de leur réaction d'hypersensibilité retardée (HSR) à la leishmanine.

Au contraire, chez les personnes atteintes de LV il existe une anergie cellulaire vis-à-vis des antigènes du parasite ainsi qu'une négativité d'HSR à la leishmanine. Cependant, l'analyse de l'expression de certains gènes codant pour des cytokines au niveau des sites de multiplication parasitaire (moelle osseuse, rate) montre un niveau élevé d'ARN messagers codant pour l'IFN- γ mais aussi pour l'IL-10. L'expression de l'IL-10 régresse après un traitement efficace, ce qui suggère un conflit entre réponse cellulaire Th1 et une accumulation de cytokines suppressives dont l'origine cellulaire peut être multiple (Th2, macrophages ...). Au cours de la LV il y aurait donc une séquestration lymphocytaire tissulaire (site de multiplication du parasite) contrastant avec une anergie périphérique. On retrouve aussi lors d'une LV, une hypergammaglobulinémie comprenant notamment des anticorps anti-leishmania inefficaces pour tuer le parasite mais utile au diagnostic.

La LCM est aussi caractérisée par une anergie cellulaire et une négativité au test d'HSR à la leishmanine. Lors de la LM, une réponse mixte Th1 et Th2 est souvent détectée.

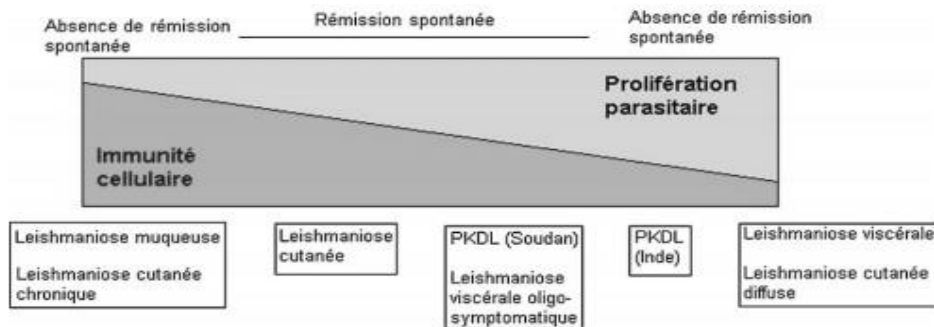


Figure 19: présentation clinique selon l'importance de la prolifération parasitaire et de la réaction immunitaire [38]

II.1.2-Récepteurs impliqués dans la réponse immunitaire à *L. infantum*

Des mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance à la LV ont été élucidés. Trois récepteurs de la famille des lectines de type C : Dectine-1, Mannose et DC-SIGN présents à la surface des macrophages joueraient un rôle dans l'orientation de la réponse immunitaire. Selon leur état de différenciation ils peuvent contribuer à éliminer le parasite ou au contraire favoriser sa prolifération en détournant les mécanismes de défense du macrophage à son avantage et donc favoriser infection.

Les récepteurs Dectine-1 et Mannose ont un effet inhibiteur sur le parasite en déclenchant la production de radicaux libres oxygénés et de médiateurs inflammatoires permettant l'élimination du parasite. A l'inverse, le récepteur DC-SIGN participe à la phagocytose de *L. infantum* et favorise sa prolifération en inhibant l'activité microbicide des macrophages.

Ces travaux, réalisés chez la souris et chez l'homme montrent que les lectines de type C contrôlent la balance des médiateurs lipidiques pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et contribuent ainsi à l'orientation de la défense anti-parasitaire.

II.2-LEISHMANIOSE ET IMMUNODEPRESSION

II.2.1-Leishmaniose et co-infection VIH

La co-infection leishmaniose/VIH requiert une attention particulière car elle est souvent associée à un pronostic plus sombre et un risque de rechute accru : les deux pathogènes ciblent les mêmes cellules et exercent un effet délétère synergique sur la réponse immunitaire cellulaire. [38]

Le premier cas de co-infection leishmaniose/VIH a été décrit en Espagne en 1985, les autres cas se sont alors multipliés dans le monde (rapportés dans 35 pays), la plupart des cas venant du sud de l'Europe et notamment de la France. Ces co-infections sont apparues du fait de la superposition croissante des deux pathologies : l'infection VIH devenant de plus en plus rurale et la leishmaniose de plus en plus suburbaine. [27] Le nombre de cas de co-infection leishmaniose/VIH augmentent dans les pays en voie de développement du fait de flux migratoire important, de certaines population à risque et du manque d'accès aux soins alors que dans le bassin méditerranéen, depuis la mise en place de la trithérapie hautement active il diminue et est passé de 45,45% dans les années 2001-2003 à 21,5% dans les années 2007-2011. [5]

Dans cette population la transmission du parasite se fait par pique de phlébotome mais aussi par le partage de seringues contaminées chez les toxicomanes. Il peut s'agir d'une infection primaire de leishmaniose ou de la réactivation d'une infection latente précédant l'infection au VIH. Dans tous les cas, la parasitose se développe quand il y a une forte dépression du système immunitaire et que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à 200/ μ L. [27] Chez la majorité des malades, lorsque le sujet co-infecté développe une leishmaniose, il s'agit de la forme viscérale typique avec fièvre, hépatomégalie, splénomégalie et adénopathies. Cependant dans 10 à 15% des cas, le diagnostic s'avère plus difficile du fait de localisations inhabituelles du parasite : digestive, pulmonaire cutanée.

Caractéristiques cliniques	Nombre	Pourcentage
Viscérale typique	909	86,82
Viscérale atypique	82	7,83
Cutanée	42	4,01
Autres	7	0,67
Mucocutanée	4	0,38
Mixte	3	0,29
<i>Total</i>	<i>1 047</i>	<i>100</i>

Tableau 8: formes cliniques observées chez les patients co-infectés du sud de l'Europe [39]

II.2.2-Leishmaniose et autres causes d'immunodépression

Contrairement à la co-infection leishmaniose/VIH, les leishamnioses associées à d'autres causes d'immunodépression comme les traitements immunosuppresseurs, les greffes, les traitements par corticoïdes ou anticancéreux ont progressées en France (8,6% en 2007-2009 contre 15,7% en 2007-2011). [5] [20] Depuis 1979, le nombre croissant de transplantations d'organes s'est accompagné d'une augmentation de leishmanioses associées (majoritairement de leishmaniose viscérale). La plupart des cas rapportés dans la littérature proviennent du bassin méditerranéen et notamment de la France. Les formes cliniques de la LV chez un patient transplanté sont assez proches de ceux de la LV des patients immunocompétents et l'évolution après traitement adéquat est favorable.

Chez les personnes transplantées le développement d'une leishmaniose pose le problème de l'origine de l'infection :

- Le donneur est porteur d'une LV non diagnostiquée et contamine le receveur. Le portage asymptomatique de leishmania existe chez les populations vivant en zone endémique du sud de la France, la question se pose alors à savoir s'il faut généraliser le contrôle des donneurs.

- Le receveur est déjà porteur du parasite au moment de la transplantation. L'inclusion d'un contrôle sérologique leishmanien dans le bilan pré-opératoire doit-il être systématique ?

- Le receveur contracte la LV après la transplantation. Des contrôles sérologiques réguliers chez les sujets transplantés, vivant ou séjournant en zone endémique permettraient un diagnostic précoce de l'infection. [40]

II.3-PORTAGE ASYMPTOMATIQUE HUMAIN

A l'image de la leishmaniose canine, l'infection humaine à *Leishmania infantum* passe souvent inaperçue. En dehors des formes patentes évidentes, on rapporte des formes subcliniques (ou oligosymptomatique) mais surtout une proportion très importante de porteurs asymptomatiques dans la région méditerranéenne exposée au parasite. Cette dernière population, longtemps sous-estimée constitue la partie émergée de l'iceberg de tous les individus infectés. De nombreuses inconnues subsistent encore quand à son importance et son rôle exact au sein de la population. Ces individus asymptomatiques sont des candidats au développement d'une leishmaniose patente en cas d'immunodépression. [41] Les enjeux du portage asymptomatique de la *L. infantum* en France semblent cependant différents entre le chien et l'homme. [42]

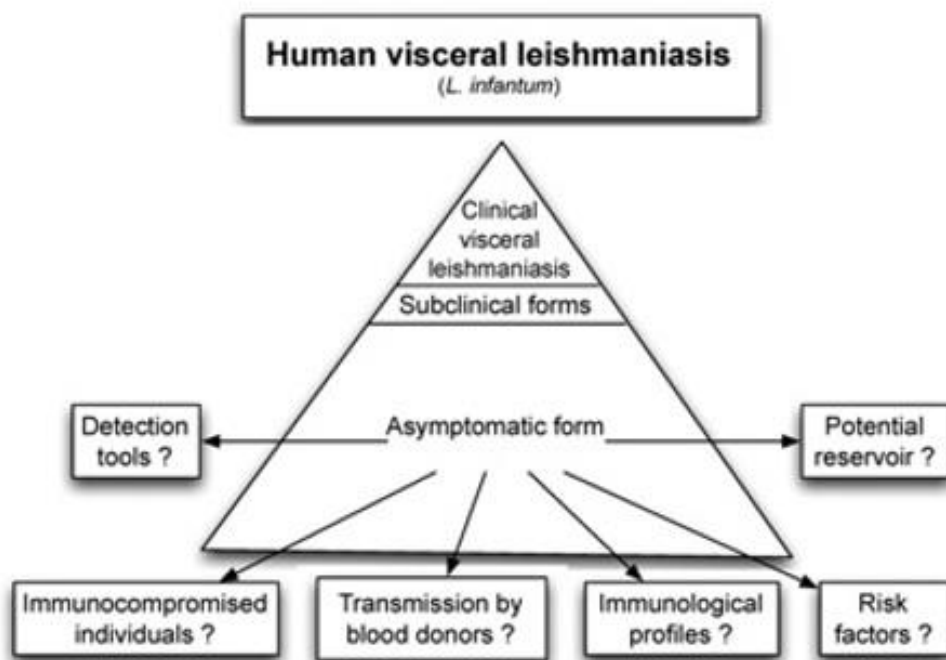


Figure 20: portage asymptomatique humain de Leishmania infantum: quelle importance? [41]

Quels tests pour la détection du portage asymptomatique?

Il n'existe pas un test spécifique pour évaluer le portage asymptomatique humain à *L. infantum*. Les tests utilisés sont les mêmes que ceux utilisés chez le chien. On différencie les techniques directes mettant en évidence le parasite (microscope, culture, PCR), et les méthodes indirectes mettant en évidence la réponse immunitaire cellulaire (intradermoréaction à la leishmanie) ou humorale (détection des anticorps). Chacune de ces méthodes ont des seuils de sensibilité et de spécificité différents, la PCR étant connue pour être la plus sensible. [42] Par exemple dans le sud de la France, la prévalence du portage asymptomatique est évaluée à 16% par des méthodes sérologiques mais atteint 58% par PCR. [39] Aussi, l'utilisation d'une seule technique pour évaluer le portage asymptomatique pourrait être à l'origine d'une sous-estimation du nombre de cas. Pour être au plus proche de la réalité il faudrait utiliser au moins deux techniques différentes. [41]

Quel est le risque de transmission lors de transfusion sanguine?

En France, il n'y a pas de dépistage de *L. infantum* chez les personnes donnant leur sang. Pour qu'il y ait transmission du parasite, il faut que des formes amastigotes soient dans le sang, dans des monocytes parasités ou bien libres dans le plasma, et que celles-ci survivent à la transformation et au stockage du sang. Chez l'homme, le risque potentiel de transmission du parasite via la transfusion sanguine semble limité : du fait de la leucodéplétion, les produits dérivés du sang semblent être exempt de parasites. [41]

Quels sont les facteurs de risque associé au portage asymptomatique?

Le risque d'être porteur de *L. infantum* dépend de facteurs favorisant la transmission du parasite et de facteurs relatifs à l'hôte. Des facteurs notamment environnementaux, climatiques et humains influencent la répartition du vecteur et donc la transmission de la leishmanie. Une personne vivant depuis longtemps dans une zone d'endémie, au niveau rural et qui est donc en contact plus ou moins ininterrompu avec le réservoir et le vecteur a plus de chance d'être porteur asymptomatique qu'une autre vivant dans une ville où il n'y a pas de vecteur ni de leishmaniose canine connue. En plus de ces facteurs des études rapportent que le

niveau socio-économique, le statut nutritionnel (protéines, fer, zinc et vitamine A), l'âge (extrêmes), et le fond génétique de l'hôte influenceraient le risque d'être porteur asymptomatique. [41]

L'homme porteur asymptomatique peut-il être un réservoir du parasite ?

Pour être un potentiel réservoir, l'homme doit remplir cinq critères défini par l'OMS :

- son effectif et sa longévité doivent être suffisant
- il doit y avoir un contact intense entre l'hôte et le vecteur
- la proportion d'individus infectés doit être supérieure à 20%
- l'infestation doit être assez longue et non pathogène pour que le parasite survive
- la charge parasitaire doit être suffisante dans la peau et le sang [42]

L'homme porteur asymptomatique remplit les quatre premiers critères, mais contrairement aux personnes avec une leishmaniose viscérale active, il présente une très faible ou une absence de parasitémie. Ainsi, à l'inverse du chien, l'homme porteur asymptomatique ne semble pas jouer un rôle de réservoir. Cependant, au vu du nombre conséquent de porteurs asymptomatiques, leur rôle potentiel de réservoir nécessite des études plus approfondies. Aussi, les porteurs asymptomatiques que sont les femmes enceintes et les usagers de drogues intraveineuses échangeant les seringues pourraient constituer un réservoir du fait du caractère direct de la transmission du parasite. [41]

Evolution du portage asymptomatique chez les immunodéprimés

Comme vu précédemment, le développement de la leishmaniose vers une forme symptomatique dépend du statut immunitaire de l'hôte. Chez les personnes immunodéprimées, porteurs du VIH ou sous immunosuppresseurs le portage asymptomatique de *leishmania infantum* peut évoluer plus rapidement vers une leishmaniose maladie patente. Chez ces patients immunodéprimés, le développement de la leishmaniose se fait parfois vers une forme inhabituelle retardant ainsi le diagnostic difficile et aboutissant à une réponse thérapeutique partielle. [41]

III-DIAGNOSTIC [6] [27]

III.1-DIAGNOSTIC CLINIQUE ET DIFFERENTIEL

En complément des arguments cliniques développés précédemment, le médecin va se baser sur des arguments épidémiologiques pour savoir si le patient a pu être en contact avec le parasite. L'origine géographique du patient ou un éventuel séjour en zone endémique de leishmaniose canine doivent être pris en compte.

Bien que très polymorphes, les lésions lors d'une leishmaniose cutanée sont assez caractéristiques même si d'autres étiologies peuvent être évoquées : lèpre, mycobactériose, mycoses, sarcoïdoses...

Les diagnostics différentiels de la forme viscérale sont nombreux car il n'existe pas de signe pathognomonique. Ainsi on peut suspecter une hémopathie maligne de par l'atteinte de la moelle osseuse, du foie et de la rate: il pourrait s'agir d'une leucémie aigüe, d'un lymphome ou d'un syndrome myéloprolifératif. Il faudra aussi éliminer les autres causes de splénomégalias fébriles comme paludisme.

III.2-DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

On retrouve des anomalies biologiques communes lors de leishmaniose chez le chien et chez l'homme. Les tests pratiqués chez le chien vus dans le chapitre précédent sont les mêmes que ceux utilisés chez l'homme mais l'intérêt et le choix des techniques à utiliser dépend ici du type de leishmaniose.

L'hypersensibilité retardée est une caractéristique importante de toutes les leishmanioses humaines et peut être mesurée par l'Intra Dermo Réaction à la leishmanine (IDR). Elle est habituellement positive au cours des LCL et des LCM et est toujours négative au cours des LCD et dans les LV évolutives. Sa positivité se visualise par une papule d'au moins 5 mm de diamètre à la 48h et est le témoin d'un contact avec le parasite et peut être d'un portage asymptomatique. Ce test présente donc un intérêt dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques mais son apport diagnostique est plus modeste.

III.2.1-Leishmaniose Viscérale

Le bilan biologique n'est profondément perturbé que dans les LV : une pancytopenie plus ou moins marquée associée à une hypergammaglobulinémie sont évocatrices.

Au niveau **hématologique** on met fréquemment en évidence une anémie principalement due à l'hypersplénisme et peu régénérative de type normochrome le plus souvent, normocytaire avec anisocytose évoluant de 10-11g/L au début à 4g/L dans les formes graves. On a aussi souvent une leucopénie (leucocytes<4G/L) avec neutropénie marquée responsable de complications infectieuses notamment à germes opportunistes. Les lymphocytes sont diminués mais de manière moins marquée que les neutrophiles. Enfin, la thrombopénie est fréquente mais plus tardive (plaquettes entre 100 et 150 G/L) et peut entraîner des manifestations hémorragiques graves (si plaquettes<50G/L)

La présence d'un **syndrome inflammatoire** correspond à une réaction de l'hôte vis-à-vis du parasite. Il est marqué par une forte accélération de la vitesse de sédimentation (de 80 à 100mm à la première heure) et une augmentation de la protéine C-réactive.

Le **protéinogramme** est perturbé avec un taux de protéides totaux augmenté à 80-100 g/L qui correspond à une hypergammaglobulinémie polyclonale à immunoglobulines G surtout et plus rarement sur les immunoglobulines M.

Rarement sont retrouvées des **anomalies hépatiques et rénales**. La fonction hépatique est généralement conservée mais il peut exister des formes ictériques de mauvais pronostic avec cytolysse visualisée par augmentation des transaminases, des signes de rétention et d'insuffisance hépatique. Les atteintes rénales sont dues à des dépôts de complexes immuns caractérisés par une légère protéinurie et se compliquant parfois d'un syndrome néphrotique tardif.

Le **diagnostic sérologique** met indirectement en évidence la présence de leishmanies par la détection d'anticorps prouvant ainsi un contact avec le parasite. Les techniques utilisées sont l'IFI, l'ELISA, les techniques d'agglutinations et le

western blot. La sérologie constitue un argument pour la réalisation d'explorations plus invasives.

Le diagnostic de certitude repose sur le diagnostic **parasitologique**. La leishmaniose viscérale intéressant tout l'organisme, ces examens peuvent se faire sur différents prélèvements :

-Prélèvement de la moelle osseuse : c'est le matériel le plus utilisé pour le diagnostic des LV. On réalise préférentiellement une ponction médullaire. Le myélogramme se fait par ponction sternale chez l'adulte ou au niveau de l'épine iliaque postérieure notamment chez l'enfant. Une biopsie ostéo médullaire est aussi possible. Ce type de prélèvement permet la réalisation de frottis mettant en évidence le parasite mais aussi l'ensemencement de milieux de culture.

-Ponction splénique : elle est considérée comme la plus performante car la rate est l'organe le plus riche en leishmanies mais elle est peu pratiquée du fait des risques hémorragiques s'il y a un trouble de la coagulation. Elle permet l'examen direct au microscope ou l'ensemencement de milieu de culture.

-Sang périphérique : il est très utile s'il s'agit d'une LV chez un immunodéprimé, notamment si c'est une co-infection leishmania/VIH. Il permet la culture du parasite et un diagnostic parasitologique direct peu invasif. Il peut être réalisé en 1^{ère} intention chez l'immunocompétent mais le prélèvement de la moelle osseuse reste la référence.

-Aspiration ganglionnaire : c'est le moyen le plus utilisé pour mettre en évidence et isoler parasite pendant la leishmaniose canine. Il est parfois préconisé en 2nd intention chez l'homme si les adénopathies sont accessibles.

-Biopsie hépatique : elle est possible au cours de la LV mais comme la ponction splénique elle est peu utilisée et est recommandée si le myélogramme et les tests sérologiques ne sont pas concluants.

-Prélèvement urinaire : les urines sont collectées facilement et de manière non invasive. Le parasite peut être retrouvé dans les urines lors de leishmanioses viscérales en phase active à cause de lésions rénales. On peut rechercher dans les

urines les anticorps anti leishmanies par des méthodes sérologiques (ELISA ou DAT agglutination) ou des antigènes parasitaires par agglutination aux particules de latex. La recherche du génome parasitaire par PCR peut aussi se faire.

Chez le patient sidéen, la dissémination du parasite se fait dans des localisations rares comme l'estomac, les intestins, la peau, les poumons, la plèvre. Des prélèvements dans ces tissus peuvent se faire : biopsies digestives, liquide de lavage broncho-alvéolaire, liquide pleural... Aussi, dans ce cas le sérodiagnostic est moins sensible du fait de l'immunodépression et l'on privilégie parmi les techniques existantes le western blot. L'antigénémie paraît indiquée dans ce cas car son résultat ne dépend pas du statut immunitaire du patient. Sa sensibilité est donc augmentée comparativement aux techniques sérologiques.

III.2.2-Leishmaniose Tégumentaire [43] [26]

-LCL : L'utilisation de la sérologie pour le diagnostic de LCL n'est pas justifiée, elle ne présente pas d'intérêt. L'Intraderoréaction à la leishmanine (IDR), ou réaction de Monténégro est possible mais son intérêt diagnostique paraît limité. Le diagnostic de la LCL repose sur la mise en évidence du parasite, par exam direct au microscope, par culture ou par PCR. La qualité du tissu étudié est importante, le prélèvement de peau se fait au niveau des berges de la lésion par scarification au vaccinostyle, biopsie cutanée, ponction aspiration. [43]

-LCD : Pour la forme cutanée diffuse le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite au niveau des lésions par examen direct au microscope, culture ou PCR. La sérologie est possible mais l'IDR est anergique.

-LCM : Le diagnostic de la forme cutanéomuqueuse passe aussi par la mise en évidence du parasite au microscope et culture. La sérologie est possible et la PCR est essentielle pour identifier l'espèce responsable.

IV-TRAITEMENT [6] [44] [27]

IV.1-PROBLEMATIQUE

La mise en place d'un traitement anti-leishmanien en France reste complexe et doit prendre compte plusieurs critères comme le rapport bénéfice/risque des traitements, le statut immunitaire de la personne à traiter, le degré de résistance du parasite aux diverses molécules.

Depuis les années 1940 la thérapeutique des leishmanioses est dominée par les dérivés stibiés. Cependant, lors de co-infections VIH et du fait de résistances à ces dérivés de l'antimoine, d'autres molécules comme l'amphotéricine B tendent à s'imposer en traitement de 1^{ère} ligne. La pentamidine présente un intérêt dans certaines leishmanioses tégumentaires et est indiquée en 2^{ème} ligne chez les patients co-infectés par le VIH. L'efficacité des différentes molécules est « espèce dépendante » et l'acquisition de résistance aux dérivés stibiés par certaines souches de *Leishmania infantum* a été notamment rapportée sur le pourtour méditerranéen. Ces phénomènes de résistance seraient favorisés par des traitements discontinus ou à doses trop faibles, un arrêt avant la cure complète ou la difficulté à traiter le réservoir canin.

Chez l'immunodéprimé, la leishmaniose constitue une maladie opportuniste et pose de réels problèmes thérapeutiques avec des rechutes très élevées et des effets indésirables plus fréquents et plus sévères que chez l'immunocompétent. Un suivi parasitologique sur le long terme et un schéma prophylactique semblent donc importants.

Même si les effets et les propriétés de ces molécules sont mieux connus qu'au début, leur utilisation reste délicate du fait notamment de leur voie d'administration parentérale, voire exclusivement (amphotéricine B) ou préférentiellement (pentamidine) intraveineuse en perfusion lente. A ces contraintes logistiques s'ajoute le risque de toxicité de ces molécules possédant des effets indésirables nombreux et pouvant être sévères.

Aussi, ce sont des traitements coûteux ce qui rend problématique leur utilisation dans des zones où la population à un bas niveau socio-économique et où la couverture médicale est faible.

Enfin, les nombreuses études concernant des molécules potentiellement leishmanicides sont d'inégales valeurs : expérimentation *in vitro* uniquement, essais cliniques sur des formes cutanées spontanément curables, études menées sur un effectif réduit et sans groupe de contrôle. Des médicaments potentiels sérieux ont parfois du mal à émerger parmi la multitude d'études manquant de fiabilité.

IV.2-LES MOLECULES DISPONIBLES [38] [27] [44]

De nombreuses molécules sont utilisables en France pour le traitement des leishmanioses, chacune ayant une spécificité et une efficacité différente. On retrouve des molécules utilisées à la fois chez le chien et chez l'homme. (cf annexe 2)

Famille	Molécule	Spécialité	Cible d'action	Principaux effets Ilaire
Polyène	Amphotéricine B desoxycholate	Fungizone®	Altération membranaire par fixation à l'ergostérol	Toxicité rénale (Fungizone® >>AmBisome®) Hypokaliémie, fièvre, frissons, nausées, vomissements
	Amphotéricine B liposomale	AmBisome®		
Dérivé pentavalent de l'antimoine	Antimoniote de méglumine	Glucantime®	Synthèse de l'ATP lors des métabolismes bioénergétiques	Toxicités cardiaques, hématologiques, hépatique et rénale, asthénie, anorexie, céphalées, nausées, vomissements, myalgies, arthralgies, DRESS
Hexadecyl-phosphocholine	Miltéfosine	Impavido®	Cytostatique	Térogénicité, diarrhées (50% des cas), nausées, vomissements, intolérances rénales ou hépatiques
Diamidine	Iséthionate de pentamidine	Pentacarinat®	Synthèse de l'ADN	Toxicités rénales et hématologiques, trouble du métabolisme glucidique (hypoG→dibète), et troubles électrocardiographiques
Azole	Fluconazole	Triflucan®	Synthèse de l'ergostérol	Bonne tolérance générale, nausées, flatulences, douleurs abdominales, diarrhées, rashs
Anti-ischémique et anti-TNF	Pentoxyfilline	Torental®	Anti-TNFα	Troubles digestifs (rares), allergies, flush, hypotension

Tableau 9: anti-leishmaniens utilisables en France et principaux effets secondaires en cas d'administration systémique [44]

IV.2.1-Dérivés pentavalents de l'antimoine

L'antimoine initialement trivalent puis pentavalent car mieux toléré constitue depuis 1940, le traitement historique de la leishmaniose viscérale dans la plupart des régions du monde. Son mécanisme d'action est mal connu, l'antimoine inhiberait la synthèse de l'ATP lors des échanges bioénergétiques.

L'antimoine de méglumine (Glucantime®) a été pendant longtemps le traitement de référence de la LV méditerranéenne à *L. infantum* et a permis d'obtenir des taux de guérison supérieurs à 95%, pour un coût inférieur aux autres thérapeutiques.

Cependant, ces dérivés présentent un certain nombre d'inconvénient : ils doivent être administrés par voie parentérale et requièrent une longue période de traitement : le schéma classique recommandé par l'OMS est une injection intramusculaire de 60mg/kg/j de Glucantime® pendant une durée de 28 jours. De plus, ils sont responsables de problèmes d'intolérances : effets de stibio-intolérance (fièvre myalgies, asthénie) apparaissant dès les premières injections et régressant à l'arrêt de celle-ci et effets de stibio-intoxication graves (atteintes cardiaques rénales ou pancréatiques) survenant en fin de cure et traduisant un surdosage lié à l'accumulation. Aussi, l'émergence de souches résistantes de leishmania, dont *Leishmania infantum* sur le pourtour méditerranéen, l'augmentation des rechutes après traitement chez les immunodéprimés ont fait rechercher d'autres alternatives thérapeutiques dont notamment l'amphotéricine B.

IV.2.2-Amphotéricine B

L'amphotéricine B isolé en 1955 d'un *Streptomyces* est un antibiotique de la classe des macrolides. L'amphotéricine B se fixe sur les stérols membranaires des leishmanies et empêche leur croissance : son affinité pour l'ergostérol modifie la perméabilité membranaire parasitaire ce qui entraîne une perte létale de substances. Cette molécule aurait également une action sur les macrophages en stimulant la production et l'activité phagocytaire.

Cette molécule a montré une excellente efficacité dans le traitement des leishmanioses viscérales. Les effets secondaires rénal (néphrotoxicité dose

dépendante) et hématologique (anémie) sont diminués par l'utilisation de la forme liposomale.

Le développement d'une forme lipidique d'amphotéricine B (AmBisome®) a permis une délivrance ciblée et donc l'amélioration de son rapport bénéfice/risque avec une meilleure tolérance et une pharmacocinétique et une diffusion permettant une durée d'administration réduite.

En France, l'amphotéricine B liposomale était indiquée en seconde intention chez l'immunocompétent, en cas de résistance probable ou prouvée aux antimoniés. L'ANSM a rédigé un protocole thérapeutique temporaire autorisant la prescription de ce médicament en première intention chez l'immunocompétent et permet donc son remboursement. Depuis le début de son utilisation, plusieurs schémas d'administration ont été proposés : une perfusion d'une heure trente de 3mg/kg/j pendant cinq jours et un rappel au dixième jour ou une perfusion de 10mg/kg/j pendant deux jours.

Même si son prix d'achat est plus élevé que le Glucantime®, sa durée de traitement est plus courte ce qui diminue le coût liés à l'hospitalisation et au suivi nécessaire lors d'un traitement par antimoniés.

IV.2.3-Miltéfosine

A l'origine utilisée en pommade comme antinéoplasique dans le traitement des métastases cutanées du cancer du sein, la miltéfosine est le premier antileishmanien disponible par voie orale sous forme de comprimés. Son mode d'action est double, son activité leishmanicide repose d'une part sur une cytotoxicité directe envers la leishmanie et, d'autre part sur des propriétés d'immunomodulation par activation de fonctions immunes.

Mise sur le marché en Inde en 2002, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments lui a accordé le statut de médicament orphelin. L'intérêt et l'efficacité de la miltéfosine dans leishmaniose viscérale ont surtout été évalués par le biais d'études menées en Inde où *Leishmania donovani* est l'espèce responsable. En Inde, le traitement consiste en une cure de 28 jours à raison de 1 ou 2 comprimés de 50 mg par jour. Elle a été peu évaluée dans l'infection à *Leishmania infantum* même

si quelques succès thérapeutiques isolés ont été rapportés. En médecine vétérinaire, elle a montré une efficacité clinique et parasitologique sur *Leishmania infantum* sans toutefois éradiquer le parasite.

Cette molécule est assez bien tolérée malgré les troubles digestifs mais expose à un risque tératogène ce qui limite sa prescription à grande échelle. Aussi, les effets indésirables possibles hépatiques et rénaux nécessitent un suivi régulier de ces fonctions.

La miltéfosine a obtenu en 2004 une autorisation de mise sur le marché européen et est disponible en utilisation temporaire d'utilisation (ATU) en France chez les patients en échec thérapeutique. La dose recommandée en France est de 2,5mg/kg/j pendant quatre semaines.

IV.2.4-Pentamidine

La pentamidine a été introduite dans le traitement de la LV en 1939. Elle agit par inhibition de la synthèse de l'ADN leishmanien en bloquant la thymidine synthétase par fixation à l'ARN transfert et perturbe l'activité de la mitochondrie. Elle est efficace dans la LV uniquement à fortes doses et présente de nombreux inconvénients limitant son utilisation: voie exclusivement parentérale, tolérance immédiate souvent médiocre (réaction locale, allergie) et toxicité importante. Elle s'utilise classiquement en intramusculaire ou perfusion veineuse lente d'une heure à la dose de 3-4mg/kg/injection un jour sur deux pour une cure de dix injections maximum. Son utilisation à faible dose reste une option raisonnable dans certaines formes de LC ou en prophylaxie secondaire de la LV de l'immunodéprimé.

IV.2.5-Fluconazole

Les antifongiques azolés empêchent la synthèse de l'ergostérol membranaire de leishmania en inhibant la 14 α déméthylase, enzyme permettant la déméthylation du 14 α méthylstérol en stérol. Il y a alors accumulation du 14 α méthyl stérol fragilisant la membrane parasitaire ce qui aboutit à la destruction du parasite. Parmi les molécules disponibles, le fluconazole a donné de bons résultats en association avec l'allopurinol. Cependant son utilisation paraît délicate chez les patients co-infectés par le VIH ayant un risque d'émergence de *Candida*.

IV.2.6-Pentoxifylline

La pentoxifylline est un dérivé des xanthines, il est utilisé sous forme orale (400 mg 3 fois par jour) pour son activité anti TNF- α en association avec l'antimoine de méglumine dans certaines leishmanioses cutanée et muqueuses.

IV.2.7-Aminosidine = paromomycine

L'aminosidine sulfate développé dans les années 1960 est un antibiotique de la famille des aminosides administré par voie intraveineuse et présente une activité antibactérienne mais aussi anti-leishmanienne. Il agit par fixation aux ribosomes et bloque ainsi la synthèse protéique. Sa bonne tolérance et son faible coût sont avantageux mais elle n'est pas disponible en France pour cette indication sauf, dans de rares cas complexes, en ATU nominative.

IV.2.8-Interféron gamma

L'interféron gamma est une lymphokine produite naturellement par les lymphocytes T helper et les cellules tueuses après leur stimuli et possède de nombreuses propriétés immunomodulatrices, dont l'activation des macrophages. Chez le sujet atteint de leishmaniose viscérale, il y a insuffisance de production d'IFN- γ et d'IL2 entraînant un défaut de l'activité anti leishmanienne des macrophages. L'apport de cette lymphokine de synthèse paraît donc intéressant pour relancer la production de radicaux oxygénés et de dérivés nitrogénés et l'activité microbicide des macrophages. Il est admis que cette thérapeutique n'ait aucun intérêt en monothérapie et qu'en association aux dérivés stibiés, elle majorerait l'efficacité anti-leishmanienne. Aussi, son coût élevé et sa toxicité dose dépendante sont des inconvénients majeurs. Actuellement aucune recommandation concernant l'utilisation de l'IFN- γ que ce soit en association ou en monothérapie.

IV.3-PROPOSITION D'UN CONSENSUS [30]

Les molécules utilisées dans le traitement des leishmanioses sont des molécules difficilement maniables, potentiellement toxiques et coûteuses. Cette complexité induit des prescriptions très diverses, certaines n'étant pas très optimales.

En 2008, la société de pathologie exotique a consacré une séance au traitement des leishmanioses en France au cours de laquelle a été proposé un premier référentiel consensuel. Ce référentiel regroupe la prise en charge des principales formes de leishmanioses rencontrées en France qu'elles soient autochtones (dues à *L. infantum*) ou importées (dues à des espèces différentes). Les indications thérapeutiques doivent tenir compte de la forme clinique de leishmaniose mais aussi du terrain de l'hôte infecté et du stade de la maladie. [44] (cf tableau)

Pour éviter l'apparition de résistances aux nouvelles thérapeutiques utilisées chez l'homme, l'OMS recommande que l'amphotéricine B, la miltéfosine et la paromomycine ne soient pas utilisées en pratique vétérinaire [38]

D'une manière générale le choix thérapeutique de la leishmaniose viscérale due à *Leishmania infantum* s'est simplifié chez le patient immunocompétent alors qu'il reste complexe chez les immunodéprimés où l'évolution peut être chronique ou comporter des complications inhabituelles et des manifestations cutanées. Une fois le diagnostic confirmé le traitement doit être mis en place immédiatement, l'efficacité de la thérapeutique étant conditionnée par le stade de la maladie. L'AmBisome® est proposé comme traitement de première intention chez l'immunocompétent et en traitement d'attaque chez l'immunodéprimé. Chez ce dernier, une prophylaxie secondaire est souvent proposée mais un manque de données empêche de proposer un schéma bien défini. Certains estiment qu'un arrêt de la prophylaxie secondaire peut être envisagé chez un patient ne présentant pas de récurrence clinique depuis 3 à 6 mois et ayant un taux de lymphocytes supérieur à 200 cellules/mm³ depuis au moins six mois,

Bien que la forme cutanée soit moins grave que la forme viscérale, le choix thérapeutique reste délicat et dépend de l'espèce en cause, du caractère de la lésion, du risque de dissémination et du souhait du malade. Du fait du risque limité

de l'évolution vers une forme grave et des potentiels effets indésirables engendré par un traitement, l'abstention thérapeutique peut être préconisée. Parfois un traitement local par injection intralésionnelle d'antimoine de méglumine ou bien un traitement général par AmBisome® peut être envisagé. Concernant la LC à *Leishmania infantum*, le référentiel recommande la même approche que pour la LC à *Leishmania major*, considérant (sans preuve directe) que le bénéfice apporté par cryothérapie peut être exploitable.

Concernant les très rares cas de leishmanioses muqueuses à *L. infantum*, il n'existe pas de recommandations concernant les molécules à utiliser.

Indications principales	Option
LV de l'immunocompétent	Amphotéricine B liposomale (dose totale 20 mg/kg) Enfant : 10 mg/kg J1 et J2 Adulte : 5 mg/kg J1 à J4
LV chez le patient VIH immunodéprimé : attaque	Amphotéricine B liposomale 30–40 mg/kg cumulés (posologie unitaire ≥ 5 mg/kg)
LV chez le patient VIH immunodéprimé : prophylaxie secondaire	Amphotéricine B liposomale (posologie unitaire ≥ 5 mg/kg) ou antimoniate de méglumine* (20 mg SbV/kg toutes les 2 à 4 semaines) ou iséthionate de pentamidine (3–4 mg/kg (sel) toutes les 2 à 4 semaines) Arrêt possible de la prophylaxie secondaire et surveillance clinicobiologique incluant PCR quantitative si : Absence de récurrence clinique depuis 3–6 mois Et CD4 $> 200/\text{mm}^3$ depuis au moins 6 mois Et remontée des CD4 avec un delta $> 100/\text{mm}^3$ sous traitement antirétroviral
LC à <i>L. major</i>	1. Lésion(s) en zone couverte peu gênante(s) et patient acceptant cette option : Abstention (cf. notes) + surveillance 2. Absence d'un ou plusieurs critères ci-dessus : Antimoniate de méglumine intralésionnel + cryothérapie (sous MEOPA et anesthésie épicutanée chez l'enfant de moins de 8 ans) 3. Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections ou échec : Malgré un faible niveau de preuve on propose : Amphotéricine B liposomale 20 mg/kg sur 2 à 8 jours ou Photothérapie dynamique ou fluconazole oral (2,5–3 mg/kg x 42 j éventuellement avec dose de charge) Dans tous les cas envisager la participation à une étude clinique sur aminosides topiques.
LC à <i>L. tropica</i> ou <i>L. infantum</i>	1. Antimoniate de méglumine intralésionnel + cryothérapie (sous MEOPA chez l'enfant de moins de 8 ans) 2. Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections. Malgré un faible niveau de preuve on propose : AmBisome 20 mg/kg sur 2 à 8 jours Dans tous les cas envisager la participation à une étude clinique sur aminosides topiques.
LC à <i>L. guyanensis</i> / <i>panamensis</i>	1. Isethionate de pentamidine 4 mg/kg IV x 3 sur 5 jours ou 7 mg/kg unique IM (si contraintes de suivi) 2. Après échec de 2 cures d'iséthionate de pentamidine : Antimoniate de méglumine* (Glucantime). 20 mg SbV/kg/j x 20 jours IVL ou IM ou miltéfosine (ATU)
LC à <i>L. braziliensis</i>	1. Antimoniate de méglumine* 20 mg SbV/kg/j x 20 jours IVL ou IM 2. Après échec de 2 cures d'antimoniate de méglumine : Amphotéricine B liposomale 20 mg/kg sur 2 à 8 jours ou miltéfosine (ATU)
LM à <i>L. braziliensis</i>	Antimoniate de méglumine* 20 mg SbV/kg/j x 28 jours IVL ou IM + pentoxifylline En cas d'échec, on propose : Amphotéricine B liposomale et/ou miltéfosine

Tableau 10: référentiel proposé pour la prise en charge des principales formes de leishmanioses rencontrées en France [44]

PARTIE 4 : prévention et risque d'extension de la maladie

I-Prophylaxie [28] [38] [27] [1]

I.1-LUTTE ANTI VECTORIELLE

La durée de vie dans l'environnement du phlébotome étant beaucoup plus longue que les quelques minutes passées au contact des hôtes vertébrés, il semble logique de tenter de contrôler les populations de vecteurs avant qu'elles ne rentrent en contact avec leurs hôtes. La lutte anti vectorielle peut se faire contre les phlébotomes adultes ou contre les formes larvaires et doit tenir compte des différences de comportement des vecteurs liées aux différences d'espèces impliquées selon les pays. [28] [38]

Au niveau mondial, la lutte anti vectorielle comprend la pulvérisation à l'intérieur des habitations d'insecticides à effets rémanents et l'utilisation de moustiquaires à maille très fine imprégnées. La lutte contre les vecteurs exophiles, reposant à l'extérieur est plus difficile. Des pays comme le Népal ont en plus développés des programmes de gestion écologique des vecteurs en plâtrant les murs intérieurs des maisons à la chaux, en utilisant des pièges lumineux ou des systèmes d'aspiration. En Inde, partir de 1950, la pulvérisation à large échelle du dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) a permis pendant un certain temps une nette diminution de la leishmaniose viscérale sur le continent mais la population de phlébotomes s'est rapidement reconstituée à l'arrêt des campagnes de désinfection.

En France, la lutte généralisée contre les phlébotomes ne présente pas un intérêt majeur du fait de la faible fréquence de la maladie humaine et de sa difficulté de mise en œuvre (coût financier, vecteurs difficilement accessibles).

I.2-LIMITATION DES RESERVOIRS

Plusieurs mesures prophylactiques visant à lutter contre les réservoirs du parasite sont utilisables chez le chien en vue de diminuer le risque d'infection du chien concerné, et donc indirectement de ses congénères et de l'homme.

La lutte contre les réservoirs en zone d'endémie dans certains pays comme au Brésil s'est faite par l'abattage des chiens malades. Cette stratégie d'élimination des chiens infectés, n'a pas été efficace probablement du fait de la réintroduction fréquente de chiens infectés, des délais de diagnostic et des difficultés à assurer une couverture optimale. La fréquence de la population canine porteuse asymptomatique et contaminante pour le vecteur complique par ailleurs cette approche. Aussi, en plus d'une efficacité transitoire, cette stratégie de contrôle a été fortement débattue notamment pour des raisons d'ordre éthique.

Le traitement de tous les chiens atteints ne paraît pas être une stratégie de contrôle efficace car les rechutes sont fréquentes et les chiens cliniquement sains restent porteurs du parasite pendant des semaines. De plus, l'utilisation très répandue des médicaments anti-leishmaniens par les vétérinaires peut conduire au développement de résistance du parasite.

Ainsi, en France, la lutte contre les réservoirs des leishmanies repose essentiellement sur la prévention de l'infection canine par l'utilisation de répulsifs et la vaccination canine. [43]

La principale limite de la lutte chimique vis-à-vis des phlébotomes est l'inévitable développement de résistances aux insecticides. Cependant, pour l'instant il ne semble pas exister de chimiorésistance chez les phlébotomes qui parasitent les chiens en France. [28]

I.2.1-chimioprévention

L'utilisation de répulsifs, défini en entomologie médicale comme une substance qui induit chez un arthropode un mouvement de retrait (par rapport à son hôte potentiel), permet la protection du chien contre les piqûres infectantes mais aussi la diminution

des risques de transmission d'un animal infecté (quel que soit son statut clinique) à un phlébotome.

Deux molécules de la famille des pyréthrinoides, la perméthrine et la deltaméthrine ont démontré expérimentalement et dans les conditions de terrain leur efficacité anti phlébotome. Ce sont des molécules synthétiques dont la structure est dérivée des pyréthrines, insecticides naturels issus de la fleur du pyrèthre et facilement dégradés par la chaleur et la lumière. Les pyréthrinoides sont des insecticides synthétiques moins photosensibles et donc plus rémanents et plus puissants. Chez le phlébotome, ils ont une action neurotrope caractérisée par une dépolarisation des centres nerveux via une interaction avec les canaux sodiques, les récepteurs GABA et ceux du glutamate aboutissant à un effet « knock down » (paralysie des muscles et du système nerveux). Cet effet est rapide et ne laisse pas le temps au vecteur de prendre son repas sanguin.

Ces molécules sont très peu résorbées par les animaux à sang chaud et diffusent rapidement sur la surface corporelle. En cas d'ingestion orale accidentelle, leur métabolisation par les estérases sanguine et hépatique limite leur toxicité. Les pyréthrinoides sont ensuite conjugués puis éliminés dans les urines. L'utilisation de ces molécules est contre-indiquée chez les jeunes chiens et surtout chez les chats en raison de leur capacité métaboliques plus faible que les autres espèces.

Les pyréthrinoides sont peu toxiques lors d'une utilisation normale selon les modalités d'usage. Les effets indésirables les plus courants lors d'une intoxication sont une hypersalivation, des vomissements, une ataxie, une diarrhée, une hyper- ou hypo- thermie et parfois des symptômes cutanés avec dépilation et parfois érythème. Une réaction d'hypersensibilité n'est pas à exclure. Parfois surviennent des fasciculations musculaires et des convulsions. La mort survient en cas de détresse respiratoire. [45] [28]

Une autre molécule, l'imidaclopride appartenant à la famille des néonicotinoïdes et ayant démontré une efficacité contre les puces et les poux peut être utilisée en association avec les pyréthrinoides. En effet, des études en laboratoire ont montré qu'elle stimule l'activité nerveuse ganglionnaire des arthropodes et augmente ainsi l'efficacité de la perméthrine. [27] [45]

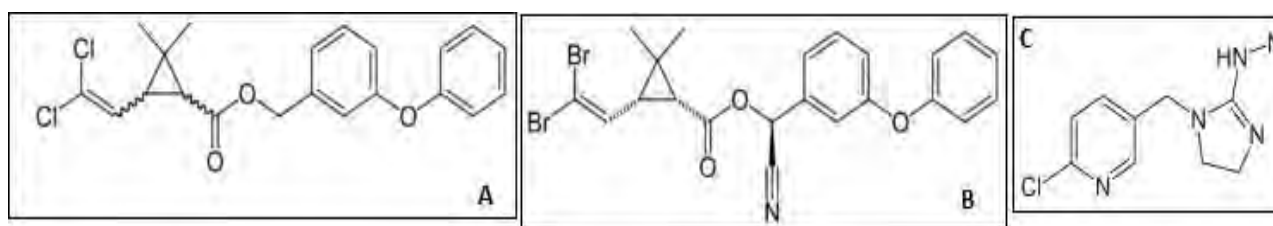


Figure 21: formule chimique développée de A-Permétrine, B-Deltaméthrine, C-Imidaclopride

En France, plusieurs spécialités contenant ces molécules ont une Autorisation de Mise sur le Marché et se présentent soit sous forme de collier canin imprégné ou sous forme de gouttes à appliquer directement sur le pelage (spot-on). Chacune de ces spécialités a un temps de latence (délai séparant l'utilisation du médicament et l'effet insecticide) et une durée d'action qui lui est propre, ce qui conditionne leur prescription. (cf tableau)

Spécialité	Molécules	Présentation	Durée de latence	Durée d'efficacité	Contre-indications principales	Activité sur autres parasites
Advantix®	Imidaclopride + Perméthrine	Spot on (surface)	2 jours	3 semaines	Ne pas utiliser chez le chat Utilisation possible en gestation/lactation	Puces Tiques Poux
Pulvex® Spot	Perméthrine	Spot on (surface)	Non précisé	8 jours	Ne pas utiliser chez le chat Déconseillé si gestation /allaitement	Puces Tiques
Scalibor®	Deltaméthrine	Collier	7 jours	5-6 mois	Déconseillé en cas de gestation (possible si lactation)	Tiques

Tableau 11:spécialités disponibles en France pour lutter contre les Phlébotomes [28]

II.2.2-Vaccin [46] [47] [48]

1-Vaccin utilisés chez le chien

Plusieurs essais de vaccination ont été menés contre la leishmaniose canine en Amérique du sud, notamment au Brésil, et en Europe. Pour être efficace et empêcher l'infection, un vaccin anti leishmanien doit induire une forte réponse immunitaire à dominante cellulaire Th1 qui persiste dans le temps. Les difficultés principales dans le développement de ce vaccin reposent sur la complexité antigénique, les réponses inégales des hôtes et le coût important associés aux investigations.

Les études précliniques sur modèles murins ont permis d'évaluer l'efficacité de plusieurs antigènes leishmaniens, certains pouvant présenter une protection immunitaire potentiellement intéressante pour le développement d'un futur vaccin. De nombreux antigènes ont été testés : promastigotes vivants atténués ou tués (1^{ère} génération), protéines recombinantes de leishmania (2^{ème} génération), ADN codant pour des protéines leishmanienne (3^{ème} génération). En parallèle, plusieurs adjuvants ont été évalués pour leur innocuité et leur capacité à induire une forte réponse immunitaire.

Par la suite, les combinaisons antigène/adjuvant prometteuses ont été testées sur les chiens lors d'études de phases I et II pour évaluer leur innocuité, leur immunogénicité et leur efficacité contre l'infection. Ces études ont révélé certaines limites, d'une part tous les adjuvants ne sont pas adaptés au chien et peuvent induire des effets indésirables, d'autre part, les conditions pour tester les vaccins ne reflètent pas la réalité (unique injection intraveineuse d'un haut taux de promastigotes).

La difficulté à reproduire chez les chiens l'infection naturelle leishmanienne en laboratoire a conduit au développement d'essais réalisés en conditions naturelles (phase III). Les tests se font alors sur des chiens vaccinés exposés durant une longue période à des phlébotomes dans des régions endémiques. Ces essais sont pratiqués en parallèle, ou après, les études de phase I et II requis par les autorités réglementaires.

Actuellement dans le monde, trois spécialités ont une AMM comme vaccin (2^{ème} génération) pour la leishmaniose canine, dont une spécialité disponible en Europe :

-Leishmune®, vaccin composé de Fucose-Mannose-Ligand (FML), comme antigène promastigote de *Leishmania donovani* et de saponine comme adjuvant (QS21 et deux saponines désacylés). De nombreux essais, en laboratoire sur modèles murin, puis en phase III au Brésil ont permis de démontrer son innocuité et son efficacité.

Leishmune® permet le développement d'une réponse immunitaire sélective chez les chiens immunisés avec activation précoce et persistance des phagocytes et stimulation de la production des lymphocytes T CD8+. Il permet de réduire le taux d'infection du phlébotome : chez les chiens immunisés la PCR sanguine et ganglionnaire est négative et les réactions d'immunohistochimie de la peau sont négatives.

Leishmune® a aussi été étudié pour ses propriétés thérapeutiques. En effet, d'après les résultats obtenus, il semblerait que ce vaccin soit capable d'améliorer le statut clinique de chiens précédemment infectés et de prévenir l'évolution de la maladie chez ces chiens. Si Leishmune® pourrait être utilisé en tant que vaccin thérapeutique, il est actuellement utilisé uniquement pour ses propriétés prophylactiques chez les chiens séronégatifs.

Leishmune® aurait également pour propriété de bloquer la réplication du parasite dans le phlébotome (via les anticorps anti leishmanies générés) et donc de limiter sa transmission à un chien ou à un humain. En interrompant le cycle biologique du parasite, il pourrait être utile au contrôle de la zoonose.

Il s'agit du premier vaccin contre la leishmaniose canine à avoir été commercialisé, il est utilisé au Brésil depuis 2004. [49]

-Leish-Tec® est un vaccin composé d'un antigène recombinant A2 d'amastigotes et de saponine comme adjuvant. Contrairement à Leishmune®, peu d'essais ont été effectués pour ce vaccin mais il a obtenu une AMM au Brésil en 2008.

-Canileish® est un vaccin composé de protéines purifiées excrétées et sécrétées de *leishmania infantum* (LiESP) en tant qu'antigène et de saponine (QA-21) comme

adjuvant. Avant sa mise sur le marché, sa sécurité et son efficacité ont été étudiées dans le cadre de deux études de sécurité réalisées en laboratoire chez des chiens non infectés par la leishmaniose (surdose et administration unique et répétée) et d'un essai sur le terrain qui s'est étendu sur deux ans et a porté sur des chiens vaccinés et des chiens de contrôle soumis à l'exposition naturelle à l'infection dans des zones à risque d'infection élevé

Le vaccin CaniLeish® a été mis au point par BVT (Bio Véto Test), en coopération avec l'IRD (Institut de Recherche pour le Développement), et les équipes de R&D du groupe Virbac. Il a obtenue en 2011 une AMM Européenne et est commercialisé par le laboratoire Virbac. Il s'agit du seul vaccin en France disponible à l'heure actuelle contre la leishmaniose canine et s'effectue sur un chien en bonne santé, d'au moins six mois et indemne de toute infection leishmanienne. Dans un but d'efficacité maximale, le protocole vaccinal repose sur trois injections à trois semaines d'intervalle en dehors d'autres valences vaccinales. L'Immunité s'installe à partir de la 4^{ème} semaine qui suit la 3^{ème} injection et dure environ un an après la dernière injection. Un rappel annuel doit être effectué. [1]

2-Les essais sur l'humain

Même s'il n'existe pas actuellement de vaccin humain autorisé pour la prévention de la leishmaniose, des essais pour la formulation d'un vaccin humain ont été effectués. **Leish-111f**, qui correspond à une fusion de trois protéines relativement conservée de *Leishmania major* formulé avec MPL-SE comme adjuvant a été évalué en tant que vaccin lors d'essais clinique de phase II sur des humains. Il a aussi été évalué en tant que vaccin thérapeutique sur des humains présentant une leishmaniose viscérale.

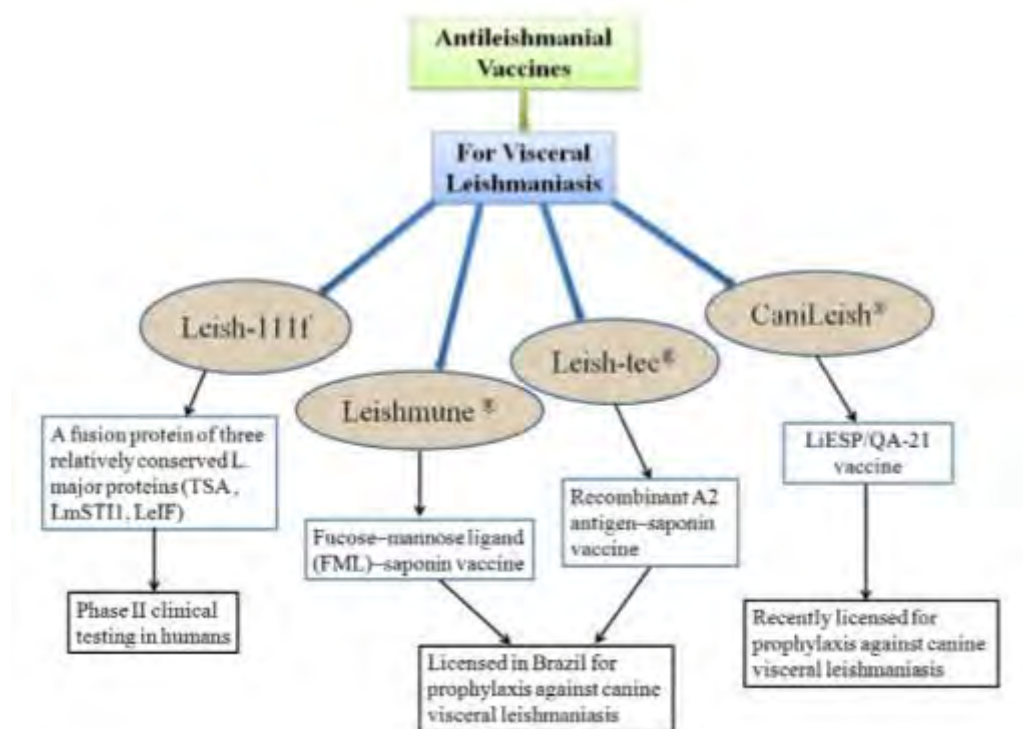


Figure 22: vaccins antileishmaniens canins et humains commercialisés ou en phase d'étude clinique [47]

III.2.3-Propositions prophylactiques

La lutte contre les réservoirs est fondée sur la chimioprophylaxie et la vaccination. Chacune de ces techniques prophylactiques ne protège pas le chien à 100% d'une infection leishmanienne. Si elle est possible, l'association permet d'augmenter la protection. Le tableau ci-dessous propose la combinaison de ces 2 stratégies selon le statut et le mode de vie de l'animal.

Chien vivant hors zone d'enzootie	Chien vivant en zone d'enzootie
Prophylaxie à mettre en œuvre lors d'un séjour en zone d'endémie : -utilisation d'insecticide répulsif pour les séjours brefs ou occasionnel (attention au temps de latence) -Canileish® si chien de plus de 6 mois et séronégatifs + insecticide pour des séjours réguliers ou de longue durée	Chiot de moins de 6 mois ou chien n'ayant pas les critères requis pour la vaccination : insecticide répulsif, dépistage sérologique annuel
	Chien de plus de 6 mois et séronégatif : insecticide + Canileish®
	Chien séropositif et asymptomatique : suivi clinique, biologique et sérologique + insecticide
	Chien en cours de traitement ou en convalescence : suivi clinique, biologique et sérologique+ allopurinol+ insecticide

Tableau 12: propositions prophylactiques selon le statut de l'animal et le degré d'exposition à l'infection à *Leishmania infantum* (d'après le groupe Leishvet)
[28]

III.3-PROPHILAXIE HUMAINE [27]

Dans le monde la prophylaxie humaine contre les leishmanioses viscérale et cutanée repose sur les mesures collectives de prévention par le biais de dépistage actif et la mise en place de traitements. Cependant certaines barrières rendent difficile cette prophylaxie : la maladie se transmet dans des zones rurales reculées, beaucoup de malades ne sont pas diagnostiqués (car non soignés) et la déclaration de la leishmaniose est obligatoire uniquement dans 33 des 88 pays d'endémie. Pour faciliter leur mise en œuvre, l'OMS a défini des mesures de lutte à mettre en place.

L'OMS donne priorité à la prévention des foyers humains à l'origine d'épidémies périodiques et mortelle de leishmaniose viscérale. Dans ce cas, l'efficacité de la lutte est conditionnée par l'aire de distribution du vecteur, l'absence de réservoir animal et le fait que la transmission soit essentiellement interhumaine.

Les mesures individuelles de prévention reposent sur l'utilisation de moustiquaires à maille très fines imprégnées de pyréthrinoïdes de synthèse qui donne une bonne protection individuelle, notamment dans les foyers où l'homme est le seul réservoir.

Il est aussi nécessaire d'éviter l'installation de nouvelles habitations dans les zones connues à haut risque.

En France, sur le pourtour méditerranéen les seules mesures prophylactiques individuelles efficaces pendant la période sensible sont l'utilisation de moustiquaires imprégnées, le port de vêtements couvrants, le fait d'éviter les promenades à la tombée du jour au bord de bois et surtout l'utilisation de produits répulsifs sur les zones de peau découvertes.

Concernant la population à risque, c'est-à-dire les personnes travaillant à l'extérieur exposées aux piqures de phlébotome, il existe des formations sensibilisant sur les risques liés à la leishmaniose viscérale et sur les mesures collectives et individuelles de prévention.

II-Evolution de la leishmaniose en France

II.1-LEISHMANIOSE CANINE [50] [20] [5] [52]

La distribution sur le territoire Français de la leishmaniose canine est difficile à évaluer, les enquêtes sérologiques et par biologie moléculaire sont difficilement réalisable à grande échelle et ne traduisent pas la réalité de la maladie canine. L'assemblage de publications peut être très utile mais semble limité par le fait que les études sont souvent fondées sur des techniques différentes et sont systématiquement réalisées dans les mêmes zones. Aussi, dans ces travaux, le caractère autochtone d'un cas est rarement évalué ou démontré.

II.1.1-Enquêtes auprès des vétérinaires

Trois enquêtes nationales ont été conduites en 1986, 2004 et 2011 par le professeur Bourdeau. Pour limiter les biais, elles ont été réalisées selon des modalités identiques et ont été basées sur la collaboration volontaire des cliniques vétérinaires Françaises. Elles prétendent refléter au mieux les réalités du terrain et traduisent la fréquence et la distribution de la maladie.

L'enquête de 1986 a permis de dresser la première carte évaluant l'importance de la leishmaniose en France.

L'enquête de 2004 montre une forte évolution par rapport à 1986. On peut noter que 13 départements comptaient plus de 50 cas annuel de leishmaniose en 2004 contre 8 départements en 1986. 7 départements en 1986 et en 2004 recensaient entre 11 et 50 cas par an, et 4 départements en 2004 (contre 3 en 1986) déclaraient 6 à 10 cas par an.

L'enquête de 2011 portant sur les années suivantes, a montré une accentuation du processus avec extension de la zone d'enzootie. Cette enquête couvre l'ensemble du territoire national avec un taux de participation proche de 23,7% (environ 1400 cliniques vétérinaires) laissant peu de chance à l'absence de détection de réalités épidémio-cliniques.

Les données de ces enquêtes suggèrent une extension de la maladie canine vers le Sud-Ouest et une intensification vers le Nord (Ardèche, Drome, Lozère).

Le chiffre global du nombre de cas est probablement resté stable entre 2004 et 2012 avec environ 40000 chiens malades chaque année. La dynamique estimée traduit d'une part une régression probable dans la plupart des départements de la zone traditionnelle d'enzootie à l'exception des Alpes maritimes et de la Corse où l'incidence globale semble encore augmenter (diminution du nombre moyen de cas cliniques par rapport à 2004). Cependant la distribution géographique a évolué, on observe une dynamique d'extension en périphérie de la zone d'enzootie formant ainsi un « front » de progression probable.

Aujourd'hui, la zone d'enzootie est désormais clairement établie et couvre au moins 23 départements. Mais en y ajoutant ceux dans lesquels la moyenne de cas cliniques est supérieure à la moyenne nationale (suggérant une leishmaniose autochtone) et les départements limitrophes dans lesquels les cas apparents de leishmaniose autochtones mais isolés sont en augmentation on obtient 32 départements du tiers sud du pays.

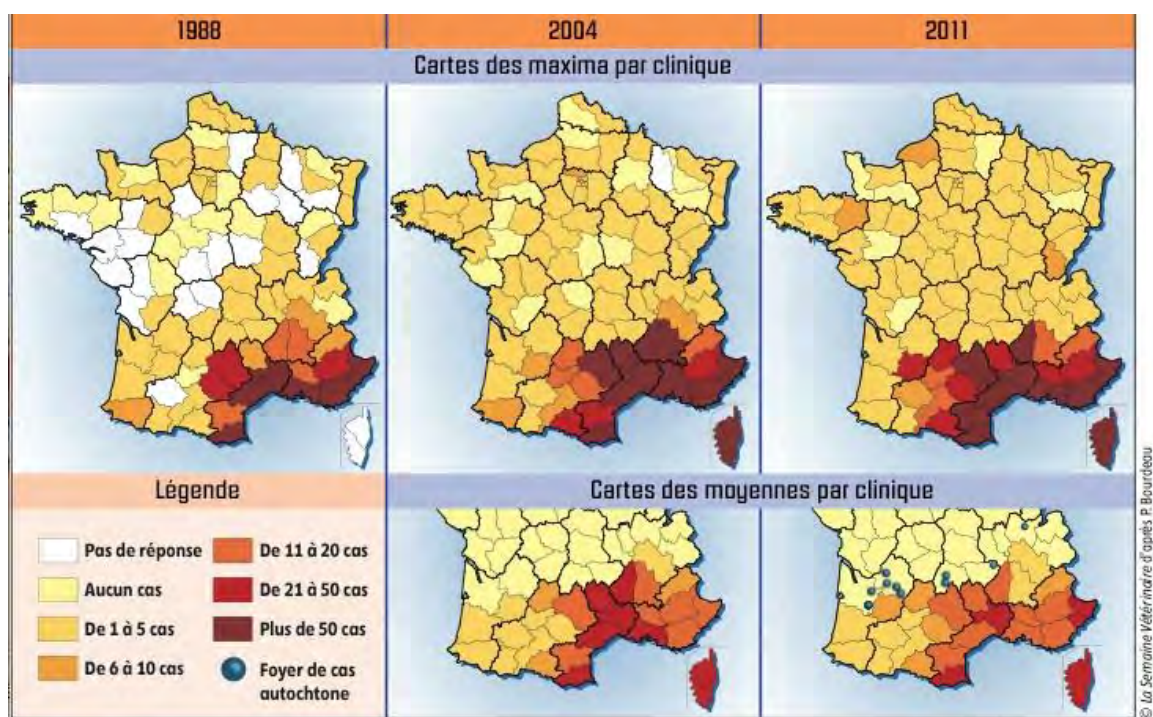


Figure 23: évolution du nombre de cas de leishmaniose canine en France métropolitaine de 1988 à 2011 et nombre de cas moyens par clinique (P. Bourdeau)

II.1.2-Recueil de données et cartographie du risque

Les données recueillies grâce aux enquêtes de Bourdeau ont été complétées par d'autres travaux. Dans le cadre d'un projet Européen (EDEN projet), a été réalisée une base de données rétrospective prenant en compte les données disponibles sur la leishmaniose canine en France de 1965 à 2007.

Les cas de leishmanioses autochtones ou les enquêtes de dépistages collectés proviennent d'articles publiés, de thèse ou de registre de laboratoires ou autres structures. Les localités des cas ou des enquêtes ont été géo-référencées par utilisation d'un système d'information géographique. Cette base de données a permis la réalisation d'une carte de présence concernant 425 localités où la leishmaniose canine a été détectée.

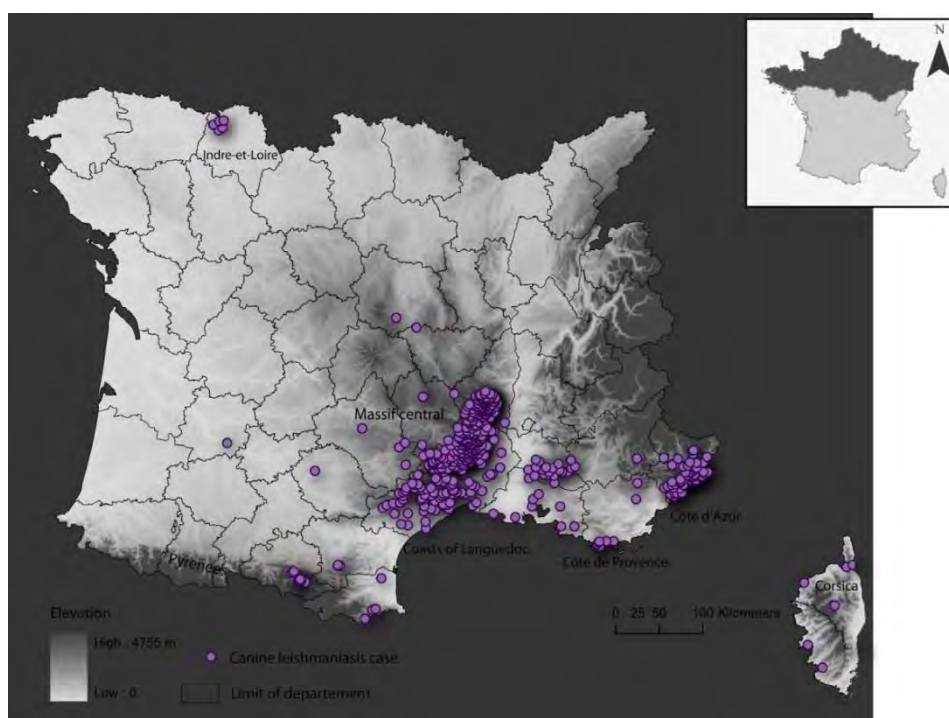


Figure 24: localisation des cas de leishmaniose canine inclus dans la base de données rétrospective 1965-2007, réalisée par le CNRL [51]

Cette carte met en évidence les principales zones enzootiques en particulier le versant méditerranéen des Cévennes et des Alpes et la Côte d'Azur. Les cas moins nombreux concernant la Provence, la Corse et les Pyrénées-Orientales sont mal représentés par ce type de cartographie basée sur l'activité de dépistage de certains centres comme Montpellier, Nice, Lyon ou Marseille.

Une cartographie mono factorielle, variable par variable a ensuite été réalisée et permet de déduire des caractères de répartition simple de la leishmaniose canine. Ainsi on sait que sa distribution est indépendante du nombre de chien, que la majorité de cas apparaît à une altitude entre 200 et 600 mètres. La localisation comparée aux précipitations de printemps et d'été montre que la leishmaniose canine est liée à des zones de précipitations inférieures à 200 mm durant la période de transmission et par rapport aux températures minimales moyennes d'été et d'hiver, elle paraît corrélée à des températures minimales estivales de 12 à 15°C et des températures hivernales de 0 à 6°C.

Par la suite, des comparaisons de cartographie à thématiques multiples (végétation, occupation des sols, climat...) ont été effectuées dans un but de recherche des limites de la leishmaniose canine en relation avec les facteurs environnementaux.

Les résultats ont montré l'existence de deux groupes de leishmaniose canine. Le premier groupe est localisé dans les Cévennes, à une altitude de 200-1000 mètre, avec des températures hivernales basses, 1042 mm environ de pluie par an et une couverture forestière importante. Le second groupe est localisé au niveau de la plaine côtière méditerranéenne, caractérisée par des températures plus hautes, une pluie moins importante et moins de forêts.

A chacun des deux foyers de leishmaniose mis en évidence correspond des caractéristiques environnementales favorables à une des deux espèces de phlébotome, *Phlebotomus ariasi* et *Phlebotomus perniciosus*. En admettant que les variations environnementales influent sur la répartition du vecteur et donc sur le risque de transmission de la leishmaniose canine, les zones à risque ont été établies pour les deux vecteurs.

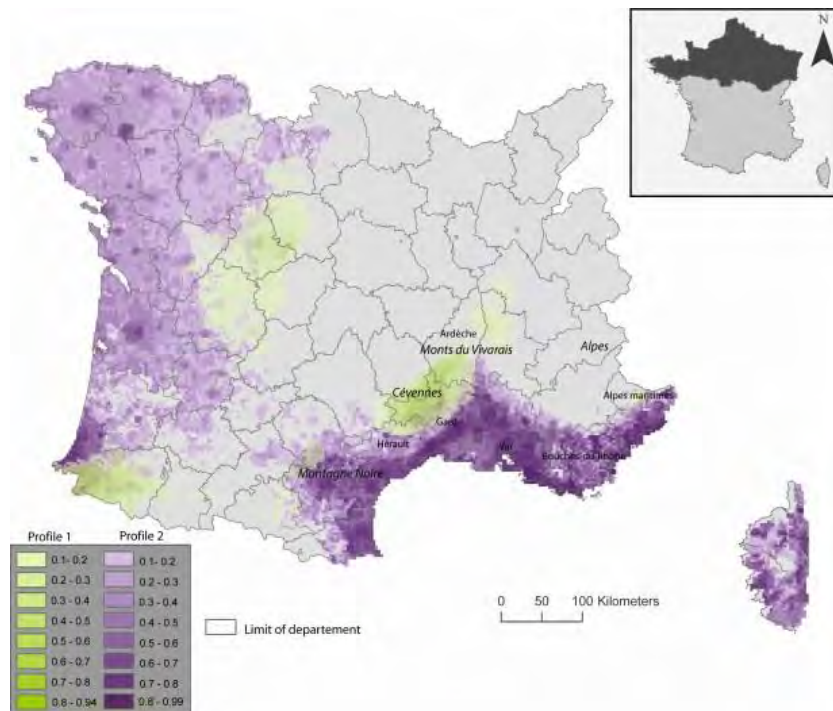


Figure 25: carte de risque de la leishmaniose canine en France [51] Les zones de risque de transmission par les phlébotomes d'espèce *ariasi* et *pernicius* sont colorées en vert et violet respectivement, Le risque est exprimé en probabilité de survenue avec des valeurs de 0 à 1

La carte de risque montre une inégale distribution du risque leishmanien dans le sud de la France : les zones les plus à risque s'étendent le long du versant sud des Cévennes, de la Montagne Noire au sud-ouest jusqu'au Mont du Vivarais au nord-est, et le long de la côte méditerranéenne, notamment la partie centrale et est du littoral. Les principales zones à risque de leishmaniose canine incluent l'Ardèche, le Gard, l'Hérault, les Bouches du Rhône, le Var et les Alpes-Maritimes. D'autres zones potentiellement à risque concernent la partie ouest de la côte Méditerranéenne et l'ouest (pays-basque). Les zones à risque plus faible sont les Alpes, le Massif Central et le nord de la vallée du Rhône.

Les zones identifiées à risque peuvent être utiles pour la surveillance entomologique ou vétérinaire de la leishmaniose mais les données sont à utiliser avec précaution. En effet il peut y avoir des erreurs concernant l'origine de certains cas (surtout chiens chasseurs). Cette approche écologique prédisant l'environnement favorable à la survenue de la leishmaniose n'est qu'un modèle ne traduisant pas exactement la réalité, elle ne prend pas en compte tous les paramètres pouvant intervenir dans la dynamique de la leishmaniose

II.2-LEISHMANIOSE HUMAINE [20] [5] [50] [53]

Tout comme la leishmaniose canine, cinq zones d'infestation, de la frontière espagnole à la frontière italienne, peuvent être mise en évidence (Pyrénées-Orientales, Cévennes, Provence, Alpes-Maritimes et Corse). La transmission est généralement rurale mais on retrouve deux foyers endémiques aux abords de grandes villes: Nice et Marseille. Avant la création du CNRL, aucune surveillance officielle des leishmanioses n'existait. Le dénombrement des cas était limité aux études rétrospectives bibliographiques.

Depuis 1999, les leishmanioses humaines en France, autochtones ou importées, sont recensées annuellement par le CNRL. Les déclarations sont faites par les établissements publics ou privés de santé, voire par des praticiens libéraux. Les données recueillies entre 1998 et 2007 montrent que les déclarations sont faites à 75% par les Centres Hospitaliers Universitaires et que 12% proviennent des Hôpitaux d'instruction des armées. Cette spécificité est due au fait que les leishmanioses, surtout viscérales sont des pathologies de structures spécialisées adressée aux CHU car leur diagnostic et leur traitement est difficile. Aussi, le passage régulier des militaires en Guyane fait que c'est une population exposée au risque de leishmaniose cutanée. Le nombre de cas déclarés par an fluctue légèrement autour d'une valeur moyenne de 22 cas autochtones et 65,5 de cas importés

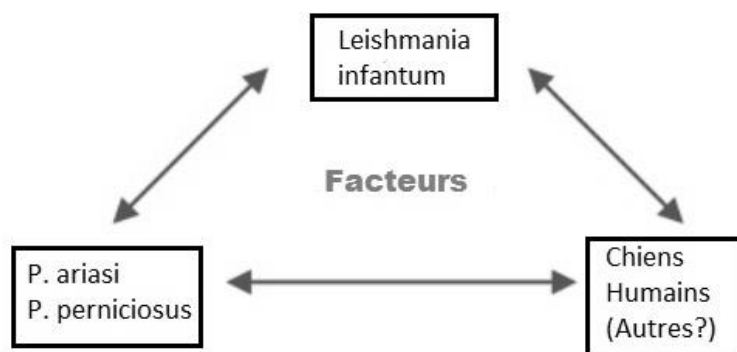
s'élevait à 284 sur 52 départements. Parmi les départements ayant enregistré des leishmanioses au PMSI, certains d'entre eux, aussi bien en zone d'endémie qu'en dehors n'avaient pas adressé de déclaration au CNRL. Cette analyse, même si elle montre un défaut d'exhaustivité de la surveillance réalisée par le CNRL paraît plus ou moins pertinente. En effet, le CNRL rapporte les cas incidents de leishmanioses, alors que le PMSI collecte les cas quelle que soit leur durée d'évolution (il peut prendre en compte plusieurs fois des cas déjà connus).

L'enregistrement des cas de leishmaniose par le CNRL est aussi utile pour évaluer l'évolution spatio-temporelle de la maladie. Il est cependant difficile de déduire de ces données si l'incidence des cas de leishmaniose autochtones en France est en baisse ou non: certaines publications suggèrent une tendance à la baisse sur le moyen terme (décennies) alors que d'autres montrent que certaine stabilité.

III.3-COMPREHENSION DU PROCESSUS

III.3.1-Causes multifactorielles

La leishmaniose canine tant à se propager hors de la zone d'enzootie déjà connue. De nombreux facteurs permettent d'expliquer les changements épidémiologiques des maladies vectorielles. Le système vectoriel est constitué de l'agent infectieux (leishmanie), de(s) hôte(s) (chiens et humains), et du (des) vecteur(s) (phlébotomes). Cette triade biologique fonctionne dans l'environnement et les facteurs extérieurs interviennent fortement sur son fonctionnement selon des modalités qui varient dans le temps et l'espace. Un facteur peut perturber un ou plusieurs éléments de la triade et parfois, il suffit qu'un seul élément soit modifié pour que l'épidémiologie le soit aussi. L'épidémiologie des maladies vectorielles en général est très complexe.



Il est donc difficile de comprendre l'impact précis de chaque facteur et leur interaction dans l'expansion de la leishmaniose mais il est intéressant de les analyser pour pouvoir anticiper la dynamique des vecteurs et lutter contre la propagation de la maladie.

III.3.2-Réchauffement climatique

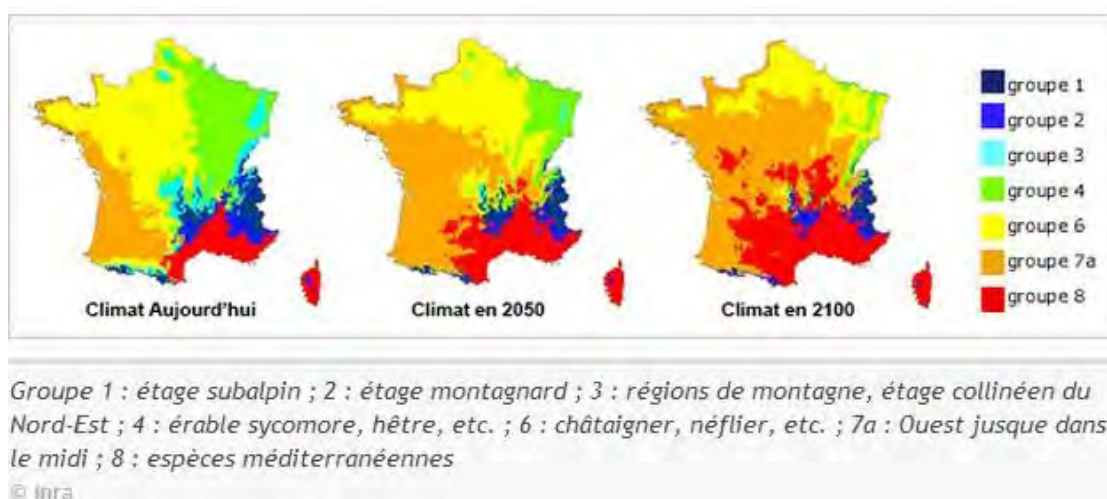
Le changement climatique apparait comme un des facteurs évident pouvant influencer l'épidémiologie des maladies à transmission vectorielle. A la suite de la canicule de l'été 2003, la Direction générale de l'alimentation a interrogé l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'impact d'un réchauffement climatique éventuel sur les maladies animales, en explorant à la fois l'aspect santé animale mais aussi les conséquences en termes de santé publique. Un groupe

d'expert a été chargé d'identifier les différentes maladies animales et les zoonoses, notamment vectorielles, qui pourraient être introduites ou dont l'incidence pourrait évoluer sur le territoire national à la faveur d'un éventuel réchauffement climatique. Parmi les six maladies à surveiller figure la leishmaniose. [54]

Outre cet épisode particulier de canicule, le changement climatique, dans le sens d'un réchauffement global est devenu au fil du temps, une réalité incontestable. Seuls les mécanismes qui en sont à l'origine font l'objet de controverses.

Il en ressort que le réchauffement global s'est intensifié depuis les cent dernières années avec un gain moyen de 0,74°C en 100 ans. Il n'est pas uniforme et touche plus l'hémisphère Nord que le Sud, et ne se caractérise pas par « de plus beaux étés ». L'effet tend plutôt vers une diminution du nombre de jours les plus froids, donc un raccourcissement de la période hivernale, entrecoupé de périodes plus douces. La pluviométrie peut être augmentée sur certaines zones et réduite sur d'autres : la répartition annuelle en zone méditerranéenne peut être avec plus de précipitations l'hiver et plus de sécheresse l'été. [28]

Aussi, l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) a modélisé le déplacement des aires de distribution des arbres en fonction de la nouvelle donne climatique prévue en 2050 et 2100.



Les données prévisionnelles suggèrent une remontée du bioclimat méditerranéen vers le nord et le sud-ouest, et une diminution des forêts de montagnes et de l'Est.

Plus précisément les chercheurs se sont penchés sur le cas du chêne vert et du hêtre, le premier, espèce emblématique de la région méditerranéenne, coloniserait l'ouest et le centre de la France jusqu'à la vallée de la Loire d'ici 2100 alors que présent à peu près partout dans l'hexagone le second subirait un déclin important et disparaîtrait de la façade ouest et sud-ouest.

Si la végétation change, toute la faune associée est susceptible de modifier sa répartition et par la suite engendrer un impact sanitaire. On peut supposer que ce serait le cas des phlébotomes qu'on associe actuellement aux chênes verts. Il semble néanmoins spéculatif de conclure qu'une extension de l'aire de répartition du vecteur engendrerait de facto une extension de la zone d'extension du parasite.

Si les variables climatiques semblent impacter la répartition du vecteur, elles joueraient aussi un rôle sur la densité des populations de phlébotomes et sur le développement des leishmanies.

Le schéma ci-dessous résume les différentes interactions qu'il peut y avoir entre climat, vecteur et parasite.

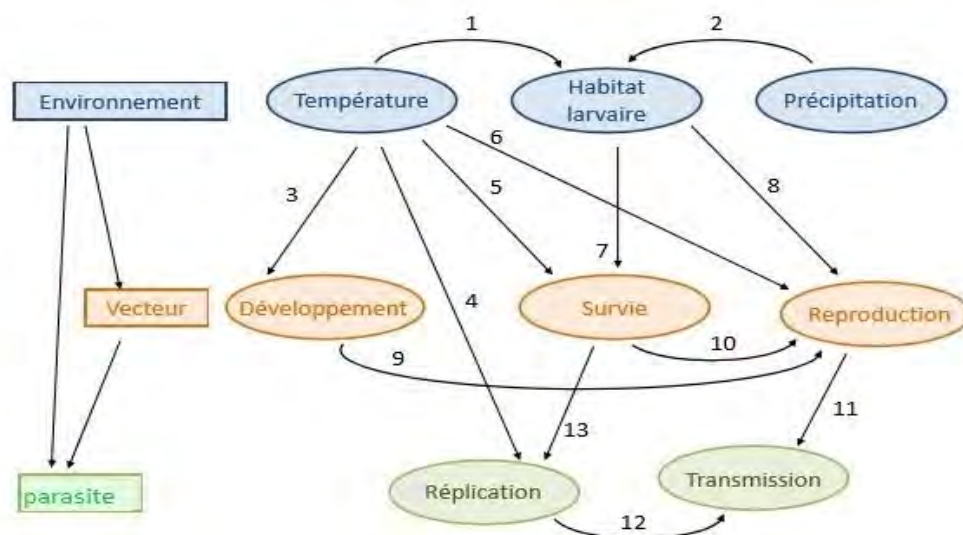


Figure 27: interactions entre variables climatiques, vecteurs et parasites [55]

La disponibilité en habitat larvaire est influencée par la température via l'évapotranspiration(1) et les précipitations(2). La température est un déterminant majeur pour la régulation du développement des phlébotomes(3), la réplication du parasite dans les phlébotomes(4), la survie(5) et le comportement de reproduction du moustique(6). La disponibilité en gîtes larvaires est nécessaire à la survie des stades pré-imaginaux(7) et la reproduction des adultes(8). Un développement plus rapide et une augmentation de la survie des moustiques accélèrent le taux de reproduction des moustiques(9,10). Une augmentation du taux de reproduction des phlébotomes accroît le risque de transmission en augmentant le nombre de repas sanguin(11), alors qu'une réplication plus rapide augmente la transmission en raccourcissant la durée de la période d'incubation extrinsèque(12). Une augmentation de la survie des phlébotomes augmente la réplication du parasite(13).

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

L'implication des modifications climatiques est difficile à mesurer, non pas par le manque de données mais par le fait que de nombreux autres facteurs épidémiologiques, écologiques, et socio-économiques régissent la dynamique de transmission. [32]

III.3.3- Les activités humaines

Les activités humaines peuvent intervenir dans la modification de la répartition de la leishmaniose. Par exemple, la péri urbanisation galopante, en zone agricole, autour des villages du sud de la France favorisait le développement de gîtes à phlébotomes et donc de foyers potentiels de transmission au chien et à l'homme. [56] C'est le cas des environs autour de Montpellier qui sont devenus récemment des zones résidentielles avec le développement de jardins arrosés (et donc de zones humides) autour des maisons. L'existence de nombreux chiens domestiques, récepteurs du parasite expliquerait aussi certainement une partie de l'augmentation de présence de la maladie. [57] Les déplacements de populations et de chiens infectés participeraient à la propagation de la maladie dans des zones jusque-là indemne.

Les modifications climatiques et humaines du milieu se combinent pour permettre une réelle extension de la zone de présence du parasite et des insectes vecteurs.
[57]

C'est pourquoi la compréhension de l'extension de la leishmaniose en France nécessite une approche multidisciplinaire. Les études menées par les entomologistes, les écologistes, les zoologistes, les biologistes physiciens (météorologie) et les données fournies par les sciences humaines et sociales doivent être menées de manière concomitantes et complémentaires.

CONCLUSION

La leishmaniose canine à *Leishmania infantum* reste encore une maladie mal connue en France dans la population générale et chez les propriétaires de chiens. Le mode de transmission et les symptômes de cette pathologie sont parfois vagues et inexacts dans l'idée commune. Quant au risque zoonotique, même s'il reste rare, est lui aussi souvent négligé.

Chez le chien, le diagnostic est rendu difficile par le polymorphisme des symptômes et les traitements de référence, établis par un groupe d'experts vétérinaires, s'avèrent lourds et coûteux et ne garantissent en rien la disparition totale du parasite. Les études montrent que les chiens, selon le type de réponse immunitaire qu'ils développent, ne sont pas égaux face au parasite et qu'un état infectieux n'est jamais immuable. Ainsi il existe des chiens cliniquement sains porteurs du parasite qui constituent un éventuel réservoir de *Leishmania infantum*. Cette population n'est quantifiable que par le biais d'examens et son impact en termes de santé animale est difficilement appréciable.

L'homme peut être lui aussi infecté par le phlébotome mais ne développe que très rarement des symptômes. Contrairement au chien, les porteurs asymptomatiques ne constituent pas une source de parasite pour le phlébotome dans le sens où les leishmanies ne sont pas présentes au site de pique. Le diagnostic de leishmaniose se pose surtout chez les personnes immunodéprimées qui manifestent le plus souvent la forme viscérale, les autres formes étant très peu représentées pour *Leishmania infantum*. Aujourd'hui l'Amphotéricine B apparaît comme traitement de référence pour soigner cette forme clinique.

En France la prophylaxie repose sur l'utilisation d'insecticides pyréthrinoïdes disponibles sous forme de collier ou de pipettes. Pour les chiens sains vivant continuellement ou durant des périodes prolongées en zone endémique, il est recommandé d'associer ces insecticides au vaccin Canileish® disponible depuis 2011, chacune de ces méthodes n'étant pas efficaces totalement.

Depuis quelques années, l'expansion de la leishmaniose canine en France dans des zones non endémiques a été relevée et a suscité un regain d'intérêt pour cette

pathologie. Au niveau Européen, deux grands projets, EDEN (2004-2010) et EDEN next (2011-2015) regroupant au total 58 partenaires dans 23 pays ont permis d'améliorer les connaissances sur la leishmaniose et les maladies vectorielles en général.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bourdoiseau, Gilles, et René Chermette. « *La leishmaniose canine à *Leishmania infantum* : données actuelles sur une zoonose négligée* ». Revue Francophone des Laboratoires 2015, n° 477 (décembre 2015): 25-34
- [2] Acha, Pédro, et Boris Szyfres. Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux, Volume 3, Zoonoses parasitaires. 3e édition. Paris: OIE, 2005
- [3] Bourdoiseau, Gilles. *Parasitologie clinique du chien*. Créteil: Nouvelles éd. Vétérinaires et alimentaires, 2000
- [4] Moulinier, Claude. Parasitologie et mycologie médicales: éléments de morphologie et de biologie. Editions Médicales Internationales, 2002
- [5] Dedet JP, Carme B., Desbois N., Bourdoiseau G., Lachaud L., Pratlong F, « *Épidémiologie des leishmanioses autochtones en France métropolitaine et d'outre-mer* », La Presse Médicale 42, n° 11 (novembre 2013): 1469-81.
- [6] Dedet, J.P. *Médecine tropicale, Les leishmanioses*. Ellipse Marketing. 1999. 253p.
- [7] Marty P., *La leishmaniose viscérale : épidémiologie, diagnostic et traitement*, La lettre de l'infectiologue Tome XXV n°5, septembre-octobre 2010
- [8] Bussièras J., Chermette R. *Abrégés de parasitologie vétérinaire 4, entomologie vétérinaire*. Ecole nationale vétérinaire, service de parasitologie. 1991
- [9] Dolmatova, A. V., Demina N. A., « *Les Phlébotomes (Phlebotominae) et les Maladies qu'ils transmettent* », ORSTOM Office de la Recherche Scientifique et Technique d'Outre-Mer, 1 janvier 1971.
- [10] Léger N., Depaquit J., *Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses*, Revue française des laboratoires vol 2001 N°338 p41-48, décembre 2001
- [11] Euzéby, Jacques. Les dermatoses parasitaires d'origine zoonosique dans les environnements de l'homme. Ed. médicales internationales, 2003
- [12] de Freitas, Eloisa, Maria Norma Melo, Adriane Pimenta da Costa-Val, et Marilene Suzan Marques Michalick. « Transmission of *Leishmania Infantum* via Blood Transfusion in Dogs: Potential for Infection and Importance of Clinical Factors ». Veterinary Parasitology 137, n° 1-2 (avril 2006): 159-67.
- [13] Boggiatto, Paola Mercedes, Katherine Nicole Gibson-Corley, Kyle Metz, Jack Michael Gallup, Jesse Michael Hostetter, Kathleen Mullin, et Christine Anne Petersen. « *Transplacental Transmission of *Leishmania Infantum* as a Means for*

Continued Disease Incidence in North America ». Édité par Marleen Boelaert. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 5, n° 4 (12 avril 2011)

[14] Silva FL., Oliveira RG., Silva TM., Xavier MN., Nascimento EF., Santos RL.. «*Veneral transmission of canine visceral leishmaniasis* ». *Vet Parasitol*, 2009 Mar 9 ;160(1-2)

[15] Solano-Gallego, Laia, Luca Rossi, Anna Maria Scroccaro, Fabrizio Montarsi, Marco Caldin, Tommaso Furlanello, et Michele Trotta. « *Detection of Leishmania infantum DNA mainly in Rhipicephalus sanguineus male ticks removed from dogs living in endemic areas of canine leishmaniosis* ». *Parasites & Vectors* 5 (2012): 98.

[16] Seblova, Veronika, Jovana Sadlova, Simon Carpenter, et Petr Volf. « *Speculations on biting midges and other bloodsucking arthropods as alternative vectors of Leishmania* ». *Parasites & Vectors* 7. 2014

[17] Dantas-Torres, Filipe. « *Ticks as Vectors of Leishmania Parasites* ». *Trends in Parasitology* 27, n° 4 (avril 2011): 155-59.

[18] Dostálová, Anna, et Petr Volf. « *Leishmania Development in Sand Flies: Parasite-Vector Interactions Overview* ». *Parasites & Vectors* 5, n° 1 (2012): 276.

[19] Beugnet, Frédéric, Hoan Dang, et Gilles Bourdoiseau. *Abrégé de parasitologie clinique des carnivores domestiques - Volume 2 - Parasitoses internes*. Kaliankxis. Vol. 2, 2006

[20] Dedet P., «*Les leishmanioses en France métropolitaine* », Bulletin épidémiologique n°38 spécial zoonoses, 2010

[21] Beugnet, Frédéric. *Guide des principales maladies vectorielles des carnivores domestiques*. Merial, 2002

[22] Baneth, Gad, Alexander F. Koutinas, Laia Solano-Gallego, Patrick Bourdeau, et Lluís Ferrer. « *Canine Leishmaniosis – New Concepts and Insights on an Expanding Zoonosis: Part One* ». *Trends in Parasitology* 24, n° 7 (juillet 2008): 324-30.

[23] Saridomicelakis MN. « *Advances in the pathogenesis of canine leishmaniosis : epidemiologic and diagnostic implications* ». *Veterinary dermatology*, Volume 20 issue 4-5 p.471-489. Octobre 2009

[24] Boni M., Davoust B., Dereure J. « *Intérêt des techniques de laboratoire dans le diagnostic de la leishmaniose canine* ». *Revue Française des Laboratoires*, Volume 1999, Issue 310, Février 1999, pages 33-38

[25] Solano-Gallego L., Miro G., Koutinas A., Cardoso L. ; Grazia Pennisi M., Ferrer L., Bourdeau P., Oliva G., Baneth G., « *LeisVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis* », *Parasite and Vector* 4, Mai 2011

- [26] OIE, Organisation mondiale de la santé animale. « *Leishmaniosis* ». OIE Terrestrial Manual, chapitre 2.11.1. Mai 2014
- [27] Carre N., Collot M., Guillard P. « *La leishmaniose viscérale : épidémiologie, diagnostic, traitement et prophylaxie* ». Journal de pharmacie clinique, vol 29 N°3, p 121-148, 2010.
- [28] Beugnet F., Chalvet-Monfray K., Bourdoiseau G., Guillot J. , Les maladies vectorielles du chien : Etat des lieux, La dépêche vétérinaire N°133, Mai 2013
- [29] Solano-Gallego, L., A. Koutinas, G. Miró, L. Cardoso, M.G. Pennisi, L. Ferrer, P. Bourdeau, G. Oliva, et G. Baneth. « *Directions for the Diagnosis, Clinical Staging, Treatment and Prevention of Canine Leishmaniosis* ». Veterinary Parasitology 165, n° 1-2 (octobre 2009): 1-18
- [30] Roura. « *Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dog : a working group report* ». Veterany Journal, Vol 198, p. 43-47. 2013.
- [31] Bourdoiseau, Gilles, et Ph Denerolle. « *Traitement de la leishamniose canine: actualités* ». Revue médicale vétérinaire, 2000, 151,5,395-400
- [32] Dujardin J-C, Campino L, Cañavate C, Dedet J-P, Gradoni L, Soteriadou K, et al. « *Spread of vector-borne diseases and neglect of leishmaniasis, Europe* ». Emerging Infectious Disease, Volume 14 N°7. Juillet 2008..
- [33] Fontenille, Didier, Christophe Lagneau, Sylvie Lecollinet, Régine Lefait Robin, Michel Setbon, Bernard Tirel, et André Yébakima, éd. *La lutte antivectorielle en France*. Expertise collégiale. Montpellier: IRD Éditions, 2013.
- [34] ANOFEL (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie). « *Leishmanioses* ». UMVF (Université Médicale Virtuelle Francophone), 2014.
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/cours.pdf>.
- [35] Hechmir Louzir, Koussay Dellagi. « Les leishmanioses : un modèle d'étude pour des interactions hôtes-parasite ; implication pour la maladie humaine ». Annales de l'institut Pasteur, actualités (1999) 10,1,67-80. Elsevier Paris.
- [36] Hechmi Louzir, Karim Aoun, Gerald F. Späth, Dhafer Laouini, Eric Prina, Katleen Victoir, Aïda Bouratbine. « *Les leishmanioses vues au travers du réseau international des Instituts Pasteur* ». Série : le réseau international des Instituts Pasteur (4). Médecine/Sciences n°12, vol 29, décembre 2013 ;29 :1151-60
- [37] Lefèvre L., Lugo-Villarino G., Meunier E., Valentin A., Olganier D., Authier H., Duval C., Dardenne C., Bernard J., Lemestre JL., Auwerx J., Neyrolles O., Pipy B., Coste A. « *The C-type Lectin Receptors Dectin-1,MR, and SIGNR3 Contribute Both*

Positively and Negatively to the Macrophage Response to Leishmania infantum ». Immunity 38, 1038-1049. Mai 2013.

[38] Faucher, B., et R. Piarroux. « *Actualités sur les leishmanioses viscérales* ». La Revue de Médecine Interne 32, n° 9 (septembre 2011): 544-51.

[39] Desjeux P., Piot B., O'Neill K., Meert JP. « *CO-infections à leishmania/VIH dans le sud de l'Europe* ». Revue générale, Med Trop.2001 ; 61 : 187-193

[40] Pratlong Francine, Dedet Jean-Pierre. « *Les infections parasitaires chez les transplantés : 1-Leishmanioses* ». Revue francophone des laboratoires Vol 38, N°403, p49-52. Juin 2008

[41] Michel P., Pomares C., Ferrua B., Marty P., « *Importance of worldwide asymptomatic carriers of leishmania infantum (L. chagasi) in human* », Acta tropica Volume 119, Issue 2-3, p 69-75, Août 2011

[42] Marty P., Ferroglio E., Bourdeau P., Bastien P., Gennero S., Franc M., Pomares C., Hugnet C., Pennisi MG. « *Les faces cachées des leishmanioses* ». 6^{ème} journée d'actualités du RESFIZ-samedi 15 mars 2014

[43] Fatma Saghrouni Ep. Drira. « *Diagnostic biologique des leishmanioses* » http://www.infectiologie.org.tn/pdf/cmi/sousse_01032012/diagnostic_biologique_leishmaniose.pdf.

[44] Buffet, Pierre A., Éric Rosenthal, Jean-Pierre Gangneux, Edward Lightburne, Pierre Couppié, Gloria Morizot, Laurence Lachaud, Pierre Marty, et Jean-Pierre Dedet. « *Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel* ». La Presse Médicale 40, n° 2 (février 2011): 173-84.

[45] www.cbpi-vet.be

[46] Gradoni L. « *Canine Leishmania vaccine : still a long way to go* ». Veterinary Parasitology, Volume 208, Issues 1-2, p.94-100. Février 2015

[47] Jain, Keerti, et N.K. Jain, « *Vaccines for Visceral Leishmaniasis: A Review* », Journal of Immunological Methods 422 (juillet 2015): 1-12.

[48] Foroughi-Parvar, Faeze, et Gholamreza Hatam. « *Vaccines for Canine Leishmaniasis* ». Advances in Preventive Medicine 2014 (2014): 1-9.

[49] Dantas-Torres Felipe. « *Leishmune® vaccine : The newest tool for prevention and control of canine visceral leishmaniosis and its potential as a transmission-blocking vaccine* ». Veterinary Parasitology 141(2006) 1-8.

[50] CNRL : Centre National de Référence des Leishmania (responsable Dedet JP.). « *Rapport annuel d'activité 2007* ». 14 avril 2008.

[51] Chamaillé, Lise, Annelise Tran, Anne Meunier, Gilles Bourdoiseau, Paul Ready, et Jean-Pierre Dedet, « *Environmental risk mapping of canine leishmaniasis in France* », *Parasites & Vectors* 3 (2010): 31.

[52] Fakhri Jeddi, Benoît Faucher, Christelle Pomares, Charles Mary, Françoise Faraut, Pierre Marty, Karim Aoun, Renaud Piarroux. « *Epidémiologie de la leishmaniose viscérale humaine dans le bassin méditerranéen* ». 5^e journée d'actualités du RESTIZ (Nice). 27 avril 2012.

[53] Lachaud L., Dedet J.P., Marty P., Farraut F., Buffet P., Gangneux J.P., Ravel C., Bastien P., the Working Group for the Notification of Human Leishmanioses in France. « *Surveillance of leishmaniasis in France, 1999 to 2012* ». Euro Suveill. 2013

[54] Gauchard Françoise. « *Evaluation du risque d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique* ». AFSSA, bulletin épidémiologique n°19. 2005.

[55] CNEV : Centre National d'Expertise sur les Vecteurs. « *Influence du réchauffement climatique sur la propagation des maladies vectorielles et de leur vecteurs* ». .23 février 2016.

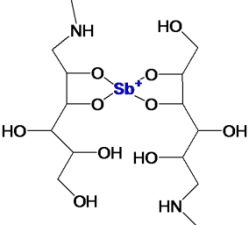
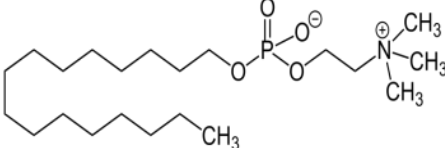
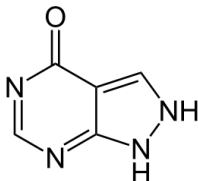
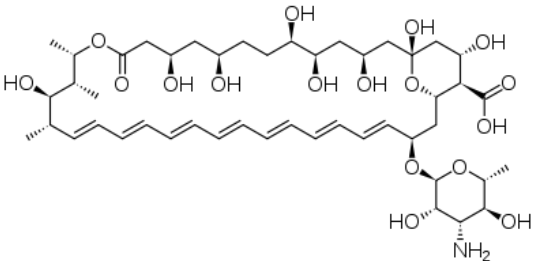
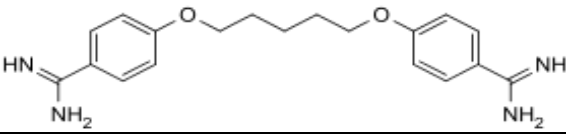
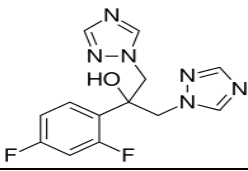
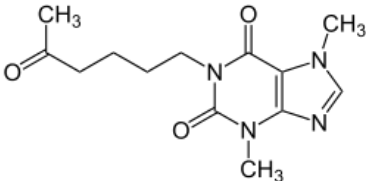
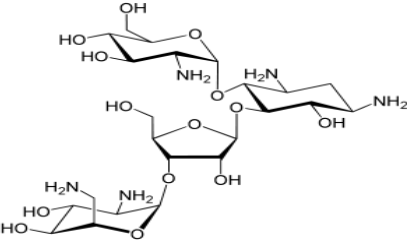
[56] Duvallet G. « *Changement climatique et écologie vectorielle* ». Bulletin Académique Vétérinaire France. Tome 168, n°2. 2015.

[57] ONERC : Observatoire National sur les Effets du Réchauffement Climatique. « *Changements climatiques et risques sanitaires en France* ». Septembre 2007

ANNEXES

Espèce	Syndrome	Distribution géographique	Réservoir principal	Vecteur principal
Leishmania mexicana complex L. mexicana	Cutané rarement diffus	Bélize, Amazonie brésilienne, Guatemala, Mexique, Venezuela,	Rongeurs	Lutzomya olmeca
L. amazonensis	Cutané et diffus	Amazonie brésilienne	Rongeurs et marsupiaux	Lutzomya flaviscutellata
L. venezuelensis	Cutané	Venezuela	Inconnu	Lutzomya olmeca
L. braziliensis complex L. braziliensis	Cutané et mucocutané	Bolivie, Brésil, Colombie, Paraguay, Pérou Venezuela	Rongeurs, chiens	Lutzomyia wellcomei
L. panamensis	Cutané, rarement mucocutané	Colombie, Costa Rica, Panama	Paresseux	Lutzomya trapidoi
L. guyanensis	Cutané	Guyane française, Guyana, Suriname	Paresseux, Onyctélope	Lutzomya umbratilis
L. peruviana	Cutané	Argentine, Pérou	Chiens	Lutzomya peruensis
L. tropica complex L. tropica	Cutané	Moyent Orient, Côte méditerranéenne, Asie sud est	Humains, chiens	Phlebotomus sergenti Phlébotomus papatasi
L. major	Cutané	Moyent Orient, Asie Sud-Ouest, Afrique sub saharienne	Gerbille	Phlebotomus papatasi Phlébotomus caucasicus
L. aethiopica	Cutané et diffus	Ethiope, Kenya	Hyracoïde	Phlebotomus longipes Phlebotomus pedifer
L. donovani complex L. donovani	Viscéral	Inde, Népal, Pakistan, Afrique Sub-Saharienne, Afrique de l'Ouest	Humain, chiens, rongeurs	Phlebotomus argentipes, Phlebotomus orientalis, Phlebotomus martini
L. infantum	Viscéral	<u>Côte méditerranéenne</u> , Asie centrale, Chine, Moyent Orient	Canidés domestiques et sauvages	Phlebotomus perniciosus, Phlebotomus major, Phlebotomus caucasicus Phlebotomus chinensis, Phlebotomus sergenti
L. chagasi	Viscéral	Am Centrale et du Sud	Canidés	Lutzomyia longipalpis

Annexe 1: Diversité des espèces de leishmanies dans le monde : différents réservoirs, différents vecteurs et clinique différente chez l'homme [2]

Chez le chien	Chez l'homme
Antimoniote de méglumine 	
Miltéfosine 	
Allopurinol 	Amphotéricine B  Pentamidine  Fluconazole  Pentoxifylline  Aminosidine = paromomycine 

Annexe 2 : structure développée des molécules utilisées dans le traitement des leishmanioses

MELLANO Sophie

Titre : La leishmaniose canine et humaine à *Leishmania infantum* en France

Directeur de Thèse : COSTE Agnès

Lieu et date de soutenance: Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse,
le 24 Novembre 2016

RESUME :

Endémique en France autour du pourtour méditerranéen, la leishmaniose à *Leishmania infantum* est une parasitose due à un protozoaire flagellé et transmise à son hôte par un vecteur, le Phlébotome. Le chien est la principale espèce parasitée par *L. infantum* et constitue son principal réservoir. S'agissant d'une zoonose, l'homme peut être lui aussi infecté. Les manifestations cliniques sont générales chez le chien alors qu'elles sont majoritairement viscérales chez l'homme. On note aussi beaucoup de formes asymptomatiques pour les deux espèces. Les diagnostics de leishmaniose canine et humaine sont souvent difficiles et reposent sur des examens cliniques et de laboratoire. Pour faciliter et optimiser la prise en charge de cette pathologie, vétérinaires et médecins ont établi respectivement pour la forme canine et les formes humaine des consensus indiquant les traitements à utiliser. La prophylaxie semble aussi d'autant plus importante que les données suggèrent une extension de la maladie vers le nord du pays.

ABSTRACT :

Endemic in France around the Mediterranean, leishmaniasis in *Leishmania infantum* is a parasitic disease caused by a protozoan flagellate and transmitted to the host by a vector, the Sandfly. The dog is the main species parasitized by *L. infantum* and is its main reservoir. As a zoonotic disease, humans can be infected too. The clinical manifestations are general in dogs as they are mostly visceral in humans. We also note many asymptomatic forms for both species. Canine and human leishmaniasis diagnosis are often difficult and based on clinical and laboratory findings. To facilitate and optimize the care of this disease, veterinarians and physicians have established respectively for the canine form and the human forms consensus pointing out treatments to use. As the data suggest an extension of the disease to the north, prophylaxis also seems especially important.

DISCIPLINE administrative: Pharmacie

MOTS-CLES : Leishmaniose, *Leishmania infantum*, France, zoonose, Phlébotome, risque d'extension

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des maraîchers
31 062 Toulouse Cedex 9