الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université
Dr.Yahia FARES de MEDEA

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة الدكتور يحي فارس بالمدية

Faculté des Sciences **كلية العلوم**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière: Sciences de la Nature et de la Vie

Option : Microbiologie Applique

Contribution à l'étude de leishmaniose cutanée au niveau de l'hôpital de Médéa

Présenté par : **Soutenue le :**10 septembre 2018

- ***OSTMANI Sarah***
- ***SALHI Fatma Zohra***
- ***LAMRI Rachida***

Devant le jury composé de :

Dr. *SALEM.S*	**Grade : M.A.A**	**U.Médéa**	**Présidente**
Dr. HOCEINI. A.	**Grade : M.A.B**	**U.Médéa**	**Examinatrice**
M BECHANE. M.S	**Grade : M.A.A**	**U.Médéa**	**Encadreur**

Année universitaire : 2017/2018

Remerciement

D'abord nous remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné courage, santé, souffle et patience pour accomplir ce travail.

Nous tiens à remercier, tous ceux qui m'ont aidé par la Volonté de dieu et en particulier ;

A notre Maître encadreur
*Monsieur **BACHEN Mohamed Sadek** qui a inspiré l'idée dusujet de ce thème et pour tout le temps et l'intérêt qu'ila consacré à notre travail*

Aux membres du jury :

A notre Présidente du jury : Madame ***SALEM.S***
Qui nous avons fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Nous remercions très sincèrement, Mademoiselle le docteur *: **HOCEINI Amina** pour avoir acceptéd'examiner ce travail et pour l'honneur qu'ils nous avons faiten participant au jury de cette mémoire*

A tout le personnel du service de parasitologie mycologie médicale de l'hôpital Mouhamed BOUDHIAFE de Medéa, maitres, résidents, biologistes
Spécialement ***Dr. TCHAMBASE***ayant eu la gentillesse de consacrer de leur temps pour répondre à nos questions. Merci

*Nous remercions particulièrement et profondément tout le personnel de Direction de Santé Publique **(DSP)***

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

Je dédie ce travail

Amon père « Abd El Khader » qui a oeuvré pour ma réussite de par son amour, son soutien, tous les
sacrifices consentis et ses précieux conseils pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.

A la source de chaleur et tendresse l'origine de douceur et patience **ma mère « Ghania** »

Grace à leurs tendres encouragements et leur grand sacrifice

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux

Merci ma mère et mon père pour votre soutien tout le long de ma vie scolaire

Une spéciale dédicace **à *mon mari* « Mohamed** »

Entre nous les mots n'ont pas leur place. Je souhaite simplement que
Dieu nous accorde longue vie et une bonne santé pour que nous puissions cheminer ensemble sur la route du destin avec amour, respect mutuel et solidarité.

A mon cher fils « Lokmane » pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail.

Qu'ALLAH vous accorde longue vie et bonne Santé.

A mes adorables soeurs (Hadjer, Chaima, Sondos et Salsabile) , je vous aime très fort , et je vous souhaite tout le bonheur, la joie et le succès.

A toute ma famille et mes amies et tout particulièrement à « Sarah »

Elle va trouver ici le témoignage d'une fidélité et d'une amitié infinie.

A toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce travailtrouve ici l'expression de notre profonde sympathie.

Fatma Zohra

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mon père : Abed elkader

Qui m'a appris tant et montrer le chemin de la réussite par ses conseils.

J'apprécie ton sens de la dignité, ton respect du prochain, ta loyauté ta sincérité.

Merci pour ces valeurs partagées pour notre éducation.

A la source de chaleur et tendresse l'origine de douceur et patience ***ma mère*** *.*

Grace à leurs tendres encouragements et leur grand sacrifice.

Merci ma mère et mon père pour votre soutien tout le long de ma vie scolaire

A mes soeurs *nassira,fatiha ,fatima zahra ,djamila ,asia .* ***à mes frères*** *ahmed , mohamed, salem.*

Et tous les membres de ma famille lamri

A mes amis *: khadija , Meriem, hada.sara,fatima zahra*

Je remercie ***mon fiancé*** *Abdo*

merci pour vos soutiens et vos conseils, ce travail est le fruit de votre bonne collaboration

Merci à toutes les personnes qui ont donné un avis critique sur notre mémoire.

Rachida

mon père : Mohamed

Qui m'a appris tant et montrer le chemin de la réussite par ses conseils. J'apprécie ton sens de la dignité, ton respect du prochain, ta loyauté ta sincérité. Merci pour ces valeurs partagées pour notre éducation.

Ma mère: Ben BRIDA fadhilla

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mo n tour.

mon marré :Rafik

Ce travail a aussi été réalisé grâce à toi, au temps que tu as bien voulu m'accorder, par amour pour moi et par respect vis-à-vis de mon objectif. Je me dois de considérer ma réussite comme une œuvre commune, une œuvre de notre couple. Merci pour vos soutiens et vos conseils

A mon cher petit Fils **Nibras** pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail. Qu'ALLAH vous accorde longue vie et bonne Santé.

A mes adorables soeurs **(Hadjer, Noussaiba),** et mon *f*rères (**Abd elmohaymin**) je vous aime très fort , et je vous souhaite tout le bonheur , la joie et le succès .

A toute ma famille et la famille MOUZAOUI

merci pour vos soutiens et vos conseils, ce travail est le fruit de votre bonne collaboration

Table des matières

Résumé
liste des abréviations
liste des figures
liste des tableaux

Introduction……..... 1

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre1 : généralités et biologie de leishmania

I. Généralités ……..... 3
II. Historique…….....
III. Les principaux acteurs..... …….. 5
III.1. Le parasite leishmania..... 5
III.1.1. Taxonomie 5
III.1.2. Les insectes vecteurs..... 6
III.2.1. Morphologie 6
III.2.2. Les caractères généraux..... 7
III.2.3 Taxonomie 8
III.2.4. Cycle de vie 9
III.2.5. Répartition géographique..... 11
III. 3. Les réservoirs du parasit..... 12
IV. Biologie de leishmania..... 13
IV.1.La cellule de leishmania..... 13
IV.2. Les formes parasitaires..... 13
IV.3.Cycle évolutif de leishmania..... 15
IV.4. La métacyclogénége..... 16

V. Facteur de risque et éxtension des léishmanioses..... 16

Chapitre II : Epidémiologie ; physiopathologie et aspect clinique de leishmania

I. Epidémiologie 18
I.1. Dans le monde 18
I.1.1. La leishmaniose cutanée 18
I .1.2.La leishmaniose cutanéo- muqueuse 19
I.1.3. La leishmaniose viscérale 20
I.2. En Algérie 20
I.2.1. La leishmaniose cutanée 21
I.2.2. La leishmaniose viscérale..... 22
II. La physiopathologie 23
II.1.Les mécanisme d'interaction 23
II.2. Echappement des promastigote à la lyse par le complément..... 25
III. Aspect clinique des leishmanioses 26

III.1. Leishmanioses cutanée 26
III.1.1. Leishmanioses cutanée localisés …..... 27
III.1.2. Leishmanioses cutanée diffuses 27
III.2. Leishmanioses viscérale 27
III.2.1. Leishmanioses viscérale infantile..... 28
III.2.2 leishmanioses viscérale de l'adulte 29
III.2.3. leishmaniose dermique post Kala-azar 29
III.3 Leishmaniose cutanéo-muqueuse..... 29
IV. Traitement. 30
IV. 1. Traitement de la leishmaniose cutanée 30
IV. 2. Traitement de la leishmaniose viscérale..... 31
IV. 3. Traitement de la leishmaniose cutanio-muqueuse..... 31
V. Prophylaxie..... 31
V. 1. La vaccination ……..... 32

Partie 2 : Partie expérimental.
Chapitre I : matériel et méthode

I. Présentation de la région d'étude ……..... 33

II. Travail de laboratoire…….....…… 35

a.matériels biologique 35
b.matériels de laboratoire 35

III. Méthode 36

III.1. Population d'étude …….....….. 36
III.2. Description des lésions……..……. 36
III.3. Démarche diagnostique…….....….. 37

Chapitre II : Résultats et discutions

Résulta

Etude rétrospective ……..……..…….....40
Etude prospective ……...….....…. 46
Discutions …….....….. 50
Conclusion ……..... 54

Annexe

Références bibliographiques

Résumé

La leishmaniose est une maladie chronique à manifestation cutanée et/ou viscérale et à transmission vectorielle, due à une vingtaine d'espèces de protozoaires flagellés appartenant au genre leishmania de la famille des trypanosomidae et transmises par la piqûre de certaines espèces de phlébotomes .

L'objectif du présent travail consiste à faire un diagnostic de la leishmaniose cutanée dans le service de parasitologie mycologie médicale au CHU de Médéa afin d'apprécier l'évolution de l'incidence et de la distribution géographique de la leishmaniose et d'actualiser la situation épidémiologique de cette maladie dans la willaya de Médéa.

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective s'étalant sur une période de 14 ans et portant sur tous les cas de leishmaniose cutanée recensés à Médéa depuis la première description ; en 2003 jusqu'au 2017, durant cette période, 586 689 cas de la leishmaniose recensés et une autre étude prospective s'étalant de janvier à mai 2018 durant laquelle 16 cas de la leishmaniose étaient positifs parmi 50 patients suspectés portant la maladie.

La majorité des cas rapportés sont des enfants entre 06 mois et 10 ans, avec une prédominance masculine habitant aux zones rurales de la willaya.

Mots clés : Leishmaniose cutanée, Leishmania, diagnostic, phlébotome. Médéa

Abstract

Leishmaniasis is a chronic disease with cutaneous and visceral manifestation and vectorial transmission, caused by about 20 species of flagellate protozoa belonging to the leishmania genus of the family Trypanosomidae and transmitted by the bite of certain species of sandflies.

The objective of this work is to diagnose cutaneous leishmaniasis in the department of mycology medical parasitology at the CHU of Medea to assess the evolution of the incidence and geographical distribution of leishmaniasis and to update the epidemiological situation of this disease in Medea's willaya.

This is a retrospective epidemiological study spanning a period of 14 years and covering all cases of cutaneous leishmaniasis identified in Medea since the first description; from 2003 to 2017, during this period, 586,689 leishmaniasis cases were identified and another prospective study was conducted from January to May 2018 in which 16 cases of leishmaniasis were positive among 50 patients suspected of having leishmaniasis.

The majority of cases reported are children between the ages of 6 months and 10 years, with male predominance living in the rural areas of the willaya

. Key words: Cutaneous leishmaniasis, Leishmania, diagnosis, sandfly. Medea

ملخص

داء الليشمانيات هو مرض مزمن يصاحبه مظاهر جلدية أو حشوية ينتقل عن طريق لسعة حشرة تسمى ذبابة الرمل ، وينتج عن حوالي 20 نوعاً من السلالة الوعائية التي تنتمي إلى جنس الليشمانيا من عائلة التريبانوسوميداي .

والهدف من هذا العمل هو تقديم تشخيص داء الليشمانيات الجلدي في مصلحة علم الطفيليات الطبية علم الفطريات في مستشفى ولاية المدية من أجل تقييم تطور الإصابة والتوزيع الجغرافي لداء الليشمانيات وتحديد الوضع الوبائي لهذا المرض في ولاية المدية.

هذه دراسة وبائية مرجعية تمتد على مدى 14 سنة وتغطي جميع حالات داء الليشمانيات الجلدي التي تم تحديدها في المدية ؛ في الفترة من 2003 إلى 2017 ، تم تحديد 586،689 حالة من الليشمانيا خلال هذه الفترة وتم إجراء دراسة حديثة أخرى في الفترة الممتدة من يناير إلى مايو 2018 حيث كانت 16 حالة من داء الليشمانيا مؤكدةمن بين 50 مريض يشتبه في إصابتهم بمرض الليشمانيا.

غالبية الحالات المبلغ عنها هي الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 6 أشهر و 10 سنوات ، مع غلبة الذكور الذين يعيشون في المناطق الريفية من الولاية.

الكلمات المفتاحية: داء الليشمانيات الجلدي، الليشمانيا، التشخيص، الذبابة الرملية. المدية
.

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ED : Examen direct
- NNN (Novy, McNeal, Nicolle
- MLEE : Multilocus Enzume Electrophoresis
- GIPL : Glycosylinositol
- RFLP : Restrection Fragments Length Polymorphisms
- la PFGE : Pulsed Field Gel Electrophoresis
- Gp63: Glycoprotéine membranaire de 63 kDa
- LC : Leishmaniose cutanée
- LCD : Leishmaniose cutanée diffuse
- LCL : Leishmaniose cutanée localisée
- LCM : Leishmaniose cutanéo-muqueuse
- LCN : Leishmaniose cutanée du nord
- LCZ : Leishmaniose cutanée zoonotique
- LPG : Lipophosphoglycane
- LV : Leishmaniose viscérale
- LDPKA : La leishmaniose dermique post kala-azar
- MGG : May-Grunwold-Giemsa
- NRAMP1 : Natural Resistance- Associated Macrophage Protein
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PCR : Polymerase chain reactio
- PPG : protéophosphaglycane

LISTE DES FIGURE :

Figure 01 : les pères de leishmaniose …….....04

Figure 02 : Morphologie générale d'un phlébotome adulte……..06

Figure03 : Pièces buccales impaires, à l'exception du labium (femelle) P. sergentisimilis,Turquie.....07

Figure 04 : œuf et larve de 04 eme stade ….....09

Figure 05 : nymphe……...……...10

Figure 06 : imago ……..…….…….…10

Figure 07 : phlébotome femelle……..…….....10

Figure 08 : Cycle de vie de phlébotome…….. ..……...……...11

Figure 09 : Les réservoirs des leishmanioses en Algérie…….12

Figure 10 : la forme amastigote de leishmania ……...14

Figure 11 : division binaire de la forme amastigote…….14

Figure 12 : la forme promastigote de leishmania ……...14

Figure 13*:* Rosette de promastigotes procycliques en culture……..…14

Figure 14 : cycle de vie de *Leishmania*……*15*

Figure 15 : répartition géographique de la leishmaniose A) viscérale et dermique poste kala azar (PKDL) B) cutanée et cutanée muqueuse ……18

Figure16 : répartition géographique de la leishmaniose cutanée en Algérie en 2009……..22

Figure 17 : Rôle de la galectine 3 dans les interactions avec *Leishmania major*……*25*

Figure 18 : Interaction entre le macrophage et *Leishmania* via leurs molécules de surface et des protéines solubles. (PS= phosphatidylsérine, MBP= mannose binding protein, MFR= mannose fucose receptor, CRP= C-reactive protein, CRP-R= C-reactive protein receptor, FR= fibronectine receptor)……26

Figure 19 : Aspect clinique d'un enfant atteint de la LV……....29

Liste des figures

Figure 20 : les étapes de la coloration MGG……....38

Figure 21 : courbe d'évolution annuelle de la leishmaniose cutanée (**2003-2017**) dans la willaya de Médéa……...40

Figure 22: Evolution saisonnière de la leishmaniose cutanée (2003-2017)……41

Figure 23 : Répartition cumulée des cas de leishmaniose cutanée (2003-2017) par daïra (wilaya de Médéa)…….42

Figure 24 : Répartition géographique des cas de leishmaniose cutanée (2003-2017) par daïra (wilaya de Médéa)…….43

Figure 25 : Répartition de la leishmaniose cutanée par sexe (2003-2017)……44

Figure 26 : Répartition de la leishmaniose cutanée par sexe (2003-2017)……..45

Figure 27: Répartition de la leishmaniose cutanée par tranches d'âge (2003-2017)…..45

Figure 28 : Les formes amastigotes des leishmanies, sur un prélèvement coloré au May-Grünwald-Giemsa……....46

Figure 29 : La fréquence de la leishmaniose cutanée……..47

Figure 30 : Répartition de la leishmaniose cutanée par sexe……...47

Figure 31: Répartition de la leishmaniose cutanée par tranche d'âge……..47

Figure 32 : Aspect des lésions ulcéro-croûteuse avant la réalisation du prélèvement……...49

Figure 34 : Répartition de la leishmaniose par siège de lésion……49

Liste des tableaux

Partie I : synthèse bibliographique

Chapitre I : généralité et biologie de leishmania

Tableau 01 : classification pratique du genre leishmania …….....06

Introduction

Introduction

Les leishmanioses comptent parmi les nombreuses maladies vectorielles affectant l'homme et/ ou l'animal qui ont émergé ou ré émergé ces dernières années, elles sont en passe de devenir un problème de santé majeur (WHO, 2007)

Dans le monde il existe trois formes de leishmaniose, en fonction de l'espèce parasitaire responsable; la leishmaniose cutanée, la leishmaniose cutanéo-muqueuse et la leishmaniose viscérale.

Malgré les avancées de la recherche, les leishmanioses restent encore un véritable problème de santé publique, d'après les données de l'organisation mondiale de la santé 350 millions de personnes de la population mondiale sont exposées à ce risque infectieux dans un total de 98 pays (Eugénie Gay ,2015). Il est estimé, que le nombre de nouveaux cas par an est de 1,3 millions, et que la mortalité annuelle est comprise entre 20. 000 à 30. 000 personnes (OMS, 2015).

L'Algérie, pays le plus touché du bassin méditerranéen et du Maghreb, est concernée aussi bien par la leishmaniose cutanée que viscérale La leishmaniose cutanée zoonotique est commune dans les zones steppiques, où, elle sévit en mode endémo-épidémique ; le pic épidémique, peut parfois atteindre, après les années pluvieuses, plusieurs milliers de cas, alors qu'au cours des périodes inter épidémiques des centaines de malades sont déclarés (Boudrissa, 2005)

Dans cet ensemble géographique, le bassin hydro géographique du Hodna est considéré comme le foyer de leishmaniose cutanée le plus actif en Algérie, on y recense plus de 65% des cas notifiés annuellement en Algérie (REM, 2007).

La leishmaniose est bien connue dans le Hodna elle y sévit sans bruit jusqu'à ce qu'elle se déclara de façon épidémique au début des 80 .cette soudaine réémergence peut étre attribuée à plusieurs facteurs naturels et anthropiques (Desjeux, 2004)

Leishmaniose cutanée ou bouton de Biskra sont des parasitoses dues à l'infection de l'homme par un protozoaire flagellé appartement au genre Leishmania. Parasites principalement zoonotiques, les Leishmania affectent de très nombreuses espèces de mammifères domestiques ou sauvages et sont transmises dans la nature par la piqûre infectante d'un phlébotome vecteur. Il n'existe pas moins d'une vingtaine d'espèces pathogènes pour l'homme (DEDET, 1999)

Nous proposons, à travers ce travail de synthétiser en premier chapitre les connaissances les plus récentes sur les leishmanioses, et ce sur le plan clinique.

Notre pratique est réalisée au niveau de l'hôpital MOHAMED BOUDHIAFE de Médéa, nous nous sommes concentrées sur les techniques adoptées pour le diagnostic des leishmanioses, en parallèle nous avons établi une enquête statistique rétrospective durant la période 2003-2017, dans le but de préciser certains paramètres épidémiologiques , enfin, nous terminons notre travail par la présentation des résultats et leur discussion.

Partie I :

Synthèse bibliographique

Chapitre I :

généralités et biologie de leishmania

Chapitre I : généralités et biologie de leishmania

I. Généralité

Malgré les avancées de la recherche ; les leishmanioses demeurent aujourd'hui encore un grave problème de santé publique. Elles s'étendent sur la majorité de la plante ou elles provoquent des manifestations cliniques très variées. (Hide., 2004)

Cette parasitose fait partie des six maladies parasitaires considérées comme majeures par l'organisation mondiale de santé (OMS). La Leishmaniose provoqué par un parasite protoziore de genre leishmania ; lequel compte plus de 20 espèces déférente. Elle transmise à l'homme par la piqure de phlébotome femelle infecté. . (Hide., 2004)

Il y a trois types de leishmanioses : les leishmanioses viscérales ou Kala-azar, mortelles en l'absence de traitement ; les leishmanioses cutanées localisées ou diffuse ; les leishmanioses cutanéomuqueuses. (Pierre et *al*., 2018)

Selon les estimations, il y aurait chaque année entre 700 000 et 1 million de nouveaux cas et entre 20 000 et 30 000 décès. En 2015, sur les 200 pays ayant communiqués des données à l'OMS, 75 pays étaient considérés comme pays d'endémie pour la leishmaniose viscérale (LV) et 87 comme pays d'endémie pour la leishmaniose cutanée (LC). Ils étaient répartis parmi les six Régions de l'OMS. (Pierre et *al*., 2018)

En 2015, 23 804 nouveaux cas de LV et 197 552 nouveaux cas de LC ont été notifiés à l'OMS. 70% des nouveaux cas de LC provenaient de la Région de la Méditerranée orientale. Des cas importés par des migrants ont été signalés : cas de LC en Région de la Méditerranée orientale et en Région européenne, cas de LV en Région africaine et en Région européenne, en raison de la situation au Proche-Orient (Syrie) et en Afrique. (Bernard et *al*., 2018)

Les leishmanioses sont liées à des évolutions environnementales telles que la déforestation, la construction de barrages, les systèmes d'irrigation et l'urbanisation, les conditions climatiques. Les principaux facteurs de risque sont la pauvreté, les mauvaises conditions de logement, les insuffisances de l'assainissement, la malnutrition, les migrations de population. (Bernard et *al*., 2018)

II. Historique

Parmi toutes les parasitoses, les leishmanioses sont une des premières décrites au moins dans leur forme cutanée (Jarry., 1999). La première description clinique moderne, est celle de Mc Naught en 1882 et c'est Cunnigham en 1885, qui découvrit les parasites dans un prélèvement de (bouton d'orient).

Le parasite *Leishmania* fut découvert par Sir William Leishman en 1900 ; dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum ŔDum en Inde, qu'il publiait ses résultats en 1903, il s'agissait des formes amastigotes de *Leishmania donovani.* Charles Donovan identifia le même parasite dans une biopsie de rate (Dedet., 1999 ; Boussaa .,2008). Le parasite fut nommé *Leishmania donovani* en leur honneur (Hide ., 2004 ; Samake. ,2006).

En 1921, les frères Sergent et leurs collaborateurs établissaient le rôle de vecteurs des phlébotomes, en réussissant la transmission du (Bouton d'Orient) (Mazelet . ,2004). Trois ans plus tard, Knowless et collaborateurs avaient décrit les différentes étapes de l'évolution du parasite (espèce et genre) dans le tube digestif de *phlébotome-argentipes* gorgé sur un malade atteint de leishmaniose viscérale (Samake., 2006).





Figure 01 : les « pères » de leishmaniose. À gouche, william leishman et à droit, charles donovan. (Extrait de http://www.hhmi.ucla.edu/C168/Islecture1.html)

III. les principaux acteurs

III.1. Le parasite leishmania

Les leishmanies sont des parasites protozoaires flagellés appartenant à l'ordre des kinétoplastidés et à la famille des trypanosomatidés (Dedet., 2009), qui présente au cours de son cycle deux stades évolutifs distincts : le stade amastigote et Le stade promastigote (Chabasse et *al*., 2007). Ce parasite est transmis de mammifère à mammifère, par piqure d'un arthropode vecteur 'le phlébotome' (Marty., 2009). Ce dernier pique la nuit préférentiellement à la tombée du jour (Dedet., 2009).

III.1.1. Taxonomie

Avant le développement des outils moléculaires, la classification des leishmanies était basée exclusivement sur la comparaison de facteurs extrinsèques tels que les données cliniques et épidémiologiques, la répartition géographique et la morphologie. La biologie moléculaire et la biochimie ont ensuite remplacé ces facteurs phénotypiques : la méthode de référence du typage de souches est l'électrophorèse isoenzymatiques (ou MLEE pour Multilocus Enzume Electrophoresis). (Hide . , 2004)

- **Classification sommaire:**

- ***Règne** : Protista Haeckel, 1866*
- **Sous-Règne** : Protozoa Goldfuss, 1817 emend. Siebold, 1848.
- **Embranchement** : Sarcomastigophora Honigberg et Balamuth, 1963
- **Sous- Embranchement** : Mastigophora Diesing, 1866
- **Classe** : Zoomastigophorea Calkins, 1909
- **Ordre** : Kinetoplastida Honigberg, 1963 Emend. Vickerman, 1976
- **Sous-Ordre** : Trypanosomatina Kent, 1880
- **Famille** : Trypanosomatidae Doflein, 1901 emend. Grobben, 1905
- **Genre**: *Leishmania* Ross, 1903
- **Sous genre** : - Leishmania - Viannia

Tableau 01: classification pratique du genre leishmania (viviane . , 2009)

sous-genres	Sous- genre Leishmania		Sous- genre Vianna	
Ancien monde	L.donovani L.infantum	L.major L.tropica L.aethiopica		
Nouveau monde	L.infantum	L.mexicana L.amazonensis	L.guyanensis L.panamensis L.havei L.naiffi L.lainsoni L.peruviana	L.brasiliensis
Tropisme	Viscéral	Dermique		Muqueux

III.2. Les insectes vecteures : les phlébotomes

III.2.1. Morphologie

Les phlébotomes, aussi appelés « mouches des sables » , sont des insectes déptères hématophages présentant un corps grêle et allongé qui se divise en tête, thorax et abdomen (Ba. , 1999), de petite taille de 1,5 à 3,5 mm de long. Le corps de couleur pâle est couvert d'une vestiture épaisse qui lui permet un vol silencieux. Au repos, les ailes sont inclinées à 45°conférant au phlébotome une attitude caractéristique (Izri *et al*. , 2006).



***Figure 02** : Morphologie générale d'un phlébotome adulte (Niang et al ., 2000).*

La tête porte les antennes, les organes visuels et les pièces buccales (Izri et *al.*, 2006). Les yeux sont gros. Les antennes longues, fines à 16 articles et pourvues de soies. Les pièces buccales, Labre, maxilles, mandibules dentés, forment avec l'hypopharynx parcouru par le canal salivaire, un fascicule court, engainé au repos par un labium en gouttières .

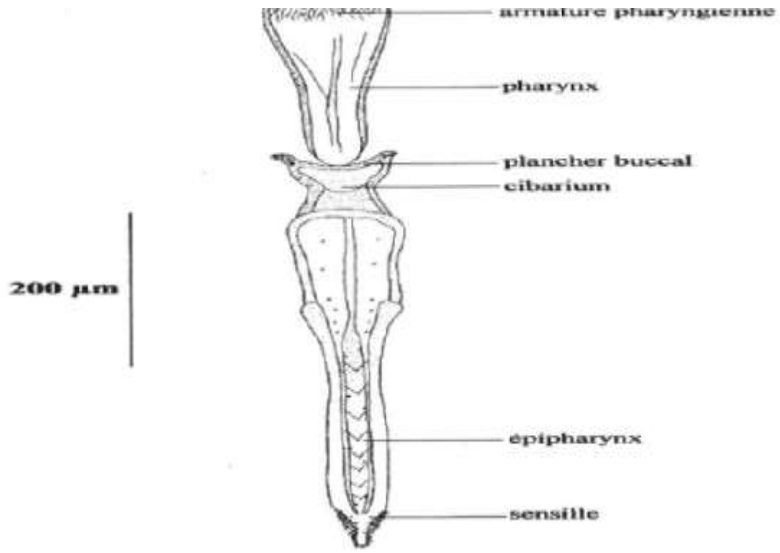


Figure 03: Pièces buccales impaires, à l'exception du labium (femelle)

P. sergentisimilis,Turquie(Depaquit., 1997).

Seules les femelles portent des mandibules dentelées. Le nombre et la longueur de ces épines géniculées sont utilisés en systématique.

III.2.2. Les caractères généraux

Leurs vol est lent, très silencieux et ils peuvent voler sur des distances de deux cents mètres à deux kilomètres et demi, ce qui explique qu'ils ne s'écartent guère de leur zone d'émergence. De plus, ils sont incapables de voler en présence de vent. Ils peuvent entrer dans les maisons la nuit du fait de leur phototropisme (Maroli et *al*., 2010).

On rencontre les phlébotomes dans divers régions du globe mais quelle que soit la latitude ou l'altitude, le développement de leur larves terricoles, exige une température relativement constante, voisine de 28C°, Ces exigences thermiques expliquent la répartition des leishmanioses dans l'espace et dans le temps : elles sont transmises dans les régions tropicales, mais seulement durant la saison chaude dans les régions tempérées. Elles éxige

aussi une obscurité quasi complète, un milieu nutritif formé de déchets organiques animaux ou végétaux, un calme absolu et un degré d'humidité voisin de la saturation (Abonnenc ., 1972).

Les phlébotomes ont une activité nocturne. Certaines espèces sont attirées par la lumière, le plus souvent, de faible intensité. D'autres espèces sont endophiles et pénètrent volontiers dans les maisons, les étables, …. etc. d'autres sont exophiles (Depaquit et Leger, 2001). Ils se reposent pendant le jour dans des microhabitats et peuvent s'insérer dans des espaces confinés afin de s'abriter des conditions climatiques défavorables (vent fort …) (Maroli et *al*. , 2010). Seules les femelles sont hématophages, elles transmettent la maladie en prenant un repas sanguin chez l'hôte qui servira au développement des œufs (un repas à chaque cycle gonotrophique et jusqu'à cinq repas sanguins pendant leur deux à six semaines de vie à l'état adulte)

La copulation a lieu peu de temps après l'éclosion des adultes ou, pour certaines espèces, après le premier repas sanguin. Mais d'autres copulations peuvent intervenir au cours de la vie des femelles. La copulation dure une quinzaine de minutes et se produit le matin ou le soir. La maturation des œufs s'effectue en même temps que la digestion du sang et le nombre maximum est de 100 à 110. La ponte intervient 5 à 10 jours après le repas sanguin. (Izri et al., 2006).

III.2.3. Taxonomie

La classification taxonomique des phlébotomes est l'une des plus controversées (Dondji., 2001). Cependant, la majorité des classifications reconnaissent six Genres dont deux d'importance médicale en épidémiologie leishmanienne : le Genre *Phlebotomus* dans l'ancien monde et *Lutzomyia* dans le nouveau monde, dont seule la femelle, à pouvoir vectoriel, est hématophage. le genre « *Sergentomyia »* dont les espèces très nombreuses dans l'ancien monde se nourrissent sur les reptiles, les amphibiens et les oiseaux, piquent très rarement l'homme et ne sont jamais vecteurs (Moulinier ., 2002).

- **Les phlébotomes appartiennent à :**

- **l'embranchement** : Arthropodes,
- **classe** : Insectes,
- **Ordre** : Diptères,
- **sous-ordre** : Nématocères (antennes filiformes),
- **famille** : *Psychodidae* (Boussaa, 2008),
- **sous-famille** : phlebotominae
- **genre** :*Phlebotomus* ; *Lutzomyia et Sergentomyia*

III.2.4. Cycle de vie

Le développement des phlébotomes comporte une métamorphose complète comprenant les stades : OEuf, larve, nymphe et imago (Ba . , 1999).

La femelle pond 18 à 100 oeufs dans des endroits humides (Samake., 2006), en effet, la survie et le développement des oeufs dépendent des conditions d'humidité et de température appropriées (26 à 30). ces oeufs sont ovoïdes et mesurant 300 à 400 µm de longueur, de couleur claire; ils se pigmentent rapidement en brun au contact de l'air (Ba., 1999), ils éclosent au bout de 4 à 17 jours après la ponte libérant ainsi une larve de premier stade (Baldet., 2004).



Figure 04 : œuf et larve de 04 eme stade *(Adlaoui ., 2003).*

La phase larvaire comporte 4 stades et dure 21 jours à 60 jours selon l'espèce, les larves sont terricoles se nourrissant de débris organiques divers, certaines espèces hivernent à l'état larvaire le plus souvent au quatrième stade (Killick et Kendrick., 1999).

Lorsque la température est suffisamment basse pour faire cesser tout développement, la larve hivernante devient peu mobile, le métabolisme baisse et la digestion ralentit (Dolmatova et Demina., 1971 ; Dajoz., 1975). le dernier stade larvaire (L4) mue en nymphe ,

la nymphe est fixée En position verticale par son extrémité postérieure au sol, inerte ou peu mobile, et se rencontre au niveau des mêmes gites que ceux de la larve, Elle ne s'alimente pas durant toute la durée de ce stade qui est de 6 à 15 jours (Baldet.,2004).



Figure 05 : nymphe (Adlaoui., 2003).

Imago : La durée de vie des adultes est en fonction de la température (plus celleci est basse, plus la durée de vie est élevée) et de l'humidité (plus l'hygrométrie est élevée, plus la durée de vie est élevée). La longévité de l'adulte dépend aussi du sexe : les femelles vivent en moyenne deux semaines à deux mois et prennent généralement plusieurs repas sanguins, alors que les mâles ont une durée de vie plus courte.



Figure 06: imago (Adlaoui., 2003)



Figure 07: femell*e(*Adlaoui., 2003)

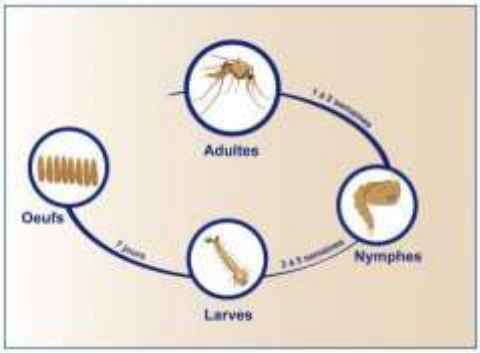


Figure 08 : Cycle de vie de phlébotome (Adlaoui et *al*., 2003).

L'attraction des phlébotomes pour l'être humain semble dépendre de la production de gaz carbonique (CO2) mais également de l'odeur (Pinto et *al*., 2001).

III.2.5 Répartition géographique:

- **Dans le monde**

L'aire de répartition des phlébotomes dans le monde est très vaste et se rencontrent sur tous les continents, mais ne dépassent pas certaines latitudes. Ils n'ont pas été signalés dans les pays nordiques, très rares en Amérique du Nord, peu abondants en Australie, abondants dans les zones tropicales et équatoriales de l'Afrique, de l'Amérique orientale et de la province malaise (Léger et Depaquit, 2002). Les phlébotomes sont également fréquents dans le bassin méditerranéen et en Afrique du Nord (Dedet *et al.*, 1984 ; Belazzoug., 1991).

- **En Algérie**

En Algérie, les phlébotomes sont répartis sur tout le territoire national, de l'étage humide jusqu'à l'étage saharien (Dedet*et al.*, 1984 ; Belazzoug., 1991 ; Berchi., 1990 ; Izri., 1994). Aujourd'hui 23 espèces sont connues en Algérie (Berdjane et Brouk., 2012). Chaque espèce a sa propre distribution écologique excepté les montagnes du Sahara central ou les espèces méditerranéennes (*Phlebotomusperniciosus*) et celle du secteur zoogéographique éthiopien (*Phlebotomuspapatasi*).

III.3. Les réservoirs du parasite (Les hôtes définitives)

Les réservoirs naturels des Leishmania sont des mammifères domestiques ou sauvages chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononuclées. Les mammifères réservoirs des Leishmania appartiennent à divers ordres : carnivores, rongeurs, marsupiaux, édentés, primates, etc. ; dans ce cas, la leishmaniose est dite zoonotique. Lorsque l'homme est l'unique réservoir du parasite, elle est dite anthroponotique.

En Algérie, la leishmaniose viscérale admet le chien comme réservoir, depuis les travaux des frères Sergent en 1910 (Sergent et *al*., 1910). Plus tard en 1977 (Dedet et *al.*, 1977), ont montré que 11,4 % des chiens de la Grande Kabylie étaient atteints. Ce rôle de réservoir n'a été admis que par déduction, et ce sont les travaux de Belazzoug (1984-1985 et 1987) *(*Belazzoug., 1984,1987) qui ont confirmé le rôle joué par cet animal et fait la corrélation entre foyer de leishmaniose canine, et leishmaniose viscérale humaine.

Le réservoir de la leishmaniose cutanée zoonotique est représenté essentiellement par deux rongeurs sauvages gerbillidés. Le premier découvert est naturellement infesté par *L. major* au niveau du foyer de M'sila, le *Psammomys obesus* (Belazzoug ,1983), et le second, *Meriones shawi*, au niveau du foyer de Ksar chellala (Belazzoug, 1986).

Les leishmanies circulent en Algérie entre l'homme et le chien, véhiculées par *Phlebotomus* pour les formes viscérale et cutanée à *L. infantum,* et entre l'homme et un rongeur sauvage pour la forme cutanée à *L. major* (figure 09).

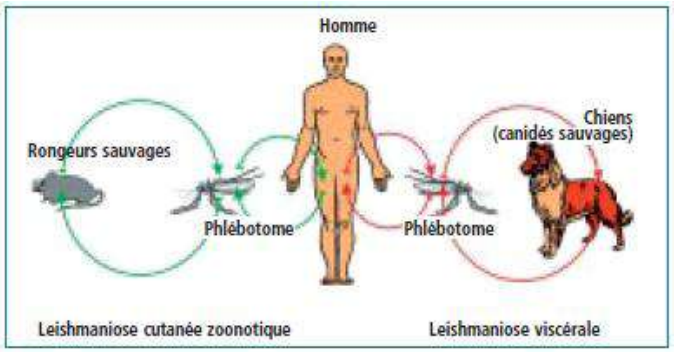


Figure 09 : Les réservoirs des leishmanioses en Algérie (Bachi., 2006).

IV. Biologie de leishmania

IV.1. la cellule de leishmania

Les leishmania sont des eucaryotes unicellulaire pourvus d'un organite spécifique aux kinetoplastidés, le kinétoplaste, situé à la position basale adjacente au flagelle (près de la poche flagellaire), et qui représente de l'ADN mitochondrial (Schwenkenbecher et al., 2006).

La composition cellulaire des leishmanies inclue des organites plus classiques tels que Le noyau, le flagelle et sa poche flagellaire ou encore l'appareil de golgi. La membrane plasmique est composée principalement de glycolipides de haut poids moléculaire, de glycoinisitol-phospholipides de faible poids moléculaire (GIPLs) et de protéines membranaires (Hide., 2004).

IV.2. les formes parasitaires :

Les Leishmanias présentent au cours de leur cycle de développement deux stades morphologiques successifs

IV.2.1. Stade amastigote

Les amastigotes sont des petits corpuscules arrondis ou ovalaires d'environ 4 µm de long et 2 µm de large ; (Dedet., 1999) et retrouvé chez les hôtes mammifère vertébrés dont l'homme. Les amastigotes présentent en microscopie optique, après coloration un au May-Grünwald Giemsa, deux inclusions pourpres caractéristiques : le noyau, arrondi, et le kinétoplaste (origine du flagelle) en bâtonnet plus sombre. Ces amastigotes ont une localisation intra macrophagiques et ne présentent plus de flagelle (immobile). Ils sont anaérobies, acidophiles et capable de résister aux hydrolases lysosomales et sont donc parfaitement adaptés aux conditions de température et de pH des vacuoles parasitophore des macrophages (Hide., 2004).

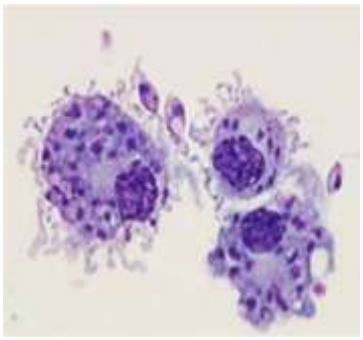


Figure10 : la forme amastigote De leishmania (Guillaume., 2009)



figure 11 : division binaire de la forme amastigote (Guillaume., 2009)

IV.2.2. Stade promastigote

A corps long (15-25 µm) et mince (2 µm), fusiforme avec un noyau central, un kinétoplaste et un long flagelle libre antérieur. Ce stade flagellé est libre dans le tube digestif du phlébotome vecteur (Sacks et *al* ., 2001) et dans les milieux de culture. (ANOFEL)



Figure 12: La forme promastigote de Leishmania (Guillaume., 2009)

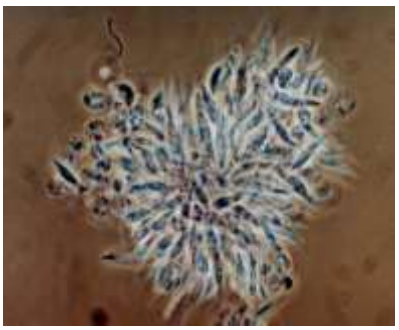


Figure 13:Rosette de promastigotes procyclique en culture (Guillaume., 2009)

En culture entre 24 à 28°C, sur milieu NNN (Novy, McNeal, Nicolle), les amastigotes se transforment en promastigotes comme dans l'intestin du vecteur. Pendant la phase de culture exponentielle, les promastigotes dits procycliques se multiplient par scissiparité longitudinale. Quand la culture atteint son plateau la majorité a évolué en promastigotes métacyliques qui sont seuls infectieux pour les macrophages mais qui ne se multiplient plus à moins qu'ils ne soient phagocytés et n'évoluent en amastigotes. (ANOFEL)

IV.3. Cycle évolutif de leishmania :

Le parasite *Leishmania* a un cycle de vie biomorphique qui nécessite deux hôtes, le phlébotome vecteur et un mammifère réservoir de parasites. Lorsqu'un phlébotome infecté prend un repas sanguin chez un hôte mammifère, il salive au site de piqûre et régurgite par la même occasion le parasite sous sa forme promastigote. Il infecte ensuite un phagocyte (principalement les monocytes/macrophages) du système réticulo-endothélial et se transforme en amastigote, s'ensuit une multiplication du parasite par fission binaire dans le phagolysosome du phagocyte qui est finalement lysé. Les parasites ainsi libérés sont phagocytés par les cellules avoisinantes où le processus se poursuit. Le cycle est complété lorsqu'un phlébotome prend un repas sanguin au site d'infection et aspire des phagocytes contenant des *Leishmania*. De retour dans le tube digestif de l'arthropode, les parasites se différencient à nouveau en promastigotes après 12 à 18 heures. Ils sont d'abord au stade procyclique où ils se divisent activement mais ne sont pas infectieux. Des promastigotes plus allongés et motiles appelés nectomonades, commencent à apparaître après 4 jours et s'attachent aux microvillosités des cellules épithéliales de l'intestin médian par leur flagelle. A partir du 7ème jour, les parasites migrent vers la partie antérieure de l'intestin médian jusqu'à la valve du stomodaeum qui sépare l'intestin médian de l'avant du système digestif. Les nectomades se transforment alors en heptomonades, qui sont plus petits et plus arrondis, et en promastigotes métacycliques qui eux, ne se divisent plus, sont plus minces avec un long flagelle et hautement motiles. C'est cette forme qui est infectieuse pour les mammifères. La valve du stomodaeum se dégrade et permet la migration des métacycliques vers l'oesophage, le pharynx et le proboscis (killick et Kendrick. , 1990).

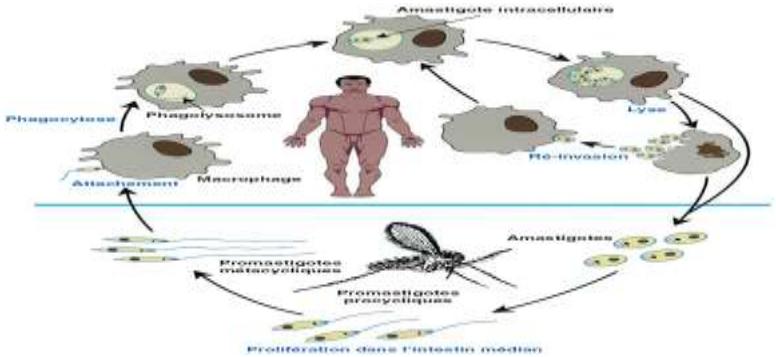


Figure 14 : Diagramme schématique du cycle de vie de *Leishmania*. (Desjeux., 2004).

Donc la transmission vectorielle est le mode de contamination principal, la présence du phlébotome conditionnant la répartition de la maladie. Il existe également une transmission par échange de seringues chez les toxicomanes. Les transmissions transfusionnelles et congénitales restent exceptionnelles.

Les différents stades du parasite *Leishmania* peuvent être identifiés selon leur morphologie ou leur emplacement dans le tube digestif du vecteur mais également selon les molécules qui composent leur surface. (Pimenta et *al.*; 1991)

IV.4. La métacyclogénège :

C'est le processus de maturation par lequel les promastigotes de division vont progressivement devenir des promastigotes métacycliques. La métacyclogénèse s'accompagne de modification morphologique puisque le corps cellulaire du métacyclique est plus petit que celui du promastigote qui est dite fuselé. Des modifications biochimiques et géniques apparaissent aussi. Ainsi, la composition membranaires passe d'une couche de glycocalixe de 07 nm chez le promastigote à 17 nm chez le métacyclique (pimenta, 1989). Cet épaississement est dû au doublement des unités disaccharidiques phosphorylées du lipophosphoglucane LPG. En effet, cette molécule tripartite est constituée d'un lipide, un polymère de sous unités oligosaccharidiques liées entres elles par des liaisons phosphodiesters et d'un noyau saccharidique. Cette modification membranaire confère aux métacycliques la capacité de résister à la lyse par le complément. D'autres molécules de surfaces sont impliquées dans la métacyclogénèse, telle la gp46 et la gp63. En effet, l'expression génique de cette dernière augmente considérablement lorsque le parasite passe du stade non infectieux au stade infectieux.(Hide., 2004)

V. Facteurs de risque et extension des leishmanioses:

La leishmaniose reste un sévère problème de santé publique du fait de l'importance croissante des risques liés à :

- **Conditions socioéconomiques :**

- ✓ La pauvreté accroît le risque de leishmaniose.
- ✓ Les mauvaises conditions de logement et les insuffisances de l'assainissement domestique peuvent favoriser le développement des sites de reproduction et de repos des phlébotomes et augmenter les contacts avec l'homme.
- ✓ Les phlébotomes sont attirés par les repas de sang potentiels que leur offrent les logements surpeuplés. (OMS)

- **Malnutrition**

Les régimes alimentaires pauvres en protéines, en fer, en vitamine A et en zinc augmentent la probabilité de voir l'infection évoluer en kala-azar. (OMS)

- **Mobilité de la population**

Les épidémies des deux principales formes de leishmaniose sont souvent associées aux migrations et à l'arrivée de personnes non immunisées dans des zones où il existe déjà des cycles de transmission. L'exposition professionnelle et l'intensification de la déforestation restent des facteurs importants. (OMS)

- **Changements environnementaux**

Plusieurs changements environnementaux peuvent influencer l'incidence de la leishmaniose, dont l'urbanisation, l'intégration du cycle de transmission dans l'habitat humain et l'empiétement des exploitations agricoles et des zones de peuplement sur les forêts. (OMS)

- **Changement climatique**

Les conditions climatiques jouent sur la leishmaniose, et l'évolution des précipitations, des températures et de l'humidité a des répercussions importantes à cet égard. (OMS)

Chapitre II :

Epidémiologie; physiopathologie et aspect clinique de leishmania

I Epidémiologie

I.1 Dans le monde

Les leishmanioses sont des pathologies parasitaires de distribution ubiquitaire. Endémiques dans les régions tropicales et subtropicales du globe et touchent 98 pays dans le monde (Eugénie., 2015).

On distingue les leishmanioses de l'Ancien monde (Sud de l'Europe, Afrique, Proche- Orient et Asie), et celles du nouveau monde (Amérique du Nord, du Sud et Amérique centrale) (WHO., 2011).

À l'échelle mondiale, on estime qu'il y a entre 1,5 et 2 millions de nouveaux cas et 70000 décès chaque année, et 350 millions de personnes sont exposées à l'infection et à la maladie. La morbidité et la mortalité dues aux leishmanioses causent environ 2,4 millions de personnes handicapées. Elles constituent un véritable problème de santé publique en Inde, en Afrique du Nord, en Amérique du sud et en Europe. (Richard et *al*., 2007)

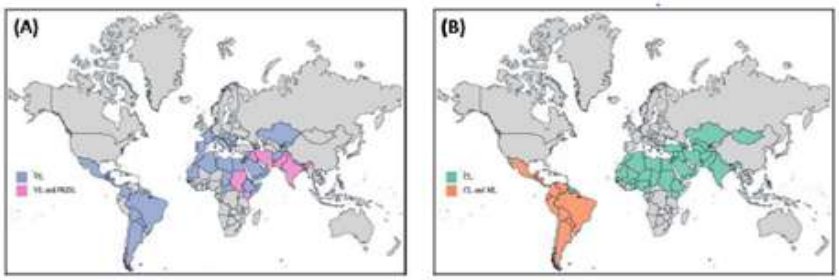


Figure 15: répartition géographique de la leishmaniose A) viscérale et dermique poste kala azar (PKDL) B) cutanée et muco-cutanée (Alvar et *al*., 2012)

I.1.1 La leishmaniose cutanée (LC)

La leishmaniose cutanée est endémique dans plus de 70 pays du monde et 90% des cas surviennent en Afghanistan, en Algérie, au Brésil, au Pakistan, au Pérou, en Arabie saoudite et en Syrie (Richard et *al*., 2007).

On estime qu'il y a 0,5 million à 1,5 million de nouveaux cas chaque année dans le monde (Alvar et *al.* , 2012). Les LC correspondent à des atteintes exclusives de la peau, sans extension aux organes profonds ni aux muqueuses. Les lésions cutanées sont, en général, localisées et siègent le plus souvent au site d'inoculation du parasite par le phlébotome.

a. Leishmaniose cutanée localisée

Elle résulte du parasitisme par n'importe quelle espèce anthropophile de *Leishmania*, y compris les espèces couramment viscérotropes *L. donovani* et *L. infantum.* Mais les espèces les plus constamment dermotropes sont représentées, dans l'Ancien Monde, par *L. tropica* et *L. major* (Asie centrale, Afrique de l'Ouest, du Nord et de l'Est; Proche et Moyen-Orient), *L. aethiopica* (Afrique de l'Est) (Figure 01). (Dedet., 2009)

Dans le Nouveau Monde, elles comprennent des espèces à large distribution Sudaméricaine (*L. amazonensis* et à un degré moindre *L. guyanensis*), des espèces plutôt localisées à l'Amérique centrale (*L. mexicana, L. panamensis*) ou d'autres à territoires géographique restraints (*L. peruviana*, *L. venezuelensis, L. naiffi* et les deux espèces brésiliennes *L. shawi*, et *L. lainsoni*) (Figure 15) (Dedet., 2009)

b. Leishmaniose cutanée diffuse

IL s'agit d'une forme de LC particulière et rare, qui correspond au parasitisme de sujets anergiques par les espèces *L. aethiopica* dans l'Ancien Monde et *L. amazonensis* dans le Nouveau Monde. Mais depuis que les états d'immunodépression acquise se sont multipliés, quelques cas de LCD ont également été signalés avec des espèces telles que *L. major* ou *L. braziliensis*, voire *L. infantum*, habituellement responsables de lésions localisées. (Dedet., 2009)

I.1.2 La leishmaniose cutanéo-muqueuse LMC

La LCM appartient aux leishmanioses du nouveau monde, la majorité des cas signalés se trouve en : Bolivie, Brésil, Pérou, Argentine Colombie, Equateur, Paraguay et Venezuela, (Vilela., 2008 ; Estevez., 2009), dont 90% cas dans le monde.

La LCM est due principalement à l'espèce *L. braziliensis,* largement répandue du Sud du Mexique au Nord de l'Argentine, ses réservoirs sauvages demeurent mal connus. Cette affection évolue en deux temps : une primo-invasion cutanée pouvant être ultérieurement suivie par une atteinte muqueuse secondaire. (Dedet., 2009)

I.1.3 la leishmaniose viscérale LV

C'est une forme plus grave et mortelle quand elle n'est pas soignée, elle est décrite en Inde sous le nom de kala-azar à la fin du XIXe siècle, la LV connaît une distribution géographique très large, allant de la Chine à l'Amérique du Sud (Figure.01). À l'intérieur du territoire d'extension de la maladie, les grands foyers endémiques sont représentés par les foyers chinois, indien, centre asiatique, Est-Africain, circum-méditerranéen et Sud-Américain. (Dedet., 2009)

À la fin du XXe siècle a été marquée par de fortes épidémies en Inde, en particulier dans l'état du Bihar (Thakur et *al*., 1992), et au Soudan (Seaman., 1996). En dehors des zones endémiques, la LV se manifeste sous forme de cas sporadiques.

Deux parasites sont responsables de la LV: *Leishmania donovani* espèce anthroponotique dans les foyers indien et Est-Africain, et *L. infantum*, espèce zoonotique, dans les foyers centre-asiatiques, méditerranéens et Américains.

I.2 En Algérie

L'Algérie, comme d'autres pays méditerranéens, est fortement concernée par ces zoonoses qui sont classées dans notre pays comme maladies à déclaration obligatoire (Harrat et *al*., 1995).

Les Leishmanioses sévissent selon un mode endémoépidémique. Un pic d'alerte de 30227 cas a été atteint en 2005 (Fendri et al, 2011). Depuis 2006 une chute de la prévalence, qui s'est poursuivie pour se stabiliser entre 7000 et 8000 cas ces trois dernières années (7784 en 2008). (Bachi., 2006)

L'Algérie d'une part par sa situation géographique, caractérisée par plusieurs étages bioclimatiques allant du climat méditerranéen au Nord, au climat saharien au Sud en passant par de vastes zones semi arides et arides, et d'autre part sa forte population rurale présente un terrain favorable à l'émergence de plusieurs formes cliniques de la maladie. Deux types de leishmaniose sévissent à l'état endémique en Algérie LC et LV (Harrat et *al*., 1995).

I.2.1. Leishmaniose cutanée LC

En Algérie, la Leishmaniose cutanée (LC) évolue selon un mode endémo épidémique ; 4450 cas ont été annoncés en 2000 , doublant en 2002 avec 8049 cas , puis quadruplant

presque en 2004 avec 14822 cas , enfin pour atteindre un pic d'alerte en 2005 (Abdelouhab et *al*., 2007) , la leishmaniose cutanée existe en Algérie sous deux entités épidémiologiques distinctes : la leishmaniose cutanée-zoonotique (LCZ), et la leishmaniose cutanée sporadique du Nord (LCS) (Fendri et *al*., 2011).

a. La leishmaniose cutanée sporadique du Nord LCD

Appelé aussi « clou de Mila » par Sergent qui a rapporté les premiers cas en 1923 (Sergent et *al*., 1923). Cette forme sévit de façon sporadique, mais est plus fréquente ces dernières années, on estime à un peu plus de 200 le nombre de nouveaux cas par année.
Les foyers les plus touchés sont Tlemcen, Oran, à l'Ouest du pays (Boudghene et *al*., 1991), Sétif, Annaba et Collo à l'Est. Les foyers de Tizi-Ouzou, Bouira, Bejaia, Boumerdes, Constantine, Jijel, Mila et Ténès offrent le plus grand nombre de cas. L'agent causal appartient au complexe *Leishmania-infantum,* seuls les zymodémes (MON-24 et MON-80 plus rarement MON-1) ,(Harrat et *al*., 1995) (Pratlong et al, 1990) (Belazoug et *al.,* 1985) (Lannot et *al*., 1908), l'agent vecteur est une femelle de *Phlebotomus perfiliewi* (Izri et *al*., 1993).

b. La leishmaniose cutanée zoonotique LCZ

Appelé aussi « clou de Biskra », décrite pour la première fois par Hamel en 1860, sévit à l'état endémo-épidémique sur toute la frange Nord-saharienne correspondant à l'étage bioclimatique aride et semi-aride, les foyers anciennement connus sont ceux de Biskra à l'Est et Abadla à l'Ouest, presque 8000 cas à Msila (1982 à 1983) et 700 cas à ksar chellala (1985) (Pratlong et *al*., 1990). Elle est due à *Leishmania major* zymodème MON -25 (Harrat et *al*., 1995) (Pratlong et *al.,* 1990 ; Beniekhlef et *al*., 1985). Ses réservoirs naturels sont des rongeurs des genres *Psammomys obesus* (Yakimof et *al.,* 1914) et *Meriones shawi* (Belazzoug .,1986). Elle est véhiculée principalement par *Phlebotomus papatasi* (Izri et *al*., 1992)

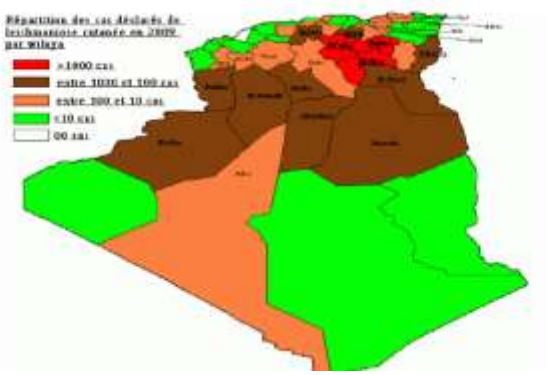


Figure16 : répartion geographique de la leishmaniose cutanée en Algérie en 2009 (Epelboin., 2012).

I.2.2 La Leishmaniose viscérale LV

Découverte la première fois en Kabylie par Lemaire en 1911 (Addadi et al., 1985). L'Algérie reste malheureusement le pays le plus touché par cette affection dans le pourtour du Bassin méditerranéen. (Dedet.,1994 ; Khaldi et *al.*, 1991 ; Marty et *al*., 1994).

La LV s'étend sur toute la partie Nord du pays au niveau des étagères bioclimatiques humides et subhumides, mais il est important de signaler la survenue de nombreux cas dans les régions semi-arides et arides, connues pour être des foyers de Leishmaniose cutanée zoonotique. En effet, Belazzoug (Belazzoug et *al*., 1986) signalait déjà la présence de 21 cas de Leishmaniose viscérale à Biskra, foyer de leishmaniose cutanée, en 1986. D'autres cas continuent à être signalés dans le Hoggar et dans le Tassili N'ajjar (Belkaid et *al*., 1997) A coté des anciens foyers (Tizi-Ouzou, Boumerdes, Mila, Jijel, Médéa et Constantine), de nouveaux foyers sont apparus (Annaba et Collo à l'Est, Blida, Cherchell, Ténès et Chlef au centre et Oran à l'Ouest). En 1987, l'Ouest algérien était considéré par Belazzoug (Belazzoug., 1987) comme indemne de Leishmaniose viscérale humaine.

La LV due à *Leishmania infantum* (principaux zymodèmes MON-1 MON-24) ,le *Phlébotomus perniciosus* est le principal vecteur de la maladie , le chien représente le reservoir le plus connu de cette affection. (Schnur et *al*., 1977).

II La physiopathologie

La salive de phlébotome favorise les premières étapes de l'infection car elle contient des substances pharmacologiquement actives qui produisent une vasodilatation et une immunodépression locales. (Matte et *al.,* 2016 ; Anofel)

A l'intérieur des macrophages, plusieurs stratégies sont utilisées par le parasite pour résistée dans ces cellules, puisque normalement celles-ci ont pour fonction de détruire les pathogènes et d'initier une réponse immune contre le parasite.

L'infection dépend d'une phagocytoses rapide des promastigote et de leur transformation en amastigotes, qui dans une vacuole parasitophore, résistent au mécanisme de défense cellulaire. (Louzir et *al.*, 2013)

A l'intérieur des cellules macrophagiques, les amastigotes sont localisés dans une vacuole parasitophore de pH très acide, dans laquelle ils survivent à la digestion par les hydrolases lysosomales. Le parasitisme entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogènes, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des Leishmania à la digestion cellulaire. (Matte et *al*., 2016)

Après multiplication intracellulaire et éclatement de la cellule hôte, les amastigotes infectent localement de nouvelles cellules phagocytaires, et éventuellement migrent vers d'autres tissus. Les phénomènes inflammatoires et la réponse immunitaire spécifique développés par l'hôte peuvent circonscrire et maîtriser l'infection (porteurs asymptomatiques). (Louzir et *al*., 2013)

I.1 Les mécanisme d'interaction

L'interaction des leishmanies et des cellules immunitaires repose sur la reconnaissance, à la face externe du parasite, de molécules de liaison par divers récepteurs présents sur la membrane cellulaire. (Ferguson., 1997)

Les molécules de surface du parasite sont les premières molécules à jouer un rôle lors de l'infection. Parmi ces , le lipophosphoglycane (LPG) apparaît de plus en plus comme la molécule clé de la virulence des Leishmania qui se trouve à la surfaces des promastigote ,sa structure varie d'une espèce de leishmania a l'autre mais qui sont composé d'une série de répétition de disaccharides et de phosphates suivant l'ancre de LPG . (Filippi et *al.*, 2001)

La structure diffère entre les procycliques et les métacycliques car les promastigote sont recouverts d'un le lipophosphoglycane (LPG) varient entre 7nm chez les procycliques et

17 nm pour les métacycliques alors que les amastigotes en sont presque complètements dépourvus (pimenta et *al*., 1991)

La deuxième molécule en importance chez les promastigote est le glycoprotéine gp63. Elle est dix fois moins abondante que le LPG et de petit poids moléculaire et qu'on retrouve aussi en quantité moindre chez les amastigotes. (Ouellette et *al.*, 2003)

IL existe d'autre molécule de surface du parasite comme celle protéine de surface qui est le phospholipide de glycosylinositol (GIPL), cette dernière est dix fois plus abondante que le LPG même, si sa taille, plus petite, laisse croire le contraire. Finalement, certaines molécules peuvent être sécrétées par le parasite tel le phosphate acide et les protéophosphaglycane (PPG). Les phosphatases acides sont des enzymes hydrolytiques qui semblent jouer un rôle dans la résistance du parasite à son hôte de même que dans sa pathogénicité et sa nutrition. (Ferguson., 1997 ; Conville et *al*., 1997)

Les promastigote métacycliques sont très résistants à l'action lytique du complément. (NADAU., 2005).

Pour expliquer cela, plusieurs mécanismes ont été décrits, et deux antigènes semblent jouer un rôle particulièrement important. (Ouellette et *al.,* 2003)

Les LPG qui sont spécifiques de chaque espèce sont reconnus par des récepteurs de la cellule hôte appelés lectines. Nous avons récemment montré que la galantine-3, une lectines sécrétée par les macrophages et les cellules dendritiques activées par des molécules pro-inflammatoires, se lie spécifiquement aux épitopes polygalactose du LPG de *L. major***.** Cette interaction spécifique pourrait s'avérer déterminante dans la réponse inflammatoire massive locale provoquée par *L. major***.** En effet, la galectine-3, qui forme une couche à la surface du macrophage ***(****Figure* ***17)*** pourrait être détruite par la protéase GP63 exprimée à la surface du parasite et représente l'un des facteurs de virulence du parasite qui interfère avec les macrophages et protège le parasite de l'action du complément. Le parasite perturbe ainsi les mécanismes de défense anti-leishmaniens des macrophages. Les amastigotes de ***L.*** *major* semblent également interagir avec des lectines mais leur surface étant dépourvue de GP63, ils utilisent sans doute d'autres stratégies d'interaction avec les macrophages. D'autres récepteurs de l'interaction *Leishmania*/cellule hôte ont été identifiés comme la lectine DC-SIGN des cellules dendritiques qui semble agir comme récepteur pour certains amastigotes. (Ouellette et *al* ., 2003)

Les lipophosphoglycane (LPG) à la surface de ***L. major*** se fixent sur la galectine-3 à la surface des macrophages, dont la réponse immunitaire est réprimée. La couche de galectine-3

est alors détruite et la réponse immunitaire des macrophages peut être activée sous l'effet d'une stimulation externe. (Ouellette et *al*., 2003)

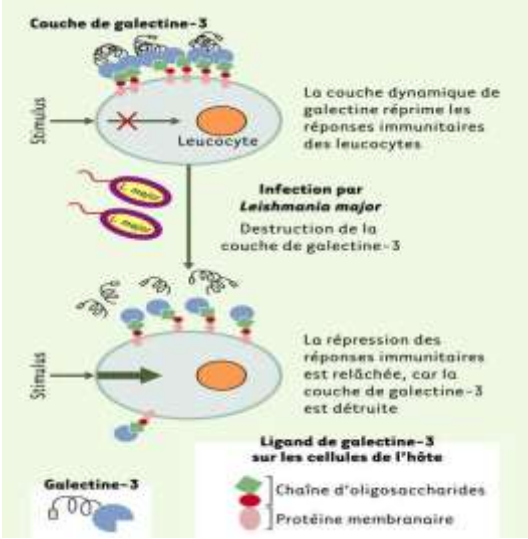


Figure 17: Rôle de la galectine 3 dans les interactions avec *Leishmania major*. (Ouellette et *al.*, 2003)

II-2 Echappement des promastigote à la lyse par le complément

Les LPG qui sont à la surface des parasites sont très longs au stade métacycliques, les protéines du complément C3b se lient aux LPG, mais elles sont trop loin pour agir sur le parasite (Descoteaux et *al.*, 1999)

Les promastigote sont confrontés à une première barrière : les protéines du complément. (Puentes et *al.*, 1990).

L'activation de ces protéines par la voie dite classique entraine la fixation de C3 sur la membrane plasmique des parasites et son clivage en C3b. C3b peut alors se fixer au lipophosphoglycane (LPG) ou à la protéine gp63 du parasite, et induire sa destruction en déclenchant la formation du complexe lytique C5b-9. Toutefois, les promastigote utilisent des stratagèmes qui leur permettent de résister à la lyse par le complément. Ainsi, la protéine parasitaire gp63 favorise la protéolyse de C3b et sa conversion en molécule inactive C3bi**.** (Filippi et *al* ., 2001).

La phagocytose des promastigote est mise en route par l'engagement des récepteurs CR1 et CR3 avec les protéines C3b et C3bi fixées à la surface des promastigote (Matte et *al*., 2016) il y a donc opsonisation et internalisation des parasites par les macrophages (Kumar et *al*., 2017)

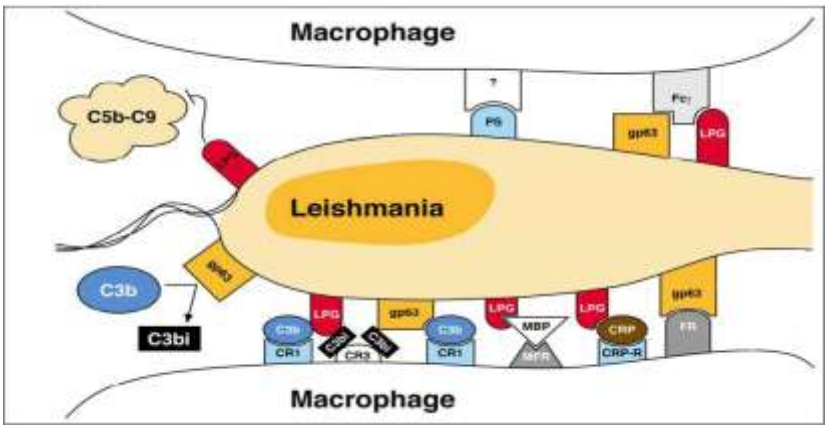


Figure18: Interaction entre le Macrophage et ***Leishmania*** via leurs molécules de surface et des protéines solubles. (PS= phosphatidylsérine, MBP= mannose binding protein, MFR= mannose fucose receptor, CRP= C-reactive protein, CRP-R= C-reactive protein receptor, FR= fibronectine receptor). (Bogdan et *al.*, 1998)

III Aspect clinique des leishmanioses

Bien que les leishmanioses constituent un important problème de santé publique à l'échelle de la planète, Uniquement deux formes cliniques ont été diagnostiquées en Algérie, l'une c'est la forme de leishmaniose viscérale et l'autre regroupant les formes tégumentaires LC. (Louzir et *al.*, 2013 ; Bouratbine et *al*., 2017)

III.1. Leishmaniose cutanée

Les formes tégumentaires sont les manifestations cliniques des leishmanioses les plus Fréquentes qui présentent une distribution géographique plus large (Louzir et *al.*, 2013). La période d'incubation est variable pouvant aller de quelque semaine à quelques mois, après la piqure du phlébotome femelle. Elles sont caractérisées par des lésions sous forme d'érythème, avec induration pour évoluer vers une lésion papuleuse parfois même nodulaire indolore et laissent place à des cicatrices indélébile, il s'en suit une réaction inflammatoire avec une hyperplasie de l'épithélium, et une nécrose de derme qui conduit à une ulcération (Estevez, 2009). Ces ulcères sont généralement circulaires avec des bords bien délimités qui ont une couleur violacée. (Louzir et *al*., 2013)

III.1.1 Leishmanioses cutanées localisées

A la phase d'état, la lésion leishmanienne est bien circonscrite. Elle mesure entre un demi et une dizaine de centimètre de diamètre et a une forme arrondie ou ovale, régulière. Elle est indolore. Le nombre de lésions est variable et dépend du nombre de piqûres infectantes.la lésion de type ulcéré est le plus fréquemment rencontrée, quelle que soit l'espèce du parasite en cause. L'ulcération central, à fond irrégulier, est bordée par un bourrelet périphérique, inflammatoire, rouge, hyper pigmenté sur peau noire : c'est la zone active de la lésion ; riche en macrophage parasités, sur laquelle doit porter le prélèvement destiné au diagnostic parasitologique. L'ulcération est recouverte d'une croûte plus ou moins épaisse. Des nodules sous-cutanés satellites sont parfois associés. Ils contiennent des parasites et témoignent de la diffusion de l'infection leishmanienne par voie lymphatique. La lésion de leishmaniose cutanée évolue de façon torpide durant plusieurs mois. Une surinfection bactérienne secondaire est possible, qui rend le diagnostic parasitologique aléatoire. La lésion finit cependant par guérir spontanément, en laissant une cicatrice indélébile.
(Bachi., 2006 ; Louzir et *al*., 2013)

III.1.2 Leishmanioses cutanées diffuses (LCD)

Les leishmaniose cutanées sont diffuses sont peu fréqentes, dues à L.amazonensis en amérique du sud et L.aethiopica en afrique de l'Est . la lésion élémentaire est un nodule non ulcéré de petite taille. Puis les nodules deviennent du corps . les nodules augmentent de taille, deviennent confluents et forment de larges plaque infiltrées. L'aspect du malade s'apparente à celui d'un lépreux lépromateux, notamment au niveau du visage (aspect léonin). Cette forme de leishmaniose est rebelle aux antileishmaniens classiques. (Louzir et *al*., 2013)

III.2 Leishmaniose viscérale :

La LV est la forme la plus grave, elle engage le pronostic vital en l'absence de traitement adapté. Elle est causée par deux espèces : *L. donovani*, anthroponotique fortement endémique en Afrique de l'Est et dans le sous-continent indien , et *L. infantum*, zoonotique à réservoir canin, qui prévaut dans les pays du pourtour méditerranéen, le Moyen-Orient et l'Amérique du Sud (syn. *L. chagasi*). *L. donovani* touche toutes les tranches d'âges. (WHO ., 2011).

Elle touche les organes internes ou les organes du système des phagocytes mononuclées: la rate, le foie, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse. La maladie estmortelle en l'absence de traitement. La maladie est plutôt chronique et touche principalement les enfants âgés de 1 à 15 ans. La période d'incubation varie de 10 jours à plus d'une année (WHO., 2011).

La LV se manifeste principalement par une triade : fièvre, pâleur et splénomégalie. Avec le temps, le tableau clinique peut se compliquer de signes d'atteinte digestive, pulmonaire et de troubles hémorragiques (Dedet., 2009 ; Louzir et *al*., 2013)

III.2.1. leishmaniose viscérale infantile (ou La forme de l'enfant)

L. infantum affecte principalement les enfants 92 % des patients ont moins de 5 ans

(Belkaid et *al*., 1997)**.** La période d'incubation est d'une durée variable mais prend habituellement 3 à 6 mois (Djezzar., 2006) et selon ben ismail (1989), la LV est infantile et 90% des cas concernent des enfants de moins de 5ans au maghreb.

Contrairement à la LC, la forme viscérale ne se présente pas par un ulcère cutané. En effet, les parasites injectés lors du repas sanguin du phlébotome sont ingérés par les phagocytes du système réticulo-endothélial mais ne restent pas au site de piqûre. Ils migrent plutôt vers les organes lymphoïdes tels que le foie, la rate et la moelle osseuse via les systèmes sanguin et lymphatique. La période d'incubation est d'une durée variable mais prend habituellement 2 à 4 mois. Les symptômes sont la fièvre, les frissons, la nausée, l'oedème facial, le saignement des muqueuses, la diarrhée et les difficultés respiratoires. La diminution du nombre de phagocytes due à l'infection provoque la surproduction de phagocytes au détriment de la production de globules rouges dans la rate et la moelle, ce qui entraîne l'anémie et l'émaciation. A l'opposé, le foie et la rate augmentent en volume (hépatomégalie et splénomégalie). La mort peut également être causée par des infections secondaires que le corps affaibli ne peut plus contrôler (Christian et *al* . , 2004) .

Leur intensité reflète une multiplication importante des parasites dans certains organes hématopoïétiques. Le pronostic est fortement tributaire du terrain sur lequel survient l'infection et de la rapidité de la prise en charge (Louzir et *al*., 2013)



Figure 19 : Aspect clinique d'un enfant atteint de la LV. (Louzir et *al*., 2013)

III.2.2 La leishmaniose viscérale de l'adulte

La LV elle est peu fréquente en Algérie, il peut s'agir d'une forme fébrile prolongée et une rareté des symptômes : la fièvre et la splénomégalie peuvent manquer ou la Splénomégalie être modérée. L'anémie est le signe le plus fréquent, mais est souvent discrète.

Les signes cutanés sont prédominants, d'installation brutale rendant le diagnostic difficile (Bachi., 2001). son évolution spontanée est mortelle mais son pronostic reste bon si une adéquate thérapeutique est démarrée à temps (Benelbarhadad et *al* ., 1995).

III .2.3 La leishmaniose dermique post kala-azar (LDPKA)

Il s'agit d'une séquelle de la leishmaniose viscérale, décrite dans le sous-continent indien et en Afrique de l'Est, où elle peut se développer respectivement chez 5 à 10% des patients atteints de kala-azar. La LDPKA survient 6 mois, un an ou plusieurs années après la guériso!n apparente du kala-azar, mais elle peut également se déclarer plus tôt. IL s'agit d'une complication immunologique due à *L. donovani* se traduisant par une éruption maculeuse, maculo-papuleuse ou nodulaire chez un patient guéri et qui par ailleurs se porte bien. Mais les parasites sont présents dans les lésions cutanées, nécessitant un traitement étiologique, les personnes qui en souffrent étant considérées comme source potentielle de LV. (Aubry et *al.*, 2017 ; Louzir et *al*., 2013)

III.3 leishmaniose cutanéo-muqueuse à L.braziliensis :

C'est une des formes les plus sévères de la leishmaniose c'est le fait de L.braziliensis, les lésions muqueuses sont le plus souvent secondaires aux lésions cutanées initiales. Le délai d'apparition des localisations muqueuses est extrêmement variable allant de quelques

semaines à plusieurs dizaines d'années mais le plus souvent de 1 à 5 ans. Les lésions muqueuses sont métastatiques par voie hématogène ou lymphatique.

Les localisations muqueuses sont, par ordre de fréquence, le nez, les lèvres supérieures et inférieures (Figure 16), la cavité buccale, le pharynx et le larynx. (David et *al*., 1993).

Au niveau du nez, on observe tout d'abord de l'érythème avec des épisodes d'épistaxis ou seulement des sécrétions nasales sanguinolentes, une discrète infiltration du septum nasal, parfois une gêne respiratoire nocturne due à la congestion nasale fréquente. Par la suite, l'inflammation gagne le vestibule, les ailes du nez, le plancher de la cavité nasale, enfin avec le temps, on peut observer la perforation puis le destruction du septum nasal. Cela provoque un affaissement de la pyramide nasale qui s'incurve d'où la dénomination du ≪ nez de tapir ≫ ou ≪ bec de perroquet ≫. A un stade plus tardif, on peut observer une infiltration globale des régions nasogéniennes et des lèvres supérieures puis inférieures. Elle peut s'étendre au palais, aux piliers, à la luette puis gagne le pharynx, le larynx, la trachée et même les bronches.

Infections et mutilations résultant de ce processus destructif sont à l'origine d'importants stigmas esthétiques avec fréquemment un isolement et une exclusion sociale dramatique. Le décès, par trouble de la respiration ou de la déglutition, est exceptionnel ; il peut toutefois se produire en cas de maladie associée telle que la tuberculose ou une surinfection broncho-pulmonaire massive (David et *al*., 1993).

IV. Traitement

IV.1 Traitement de la Leishmaniose cutanée

Le choix thérapeutiue se fera en fonction de l'espèce de leishmania identifiée, du nombre de lésions et de leur localisation. (Benikhlef et *al*., 2017) L'abstention thérapeutique se justifiée dans certaines formes bénignes à L.major de l'ancien monde. Le traitement local est indiqué en cas de lésion unique (ou peu nombreuses) ; sans diffusion lymphangitique, siégeant en dehors de zones péri-orificielles pentavalents associées à une cryothérapiés superficielle représentent le traitement le plus efficace (une à trois infiltration, une fois par semaine). (Antoine et *al*., 2018)

En pratique :

- LC à *L. major*, *L. peruviana :* aucun traitement ou traitement local par paramomycine ou fluconazole oral

- LC à *L. tropica*, LC à *L. infantum* : dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel + cryothérapie superficielle,
- LC. à *L. guyanensis* : traitement par iséthionate de pentamidine IV plutôt que IM, 4 mg/kg/injection de pentamidine-base (7 mg de Pentacarinat®) à J1, J3 et J5 (Aubry et *al*., 2017)

IV.2 Traitement de la leishmaniose viscérale :

Le traitement fait appel à l'amphotéricine B sous sa forme liposomale (Ambisome (R)) . les antimoniés pentavalents sont aussi d'excellente efficacité mais demandent un nombre beaucoup plus élevé d'injection (vingt-huit) et sont associés à un nombre plus élevé d'effets indésirables. (Aubry et *al*., 2017)

IV.3 Traitement de la leishmaniose cutanéo-muqueuse

La lésion cutanée primaire est traitée par les antimoniés pentavalents (Glucantime®) 20 mg pendant 20 jours pour éviter la diffusion des parasites vers les muqueuses faciales ou alternative : AmBisome® 18 mg/kg en 6 perfusions (J1-5, et J10) ; le traitement des atteintes muqueuses est d'autant plus efficace qu'il est réalisé précocement et dure 28 jours ; limitant ainsi l'extension des mutilation. (Gaüzère et *al.*, 2017)

V Prophylaxie

Plusieurs stratégies d'intervention doivent être mobilisées :
- diagnostic précoce et prise en charge de cas,
- lutte contre le réservoir animal : vaccin dans la leishmaniose canine avec bons résultats.
- lutte contre la maladie chez l'homme : vaccin contre la leishmaniose humaine, premier essai cliniqueen février 2012, lutte contre les phlébotomes par répulsifs, moustiquaires imprégnées, port de vêtements recouvrant le maximum de surface corporelle ou mieux tenues imprégnées, horaires adaptés si vie en forêt. Le respect des règles de prophylaxie anti phlébotomes réduit considérablement les risques.
- lutte contre les phlébotomes : destruction des réservoirs de parasites.
- mobilisation sociale et renforcement des partenariats.
- le port de colliers insecticides chez le chien dans les foyers de leishmaniose viscérale à L. infantum est recommandé. (Aubry et *al*., 2017)

V.1 La vaccination

Le fait que la majorité des individus ayant développé la maladie, ou parfois une simple infection asymptomatique, résistent secondairement à la réinfection est un argument en faveur de la faisabilité d'un vaccin. Cependant, malgré les grandes avancées dans la compréhension de la biologie du parasite et de la réponse de l'hôte, il existe encore un « *gap* » dans les connaissances. Contrairement à la situation de la quasi-totalité des vaccins humains utilisés actuellement, où le mécanisme effecteur nécessite une réponse anticorps, la définition des corrélats de protection est plus difficile quand une réponse cellulaire est souhaitée, comme cela est le cas au cours des leishmanioses. De plus, dans cette situation, la valeur prédictive des modèles expérimentaux quant à la situation humaine est faible. Une autre difficulté réside dans le choix des antigènes cibles. Sur quelle base va-t-on sélectionner les candidats vaccins parmi plus de 8 000 séquences codantes de *Leishmania* ? (Louzir et *al*., 2013)

Partie II :

Partie expérimental

Chapitre I :

matériel et méthode

Notre travail est basée sur 02 types d'études épidémiologique descriptive transversale, monocentrique, une étude rétrospective et une autre prospective.

L'étude rétrospective s'étale sur 14 ans du 2003 jusqu'à 2017 est concernée par tout les Dairât de la willaya de Médéa.

L'étude prospective est réalisée au niveau du service de Parasitologie Mycologie médicales du CHU de Médéa durant la période allant de 20 janvier à 15 mai 2018.

- **Objectif**

L'objectif du présent travail est d'essayer à travers les cas recensés d'apprécier l'évolution de l'incidence et de la distribution géographique de la leishmaniose et d'actualiser le profil des populations touchées.

I. Présentation de la région d'étude :

I.1 La localisation

La willaya de Médéa est située dans le centre du pays au cours de l'atlas tellien, elle consiste une zone de transit et un trait d'union entre le telles et le Sahara ; et entre les plateaux de l'est et ceux de l'ouest. Elle délimitée au nord par la wilaya de Blida ; à l'ouest par la wilaya de Ain Defla et Tissemsilt ; au sud par la wilaya de Djelfa et à l'est par Msila et Bouira .

La willaya est situé au nord de l'Algérie ; le chef lieu de la wilaya est situé à 88km à l'ouest de la capitale ; elle s'étend sur une superficie de 8 .775.65Km², composée de 64 communes organisées en 19 dairates.

I.2 Climat

La ville de Médéa bénéficie d'un climat tempéré chaud ; se caractérisé par des étés chaudes et humides, ainsi que par des hivers courts mais pouvant aller de très frais à très

doux ; à Médéa la précipitation sont plus importantes en hiver qu'en été. La moyenne de température annuelle à Médéa est de 14.4C°. La moyenne des précipitations annuelles atteints 736mm.

Ces caractéristique dues à sa position sur les monts de l'atlas tellien et son altitude qui atteint 1240m au nivaux de la mer ainsi qu'à son exposition aux vents et aux vagues de courants venant de l'ouest.

I.3 Précipitation

Médéa reçoit une quantité considérable de pluie atteignant 500mm par an ; avec une moyenne de pluviométrie élevée, particulièrement en décembre, janvier et février.

I.4 Température :

Dans la région de Médéa ; la température moyenne annuelle est de 14 C°. le mois le plus chaud et le plus froids respectivement ceux de juillet avec une température moyenne de 30 C° et celui de janvier avec une température de 06 C°.

I.5 Les relief

Elle se caractérise par une altitude élevée et un relief mouvementé enserrant quelque plaine de faible extension. Au sud , elle s'étend aux confins des hautes plaines steppique, sur le plan géographique , elle se caractérise par quatre principales :

- Le tell montagneux : région forestière au relief marqué, au climat rude et peu peuplée ; ceinturant la willaya à l'Ouest et au nord ; depuis l'Ouarsenis jusqu'au massif de tablat
- Le tell collinéen : région de peuplement à vocation agricole ; située dans le centre de willaya
- Le piémont méridional de tell : zone de transition vers les hautes plaines steppiques caractérisé par une pluviométrie irrégulière
- Les plaines du tells

II. Travail de laboratoire

a) Matériels biologique

Sur une période de 04 mois s'étendant de janvier à mai 2018, nous avons collectés 50 prélèvements qui sont tous des prélèvements cutanés.

b) Matériels de laboratoire (ANNEXE II)

b.1 Equipment:

- Microscope optique.
- Micropipettes.
- Lames port objets.
- Lames bistouris.
- Sparadrap.
- Compresses purifiées.
- Embouts de pipette.
- Tubes coniques.
- Plateau.
- Support des lames pour la coloration.
- Papier filtre.
- Chronomètre

b.2 les réactifs : (ANNEXE II)

- Eau oxygénée (comme un désinfectant au cours du prélèvement).
- Huile d'émersion (pour la lecture des lames).
- Méthanol.
- May-Grünwald-Giemsa
- l'eau de robinet

III. Méthode

III.1 Population d'étude

Notre étude a portée sur les malades suspects atteints de la leishmaniose cutanée qui sont venus en consultation dans le service de parasitologie à l'hôpital de Mohamed BUODIAFE de Médéa. La majorité des patients étaient des enfants avec une prédominance masculine.

Cette étude avait pour objectif de diagnostiquer des leishmanies par une technique directe utilisée dans les hôpitaux d'Algérie.

III.2 Description des lésions

Les LC se présentent comme des lésions inflammatoires, souvent ulcérer et surinfecter, qui guérissent spontanément au bout de quelques année, mais laissent place à des cicatrices indélébiles. La localisation des lésions, leur nombre, leur aspect morphologique et le mois de leur apparition facilitent l'identification de la forme de LC en cause.

III.3 Démarche de diagnostic

La collecte des données a été réalisée par le biais d'une fiche de renseignement **(ANNEXE III).** Cette dernière était remplie par le médecin traitant des malades suspects atteints de LC.

La fiche de renseignement porte toutes les informations nécessaires pour le diagnostic d'orientation des leishmanioses : l'identité du malade (nom et prénom), le sexe, l'âge, le lieu de résidence, l'origine du malade précisant aussi l'aspect et le nombre des lésions retrouvées.

a) Prélèvement

Prélèvement cutané a été effectué d'une façon spécifique par grattage avec une « lame bistouris » à la périphérie de la lésion où le parasite est actif, dans la partie infiltrée en bordure sur le versant interne loin des zones surinfectées. Ce prélèvement permet de ramener des sérosités, après avoir arraché la croute s'il s'agit d'une lésion ulcéro-crouteuse.

Avant de commencer, on doit tout d'abord faire un nettoyage soigneux de la lésion par un désinfectant « l'eau oxygénée » à l'aide d'une compresse purifiée.

Le prélèvement doit se faire pour chaque lésion à part concernant le même patient en changeant le matériel utilisé à chaque fois.

Les sérosités obtenues par raclage des lésions serviront à la confection des frottis sur deux lames port objet ou plus, selon le nombre des lésions prélevées.

Les frottis confectionnés doivent être sécher à l'air libre avant de lancer la coloration.

b) Coloration

Elle consiste à rechercher, après coloration par la méthode de May-Grünwald-Giemsa (MGG), les leishmanies dans l'étalement du produit de grattage.

La coloration des frottis séchés se fait en versant le May-Grünwald d'une façon à couvrir toute la surface des lames et en laissant en contact pendant 0 4 minutes, puis laver les lames avec de l'eau de robinet.

Recouvrez les lames avec le colorant Giemsa qui a été récemment dilué au 1/10 ème avec de l'eau tamponnée (pH 7- 7.2) ou de l'eau de robinet.

c) Lavage et séchage

Après l'achèvement du temps de coloration (10 minutes), le Giemsa doit être chassé par un faible jet d'eau puis on passe au séchage des lames à l'air libre.

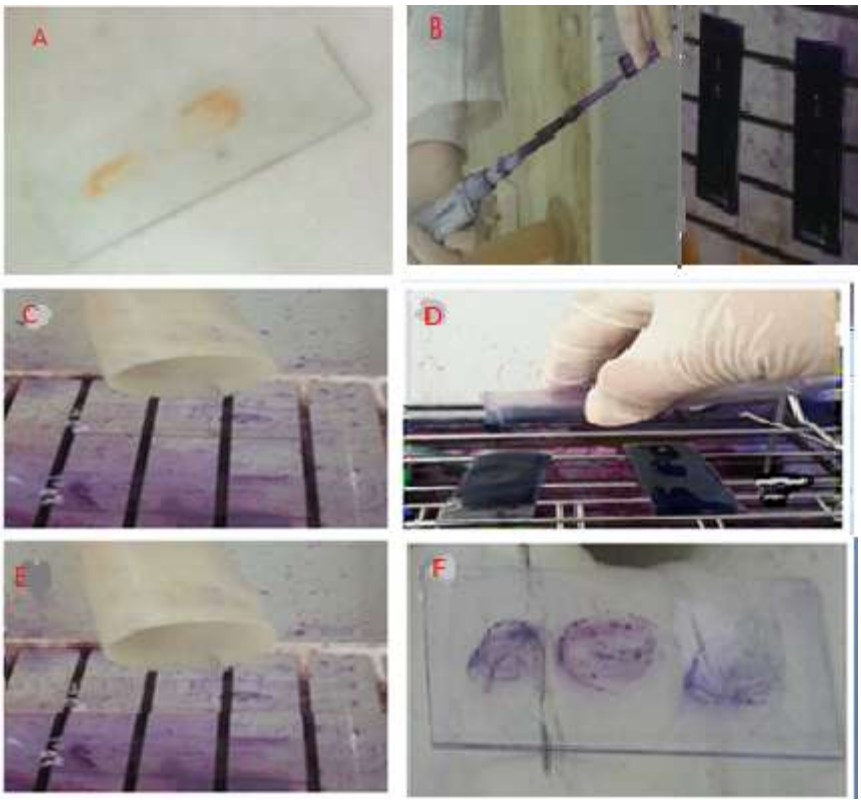


Figure 20: les étapes de la coloration MGG

(Photo personnelle-Service de Parasitologie Mycologie médicale, CHU de Médéa)

d) Lecture au microscope

La recherche du parasite s'effectue par lecture des lames colorées au microscope optique à fort grossissement G×100, avec l'huile à immersion. . L'amastigote est situé à l'intérieur des cellules phagocytaires mononuclées.

Les formes amastigotes, intracellulaires ou extracellulaires, sont observées sur les frottis, souvent après une recherche longue et orientée.

La procédure utilisé pour trouver des parasites dans les lésions est importante afin de réduire l'inconfort et de renforces la probabilité de confirmes le diagnostic. Les méthodes de coloration utilisés pour identifie les parasites sous le microscope sont relativement simple, mais nécessitent une expertise,

Des méthodes plus complexes disponibles dans les centres spécialisés (pasteure en Algérie) permettent une identification précise des parasites concernés. Par exemples la culture sur le milieu NNN ; le diagnostic moléculaire(PCR) et la sérologie.

Chapitre II :

résultat et discutions

Résulta

I. Résultat

A. Etude rétrospective

L'étude épidémiologique interprète les résultats de l'enquête rétrospective à travers l'évolution annuelle et mensuelle des cas de leishmaniose, la répartition spatiale de la leishmaniose par commune de Médéa.

A. 1 Evolution annuelle de la L.C

On note une incidence variable entre 2003 à 2017 avec un pic en 2005; le nombre de cas enregistré est environ 1400 cas, cette épidémie s'ensuit une période d'accalmie qui dure 5ans Puis l'apparition d'un notre pic à moins d'intensité en 2011 avec un nombre de cas 248. le minimum de cas a été enregistré en 2003 avec 13 cas.

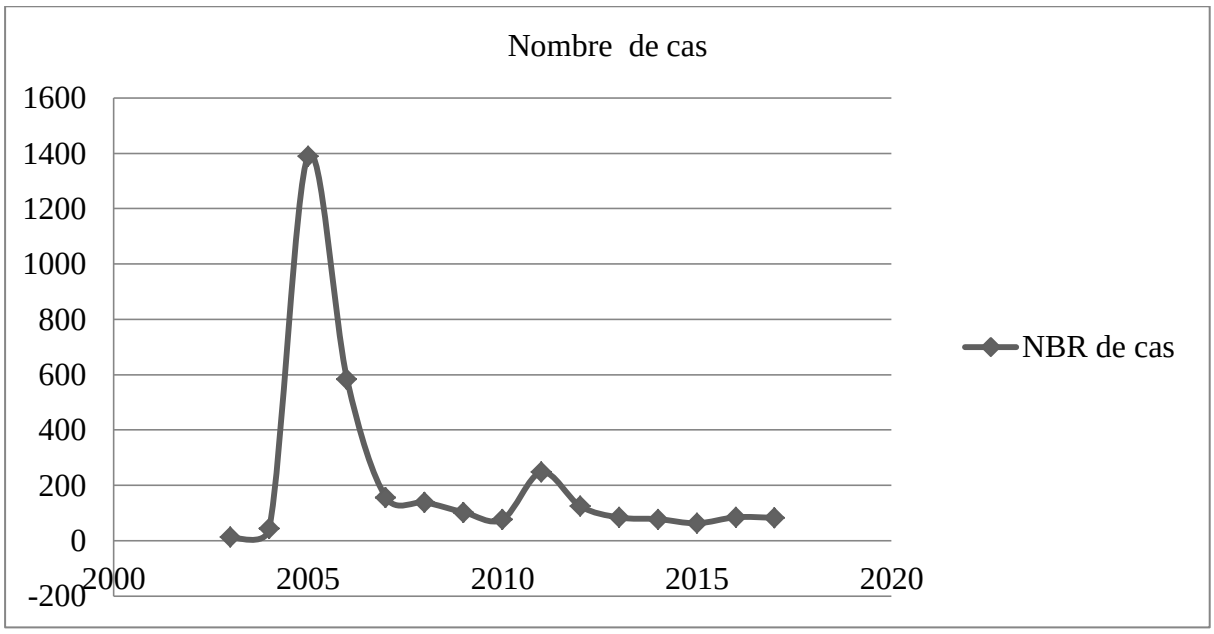


Figure 21 : courbe d'évolution annuelle de la leishmaniose cutanée (**2003-2017**) dans la willaya de Médéa

A. 2 Evolution mensuelle de la LC

La répartition mensuelle de la leishmaniose cutanée montre un pic saisonnier entre novembre et janvier. Les premiers cas humains commencent à apparaitre à la fin de la saison chaude puis, en automne, le nombre de cas augmente régulièrement jusqu'à ce qu'il atteigne un pic entre novembre et janvier, après, le pic redescend progressivement en période estivale.

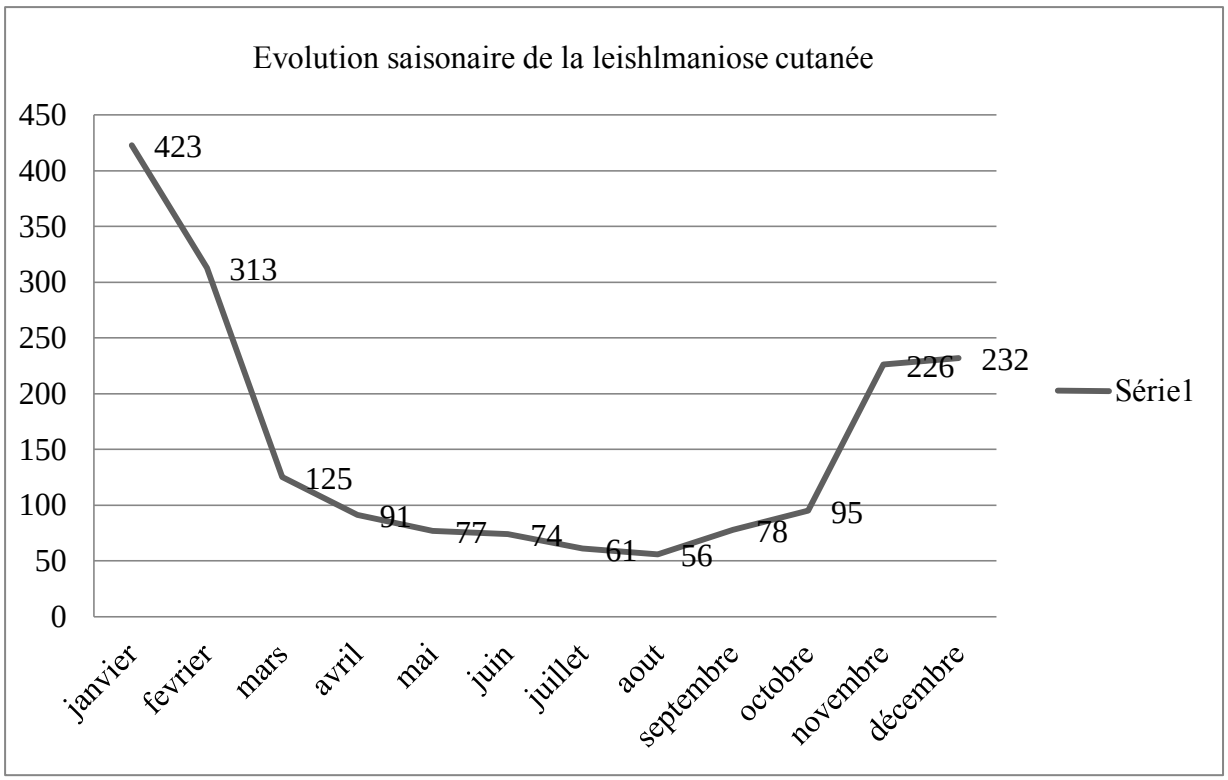


Figure 22 : Evolution saisonnière de la leishmaniose cutanée (2003-2017)

A. 3 Répartition de la L.C. par daïra de willaya de Médéa

D'après les résultats portant sur la répartition de la L.C. par daïra de willaya de Médéa la population recensée dans notre étude provient de différentes régions.

Nous avons enregistré une incidence élevée dans les régions de ksar Boukhari, Ain Boucif et Chahbounia dont les incidences sont respectivement 3053.04, 1187027 et 588.02 2167

les régions les moins touchées par la LC étaient Médéa qui enregistre une incidence de 32.4, seghouane 13.29 et souagui avec 5.68 ce qui montre que la majorité des cas positifs réside dans les régions de sud de la wilaya.

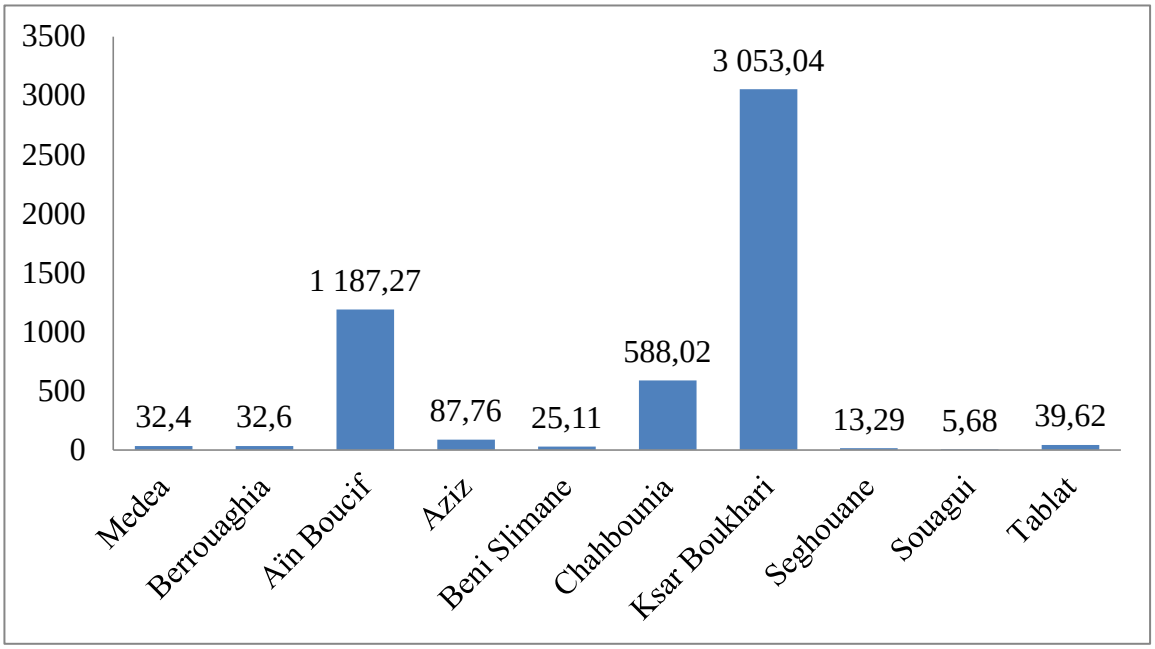


Figure 23 : Répartition cumulée des cas de leishmaniose cutanée (2003-2017) par daïra (wilaya de Médéa)

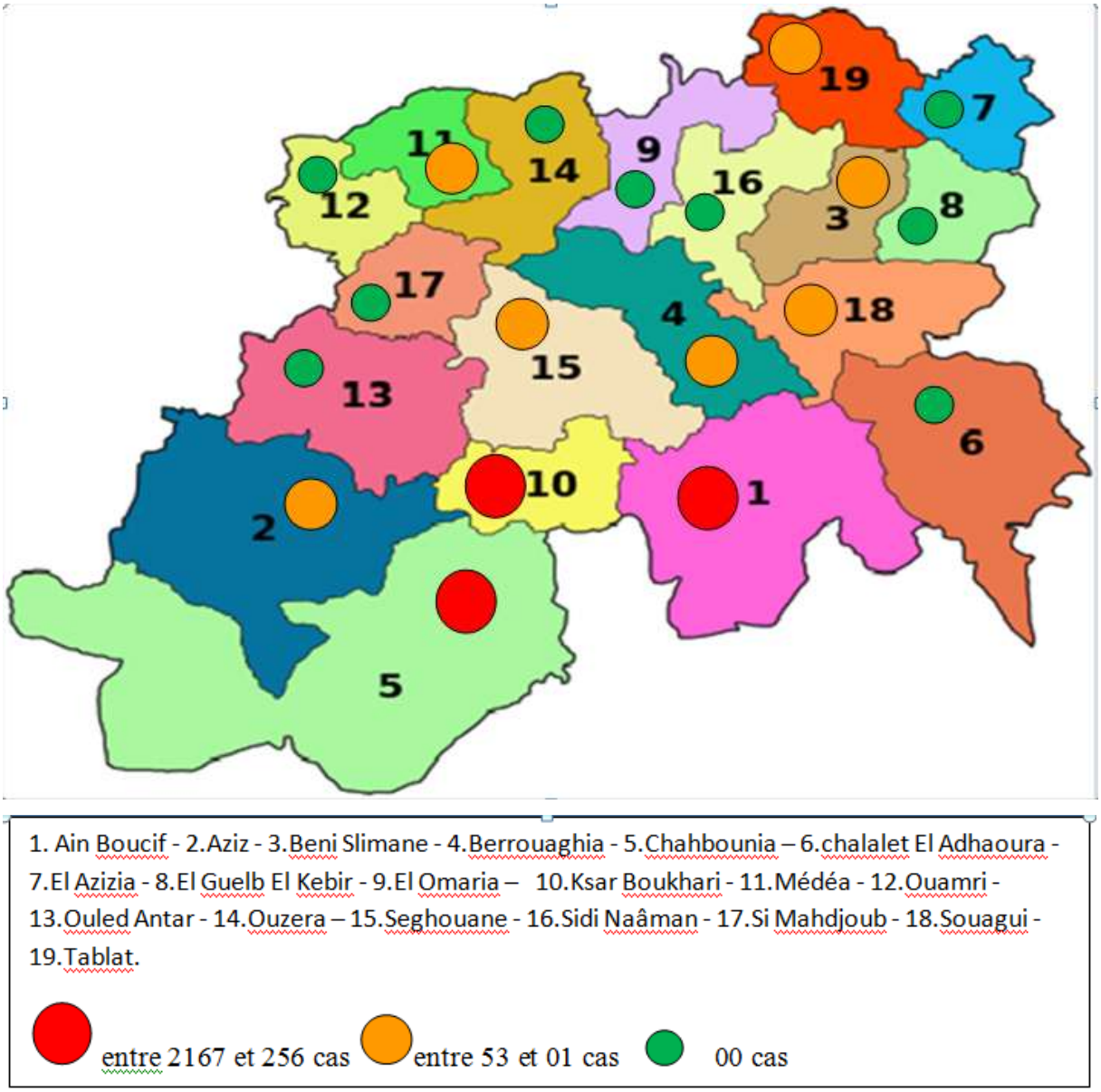


Figure 24 : Répartition géographique des cas de leishmaniose cutanée (2003-2017) par daïra (wilaya de Médéa)

A. 4 Répartition de la L.C selon le sexe

Selon les résultats obtenus on note que le sexe le plus touchée par la leishmaniose cutanée, c'est le sexe masculin.

Sex-ratio

C'est le rapport entre le nombre d'individus appartenant au sexe mâle (M) par rapport à celui du sexe femelle (F) que compte une population (Ramade, 1984).

Sex-ratio = M / F

Avec : M : Males et F : Femelles

Nous avons enregistré un Sex-ratio de 1.20 pour la population de la wilaya de Médéa entre la période allant de 2003 jusqu'au 2017 en faveur du sexe masculin.

Selon les résultats obtenus au fil des années pour les deux sexes nous avons remarqué que le nombre de cas étaient plus élevés chez les hommes que les femmes sauf pour les années 2010 et 2017.

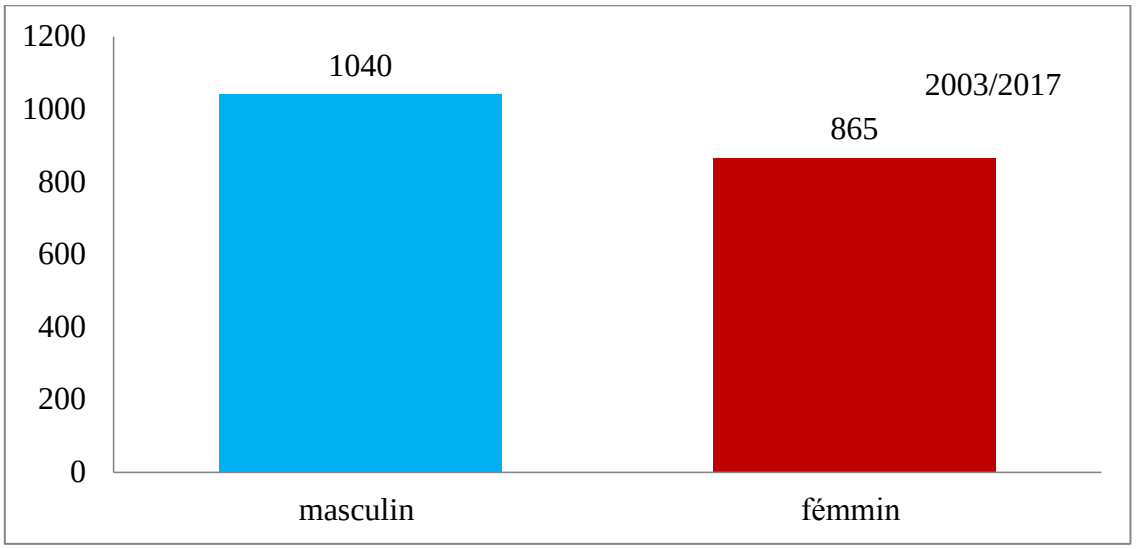
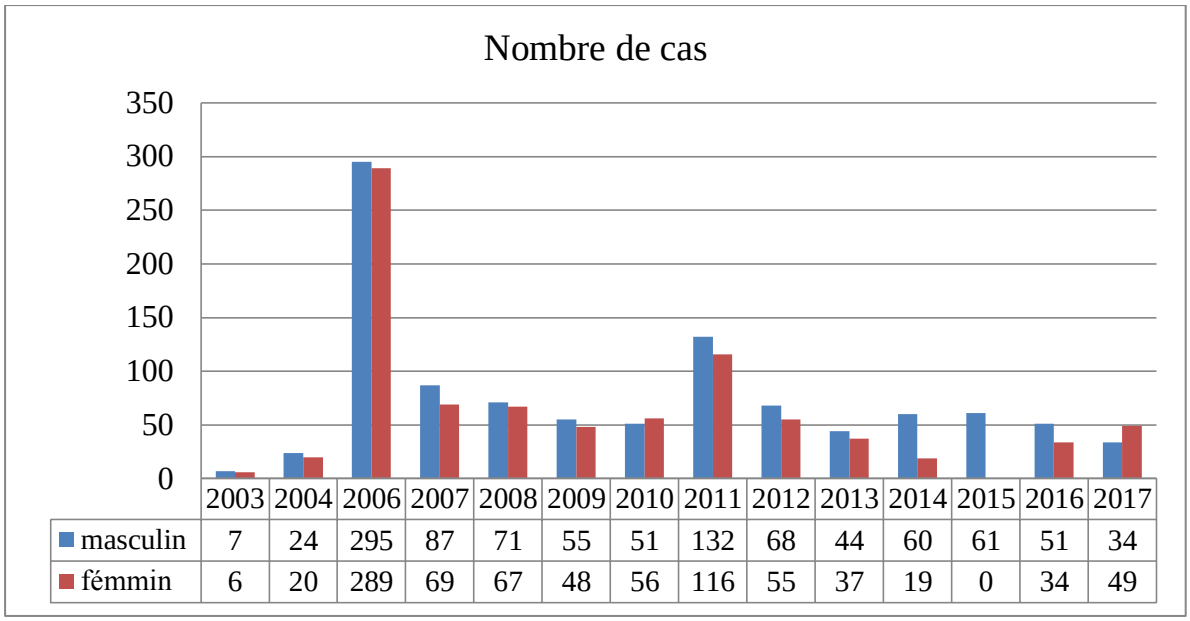


Figure 25 : Répartition de la leishmaniose cutanée par sexe (2003-2017)

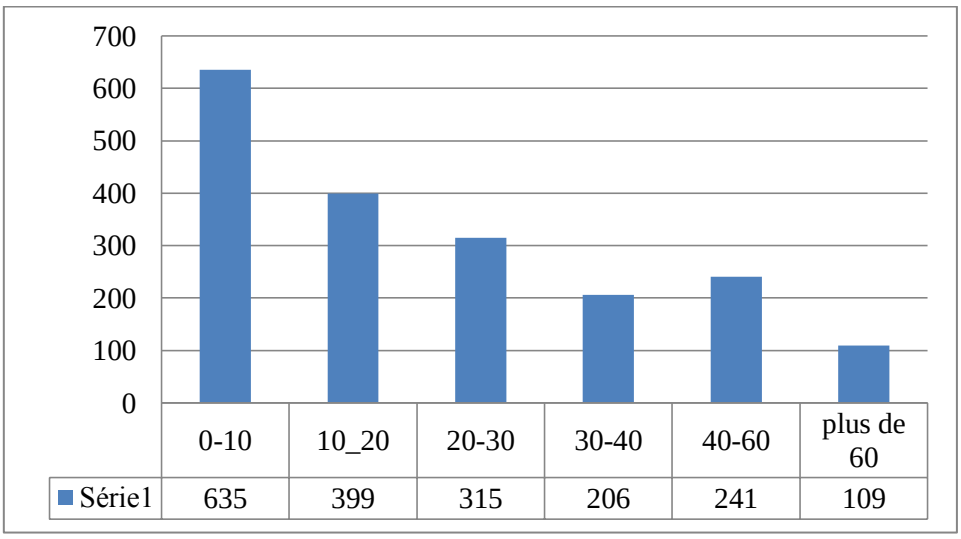


	2003	2004	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
masculin	7	24	295	87	71	55	51	132	68	44	60	61	51	34
fémmin	6	20	289	69	67	48	56	116	55	37	19	0	34	49

Figure 26 : Répartition de la leishmaniose cutanée par sexe (2003-2017)

A. 5 Répartition de la L.C selon la tranche d'âge

Dans notre série d'étude, on a trouvé que la majorité des patients touchées par leishmaniose cutanée sont les enfants et les adultes jeunes entre 20 et 30 ans.



	0-10	10_20	20-30	30-40	40-60	plus de 60
Série1	635	399	315	206	241	109

Figure 27 : Répartition de la leishmaniose cutanée par tranches d'âge (2003-2017)

B. Etude Prospective

B. 1 La fréquence de la leishmaniose cutanée

Les leishmanies apparaissent comme des cellules ovalaires de taille variable (2 à 6 µm), avec un cytoplasme bleu, un noyau arrondi de couleur rouge et un kinétoplaste enbâtonnet plus sombre. Les parasites apparaissent sous formes amastigotes intramacrophagiques groupées en amas, ou à l'état libres.

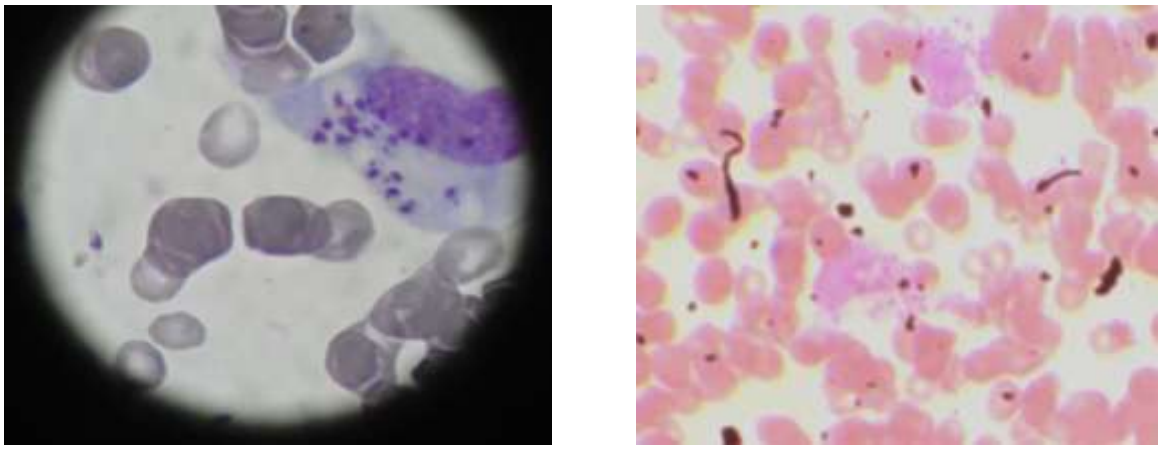


Figure 28 : Les formes amastigotes des leishmanies, sur un prélèvement coloré au May-Grünwald-Giemsa (Observation au microscope à l'objectif 100).

(Photo personnelle-Service de Parasitologie Mycologie médicale, CHU de Médéa)

Parmi les 50 patients recrutés pour le diagnostic parasitologique de la LC, nous avons enregistré 16 cas positif avec un pourcentage de 32%.

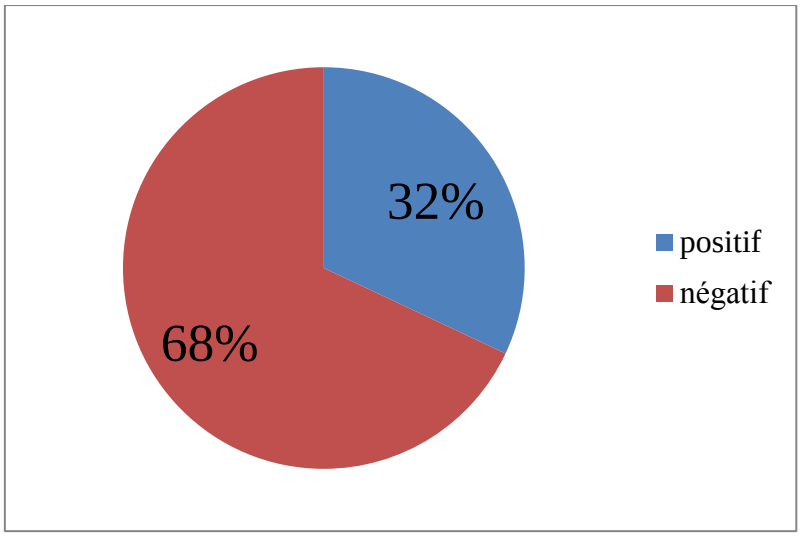


Figure 09 : La fréquence de la leishmaniose cutanée

B. 2. Description de la population

a. Le sexe

Selon l'histogramme La maladie frappe sans distinction les deux sexes avec une légère prédominance est notée en faveur du sexe masculin, le sexe ratio de notre population est de 1.28 en faveur du sexe masculin.

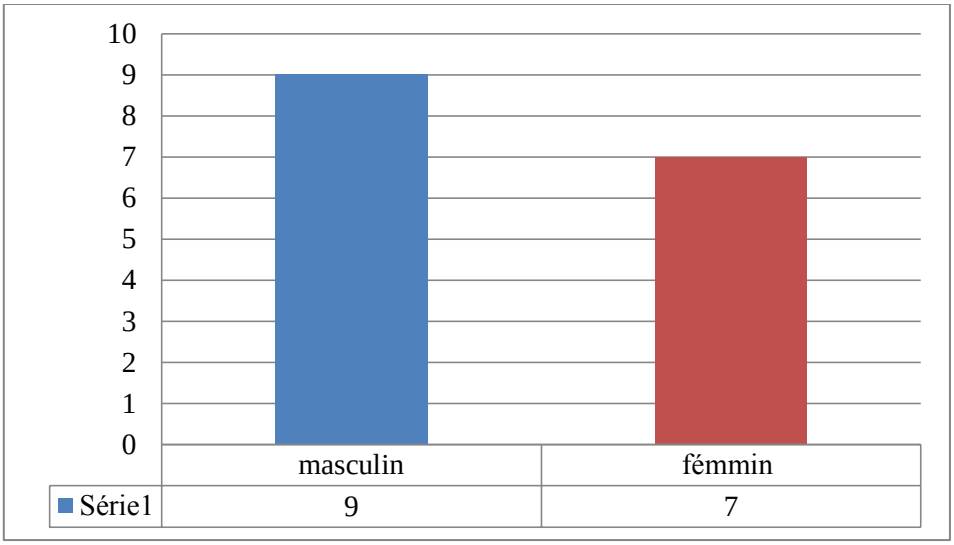


Figure 30 : Répartition de la leishmaniose cutanée par sexe

b. L'âge

Au niveau de cet histogramme, on remarque que toutes les tranches d'âges sont atteintes y compris celle supérieur à 60 ans, les types de population les plus exposée sont les enfants de 0 à 10ans et les jeunes adultes de 20 à 30 ans. Alors que la tranche d'âge plus de 60 ans représente le faible taux de positivité dans notre série.

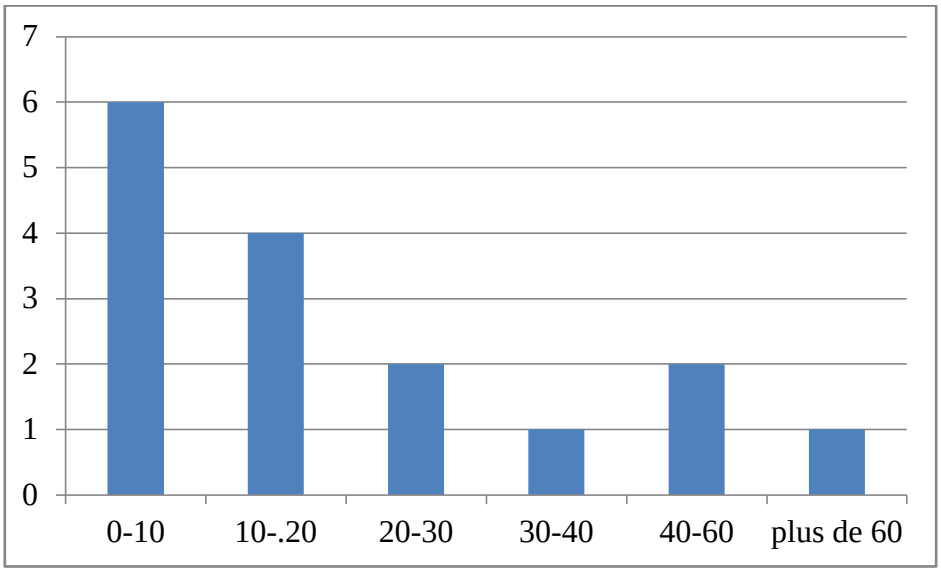


Figure 31: Répartition de la leishmaniose cutanée par tranches d'âge.

B. 3. Sièges de lésions

Dans la plus part des cas on note que les membres supérieures sont les plus touchés avec un pourcentage de 43% tandis que membres inférieures viennent en second position avec 29% de pourcentage puis le visage avec 21%.

On remarque que les parties les plus touchées sont celle des zones découvertes du corps et qui sont plus accessibles au phlébotome.

Lésions au niveau :



Des membres supérieures des membres inférieurs au niveau de visage

Figure 32 : Aspect des lésions ulcéro-croûteuse avant la réalisation du prélèvement.

(Photo personnelle-Service de Parasitologie Mycologie médicale, CHU de Médéa)

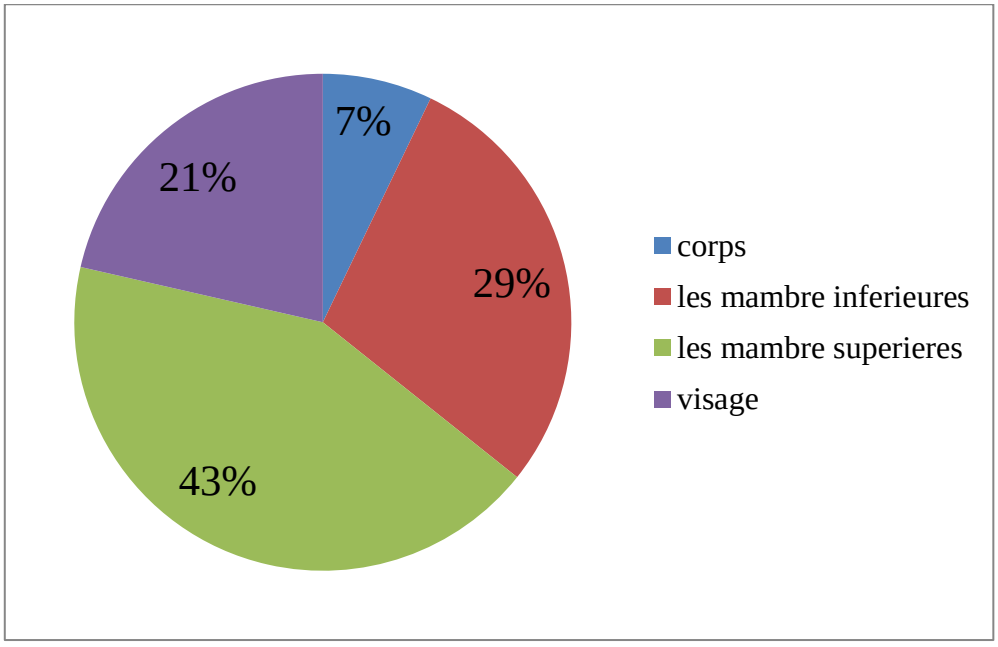


Figure 33 : Répartition de la leishmaniose par siège de lésion.

.

Discussion

Discutions :

Les leishmanioses sévissent selon un mode endémo épidémique avec un pic d'alerte de 30.000 cas enregistrés en 2005 **(Fendri et al ,2011)**. Dans notre enquête rétrospective qui s'étale sur 14 ans du 2003 jusqu'à 2017 est concernée par tout les daïra de la willaya de Médéa et une autre étude prospective est réalisée au niveau du service de Parasitologie Mycologie médicales du CHU de Médéa durant la période allant de janvier à mai 2018
50 cas suspects ont été examinés, dont 16 seulement se révélaient positifs. Tous les patients atteintes par leishmaniose cutanée ce qui concorde avec presque toutes les études faites en Algérie où la LC constitue la forme la plus rencontrée en Algérie. (Izri et al, 1992).

La répartition annuelle durant les 14 années concernées par notre étude, l'évolution de la fréquence des cas selon les années était en oscillation croissante avec un grand pic épidémique a été enregistré en 2005, où 1400 cas furent déclarés.ces résultats son semblable à celui de (Killick-Kendrick, 1999 ; Bousaa, 2008; Zouirech et al. OMS, 2010). Cette augmentation s'expliquerait, d'une part par la pluviométrie qui a était exceptionnelle cette année, la saison a été également décisive dans l'installation de l'épidémie, car cette forte pluviométrie, favorise une forte poussée végétative au printemps qui alimente toute la chaine trophique, support du complexe pathogène de la leishmaniose cutanée. En plus ; la recrudescence effective du nombre de cas, favorisée par les modifications écologiques du milieu liées, aux changements climatiques, au développement agricole et l'exploitation de nouvelles ressources hydrauliques (installation des canaux d'irrigation, puits artésiens,…etc) et à l'urbanisation anarchique (bidonvilles et quartiers insalubres), Tous ces facteurs ont aboutit à la création des microclimats humides favorables aux développement des phlébotomes et donc aux cycles des leishmanioses. (Chrif . , 2014)

D'une autre part l'évolution de leishmaniose cutanée résultant du cours de l'épidémie dans une région nouvellement infestée et où la population n'est pas immunisée, elle est liée

aussi à l'espèce du rongeur réservoir en cause, sa densité, sa distribution vis-à-vis des habitations.

Après cette alarmante recrudescence de la leishmaniose, le ministère de la santé a lancé un programme de lutte contre le phlébotome par l'utilisation de la Deltaméthrine (annexVI). Par ailleurs, le ministère de l'agriculture a renforcé également le dispositif de lutte contre les rongeures des champs. Toutes ces actions concertées ont permis d'obtenir des résultats encourageant sur l'évolution de la maladie (baisse de l'incidence).

Selon les résultats obtenus qui concernent la variation saisonnière, la LC étais présente durant tous les mois de janvier jusqu'à décembre de chaque année de 2003 -2017

Nous avons trouvé que les cas de LC étaient en pic permanent en Automne et en hiver cette augmentation liée au rythme d'activité de phlébotome qui nécessite une baisse température 28C° et un taux élevée d'humidité, et ce qui concerne l'abondance mensuelle des phlébotomes il semble que deux pics sont enregistrés, le premier enregistré en Juin (correspond bien évidemment à la première génération d'imago issues des larves diapausantes qui sont déjà pondus en printemps) et le deuxième enregistré vers la fin Aout/début Septembre (correspond à la deuxième génération issue des œufs pondus par la première génération). Il semble que la deuxième génération, née des œufs pondus par la première génération est la plus abondante. Notre résultat est très proche de celui obtenu par Cherif Kamel en 2014 sur la période de 1995 à 2000, Par contre N. Achour et al. N'ont observé aucune saison de prédilection, (Achour et *al.*, 2009).

Les foyers de Ksar El Boukhari, Ain Boucif et El Chahbounia offrent le plus grand nombre de cas, ces daïra les plus touchées représentent les régions d'enzootie leishmanienne et les foyers anciennement connus de la LC à Médéa**.** Cette répartition peut être due à l'action des facteurs environnementaux, surtout ceux liés au climat et à la géographie de ces régions qui sont situées dans les régions steppiques à climat aride ou semi-aride et sont le terrain propice au déroulement de cycle parasitaire de la LC conjoignant la présence de vecteur transmetteur de la maladie et le réservoir naturel *M shawi*, ce dernier est responsable

des flambées épidémiques corrélées à l'abondance de la nourriture et des facteurs édaphiques particuliers, notamment la présence de salinité d'origine géologique.

Pour la sex-ratio, nous avons remarqué que la prédominance était masculine avec 1.28 (rétrospective) 1.20 (prospective) en faveur du sexe masculin. Ces résultats sont semblable à celui rapporté par (Zait et *al.* ,2012) et (Famakan., 2005) et en Guyane (El-safi., 1991. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que les hommes sont beaucoup plus impliquées que les femmes dans les activités favorisant la maladie, alors que en 2003, la prédominance féminine a été rapportée en Tunisie (Masmoudi et al., 2005) et au Burkina-Faso (Traoré et *al*., 2011),

Notre étude a montré que toutes les tranches âges étaient touchées par la LC, cela concordent avec les résultats retrouvés dans tous les travaux Algériens qui ont précédé ce travail (Dedet ..1999). Néanmoins, chez certains auteurs, on remarque que les enfants étaient les plus atteints comme c'est le cas dans le travail de Zait. H et al qui a montré que la tranche d'âge de 0 à 10 ans était la plus touchée avec 143 cas, parmi les 386 cas diagnostiqués, et El Aasri .A et al qui à montré que la classe la plus touchée est celle des jeunes et enfants dont l'âge est compris entre 10 et 19 ans avec 28,1%, nous somme on accord avec ces travaux car notre résulta rétrospectif et prospective montre que le tranche d'âge le plus touchée par la leishmaniose cutanée est de (0-10) suivie par le tranche d'âge (10-20) Cette affection est prédominante chez les enfants et les jeunes, car leur statut immunitaire est vulnérable. Dans les foyers anciens, la maladie touche les sujets jeunes, particulièrement les nourrissons, cela a été constaté à Biskra où 80% des patients sont des enfants (Belazzoug et *al.*, 1979).

Pour le siège des lésions de notre présent travail nous avons observé que les membres supérieures étaient le plus touchés (43%) cette observation ne concorde pas avec d'autres études faites par Cherif . k qui ont trouvé que le visage était le siège de prédilection dans leur séries de malades à un pourcentage de 31.69% . Les parties les plus touchées sont celle des zones découvertes du corps et qui sont plus accessibles au phlébotome.

A la fin de ce travail, on peut dire que notre objectif principal est atteint et se voit beaucoup plus pour de la distribution géographique de la leishmaniose et d'actualiser le profil des populations touchées par la leishmaniose cutanée au nivaux de la wilaya de Médéa. Cette étude peut servir comme un point de départ pour d'autres travaux portant sur le problème discuté.

Conclusion

Conclusion

Les leishmanioses sont des maladies à transmission vectorielle (MTV) provoquée par un protozoaire flagellé du genre leishmania à l'aide d'un piqure d'un phlébotome femelle ; Il y a environ 20 espèces de Leishmania qui peuvent causer une leishmaniose cutanée.qui deviens endémique dans de nombreuses régions du monde est représentent un problème de santé public dans le monde qui compris l'Algérie. Ces parasitoses font partie des maladies à déclaration obligatoire de notre pays.

L'Algérie connaît ces dernières années une augmentation remarquable de l'incidence annuelle de la formes cliniques de la leishmaniose cutanée . Dans la région de Médéa , la fréquence de ces maladies est mal établie à cause de l'absence de diagnostic parasitologique qui permet de confirmer les cas déclarés.

Les problèmes marqués en amant nous ont poussés à réaliser un travail qui vise à préciser la vraie fréquence des leishmanioses dans cette région avec preuve parasitologique. Les résultats obtenus dans cette étude ont permis de déterminer cette fréquence au niveau de la wilaya de Médéa et d'identifier les différentes régions touchées.

Les méthodes de diagnostic biologique les plus couramment utilisées est: l'examen direct à la recherche d'amastigotes de leishmania dans les frottis sanguins. Malgré les limites rencontré au cours de notre travail représentées par l'absence du milieu de culture NNN et les différentes techniques sérologiques de haute sensibilité, on a pu donner une description générale des leishmanioses diagnostiquées au sein de laboratoire de MOUHAMED BOUDIAFE –Médéa- ainsi que leurs caractéristiques.

Nos observations soulignent l'importance du diagnostic parasitologique, que ce soit direct ou indirect, des leishmanioses pour aider les cliniciens à la bonne prise en charge des malades d'un côté et permettre aux épidémiologistes de faire une déclaration documentée d'un autre côté.

Abdelouhab A, Mesli M F , Ahmed Fouatih Z (2007). Les Leishmanioses en algérie: situation épidémiologique . Bull Soc Pathol Exot ; 100(4) :p303 -308.

Abonnenc E. (1972): Les phlébotomes de la région Ethiopienne (Diptera : Psychodidae).*Mem ; O.R.S.T.O.M, Ser .Ent. Parasitol*, 289p.

Addadi K, belazzoug S Mokrani T, *et al* (1985) .La leishmaniose viscérale enAlgérie .Ann Soc Belg Med Trop ; 65 :p329-335

Adlaoui E (2003) .Hygiène et salubrité publique Les arthropodes parasites et vecteurs de maladies. *Laboratoire d'Entomologie Médicale, Département de Parasitologie,Institut National d'Hygiène* : p34.

ANOFEL (Association Françaises des Enseignants de parasitologie et mycologie), Leishmanioses,2014.http://anofel.net/index.php?option=com_content&view=article&id=192: bienvenue-anofel&catid=82&Itemid=435

Antoine JC, Lang T, Prina E. (1999). Biologie cellulaire de *Leishmania*. In: Dedet JP, editor. *Les Leishmanioses*. Paris: Ellipses : p 41-62.

Ba Y. (1999): Phlébotomes du Sénégal : Dynamique des populations de trois régions biogéographiques - Rôle dans la transmission des Arbovirus. Thèse docteur de troisième cycle de Biologie Animale ; Université Cheikh AntaDiop de Dakar Faculté des Sciences et Techniques, 154p.

Bachi F. (2001). Amélioration des moyens diagnostique des leishmanioses enALGERIE. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Faculté de Médecine Université d'Alger.

Bachi F. (2006) .Aspects épidémiologiques et cliniques des leishmanioses en Algérie. La Lettre de l'infectiologue 21(1):p09–15

Baldet T. (2004) : Phlebotomidae .Master de Biologie USTL MPT 2 Biologie et Contrôle des vecteurs.14pp.

Belazzoug Smail (1983). Le nouveau foyer de leishmaniose cutanée de M'sila (Algérie) infestation naturelle de "Psammomys obesus" (rongeur ,gerbillide) .Bull Soc ; pathol Exot 76 : p146-149

Belazzoug Smail (1984). La leishmaniose en algérie à travers l'identification isoenzymatique des souches. Coll Inter Tax Phy des leishmania, Montpellier : p397

Belazzoug S, **Ammar khoudja, et *al* (1985)** . La leishmaniose cutanée du Nord de l'Algerie, Bull Soc ; pathol Exot 78 : p615-622.

Belazzoug Smail (1986) . Découverte d'un Merions chawi (rongeur , gerbillide) naturellement infesté par leishmania dans le nouveau foyer de leishmaniose cutanée de Ksar chellala (Algérie) .Bull Soc Pathol Exot 79:p630-633.

Belazzoug S (1987) . La leishmaniose canine en Algérie. Magh Veter 3:(13):p11-13.

Belazzoug S., (1991): The sandflies of Algeria. Parasitologia 33 (Suppl), 85- 87.

Belkaid M, **Harrat Z (1997).** La leishmaniose en Algérie. *Mise au point. Rev MedPhar*:p4346.**Schnur LF** , **Arivah Z (1977).** Leishmania excreted factor serotypes in Sudan kenyaand Ethiopia .Ann Trop Med Parasitol ; 71(3) :p273-294

Belkaid M, **Harrat Z (1997).** La leishmaniose en Algérie. *Mise au point. Rev MednPhar*:p43-46.

Ben Ismail R ,**Ben Rachid M.S (1989)** .Epidimiologie des leishmaniose en tunisie maladie tropicales transmissible :p70-80

Benelbarhadad I, **Ajana F.Z , Benazouz M, *et al* (1995).** La leishmaniose viscérale chez l'adulte à propos de 6 cas . Revire Médecine de Maghreb n°50 : p24-26.

Berchi S., (1990) : Ecologie des phlébotomes *(Diptera, Psychodidae)* de l'Est algérien. Mém. Mag. Ent. Appl. Univ. Constantine, 116p.

Berdjane-Brouk Z., Kone A.K., Djimde A.A., Charrel R.N., Ravel C., Delaunay P., Giudice P., Diarra A.Z., Doumbo S., Goita S., Thera M.A., Depaquit J., Marty P., Doumbo O.K., Izri A. (2012a): First Detection of *Leishmania major* DNA in*Sergentomyia (Spelaeomyia)darlingi*fromCutaneousLeishmaniasisFoci in Mali. PLoS ONE| www.plosone.org. January 2012 | Volume 7 | Issue 1 | e28266.

Boudghene-strambouli O et Merad-boudia A, (1991).l'extension de la leishmaniosecutanée en Algérie : 25 cas observés dans la wilaya de Tlemcen (oust Algérie.Bull.Soc.Path.EX:p63-69.

Boudrissa A., Harrat Z., Cherif K., Benthamienne et Belkaid M. (2006) : Leishmaniose cutanéezoonotique et facteurs de risque (Cas du foyer Chott El Hodna), Séminaire de formation sur laleishmaniose. Ecole de Formation Paramédicale, Biskra. Institut Pasteur d'Algérie, AgenceSatellitaire Algérienne, Université Mohamed Boudiaf M'sila.

Boussaa S. (2008) : Epidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc : effet de l'urbanisation sur la répartition spatio-temporelle des Phlébotomes et caractérisation moléculaire de leurs populations, Thèse Présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'université Louis Pasteur Strasbourg I, 181p.

C.David L.Dimier-DavidF.VargasM.TorrezJ.P.Dedet*Fifteen years of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia: a retrospective study; Volume 87, Issu1, January–February 1993, Pages 7-9

Chabasse D, Danis M, Guiguen C , *et al* (2007) . Parasitoses et mmycoses des régions tempérées et tropicales .*Elsevier*p : p480.

Christian R.Engwerda[a]ManabuAto[b]Paul M.Kaye[b], Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis . Volume 20, Issue 11, November 2004, Pages 524-530

Christine Matte, Pierre-André Casgrain, Olivier Séguin, Neda Moradin, Wan Jin Hong, Albert Descoteaux . *Leishmania major* Promastigotes Evade LC3-Associated Phagocytosis through the Action of GP63

ChristopheFilippi, LaurentMalherbe, ValérieJulia et Nicolas Glaichenhaus*Immunity against *Leishmania 2001* committee on the control of leishmaniases, geneva, 22 - 26 march 2010 who technical

Dajoz R. (1975) : Précis d'écologie Ed. Bordas Paris. 549p.

Dedet JP,**Addadi K , lannuzel b (1977)** . Epidémiologie des leishmanioses en algérie :laleishmaniose viscérale dans le foyer de grande kabylie . Bull Soc Pathol Exot 70:p250-265.

Dedet J-P., Addadi K., Belazzoug S., (1984): Les Phlébotomes *(Diptera: Psychodidae)* d'Algérie.Cah. ORSTOM. Sér. Ent. Méd. Parasitol .vol XXII, №22, 99-127.

Dedet , J.-P (1999). Les leishmanioses. Ellipses Paris Edp : p253.

Dedet. J.P (2009). Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique *Elsevier Masson Sas* a-10 :p508-506

Depaquit, J., (1997) : Révision du sous genre *Paraphlebotomus* (*Phlebotomus*:*Phlebotominae: Diptera*).Approches morphologique et moléculaire.Th: Univ.: Reims, Pharm. N° 211.

Desjeux, P. (2004). Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Comparative immunology, microbiology and infectious diseases, 27(5), 305-318.

Djezzar Mihoubi (2006) .Etude des leishmaniose diagnostiques au centre hopital – universitaire ben baddis de constantine. These de Doctorat d'étet Es-microbiologie. Universite Mentouri Constantinte 119 :p119-138.

DolmatovaA.**V** et **Demina N.A. (1971) :** Les Phlébotomes et les maladies qu'ils transmettent. O.R.S.T.O.M. 168p.

Dondji B. (2001) : Leishmanioses et phlébotomes du Cameroun : le point sur les données actuelles. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **94 :** 277-279 pp

Epelbion loic (2012). Prise en charge de la leishmaniose en Algérie.

Estevez Y (2009) .Activité leishmanicide de plantes issues de la pharmacopéetraditionnnalle péruvienne et de molécules de synthèse : Etude relation structureactivité .Thèse de Doctorat en biologye –santé-biotechnologie . Université ToulouseIII- paul sabtier 93 :p04-16

Estevez Y (2009) .Activité leishmanicide de plantes issues de la pharmacopéetraditionnnalle péruvienne et de molécules de synthèse : Etude relation structure activité .Thèse de Doctorat en biologye –santé-biotechnologie . Université Toulouse III- paul sabtier 93 :p04-16

Eugénie Gay, **Hélène Guegan, Marie Ameline, Jean-Pierre Gangneux (2015).** Les

Fendri A H , Beldjoudi W , Ahraou S , Djaballah M (2011). Les leishmanioses humaines : parasitoses importées et autochtones : p461-477.

Harrat Z, Hamrioui B , *et al* (1995) . Point actuel sur l'épidémiologie des leishmaniose en algerie .Bull Soc Pathol Exot ; 88 :p180-184 .

Hechmi Louzir, Karim Aoun, Gerald F. Späth, Dhafer Laouini, Eric Prina, Kathleen Victoir et Aïda Bouratbine. *Leishmania* epidemiology, diagnosis, chemotherapy and vaccination approaches in the international network of Pasteur Institutes

Herwaldt BL (1999). Leishmaniasis, *Lancet* ; 354: p1191-1199.

Hide M (2004**).** Variabilité pathgénique du comlexe leishmania donovani. Agent de la leishmaniose viscérale. Thèse de Doctorat en parasitologie. Université de Montpellier II.403 :p9-29

Izri M A, **Belazzoug S , Pratlong F ,Rioux JA (1992) .**Isolement *de Leishmania major* MON 25 de Phlebotomus papatasi à Biskra ; Algérie .Ann Parasitol Hum Comp; 67 :p31-32

Izri .M .A et Belazzoug S, **(1993).**Phlebotomus (lar-roussius) perfiliewi.Naturallyinfected with dermotropic leishmania-infantum at Tenes.Algeria .Tran .Roy.Soc.Trop.Med.Hyg: p387-399.

Izri M.A., Marty P., Fauran P., Le Fichoux Y., Rousset J., (1994) :

Jarry DM (1999). Historique des leishmanioses et de leurs complexe pathogènes In.Dedet J.P. Les leishmanioses Ellipses Ed .Paris : p89-108.

Izri A., Depaquit J., Parola P. (2006) : phlébotomes et transmission d'agents pathogènes autour du bassin méditerranéen. *Med. Trop*. 66 : 429 - 435pp.

Jitender Kumar Verma, Ruchir Rastogi, and Amitabha Mukhopadhyay* *Leishmania donovani* resides in modified early endosomes by upregulating Rab5a expression via the downregulation of miR-494

Khaldi. F, **Achouri .E, Gharbi *et al* (1991).**La leishmaniose visceral de l'enfant .Etude des cas hospitalizes de 1974 à 1988 à l'hopital d'enfants de Tunis . Méd. Trop.51: p143-148.

Killick-Kendrick R. Phlebotomine vectors of leishmaniasis : a review. Med Vet Entomol 1990;4:1-24. l'algérie . Bull Soc Pathol Exot ; 78 : p 615-622

Killick-Kendrick R. (1999): The Biology and Control of Phlebotomine Sand Flies. *Clinics in Dermatology*; 17**:**279, 289pp.

Lannot G, Maazoun R *et al* (1908) .Un nouveau variation enzymatique *Leishmaniainfantum* .Nicole; 60 :p01-03

Léger N., Depaquit J. (2002): Systématique et Biogéographie des phlébotomes *(Diptera : Psychodidae)*.*Ann. Soc. Entomol. Fr.* (n.s.), 38 (1-2), 163-175.

Lvar J, *et al* (2012). Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence

Maastricht. 121 :p 17.

Marc Ouellette, Martin Olivier, Sachiko Sato et Barbara Papadopoulou . Le parasite *Leishmania* à l'ère de la post-génomique

Maroli M., Gradonil L., Oliva G., Castagnaro M., Crotti A., Lubas G., Paltrinieri S., Roura X., Zini E., Zatelli A. (2010) : Guidelines for prevention of leishmaniasis

indogs.Javma, Vol236, No. 11.

Marty P, **Ficoux Y, Prallong F (1994).** Human visceral leishmaniasis n Alpes –Maritimes . France. Epidémiological characteristics for the period 1985-1992, *Trans.Roy. Soc. Trop. MED. Hyg* . 88 :p33-34.

Mazelet L (2004) .La leishmaniose canine dans le bassin méditerranéen français. Thèse de maitrise de biologie des populations et des ecosystèmes .Université pierre de marie curie. Paris.VL.

Moulinier C. (2002) : Parasitologie et mycologie médicale ; Eléments de morphologie et de biologie. [Paris]: Editions Médicales Internationales, 796pp.

Nadau Q (2005). Etude préliminaire de l'utilisation de protéine LACK dans le test d'intradermoréaction de la leishmaniose canine. Thèse de doctorat vétérinaire. Université Paul Sabatier de Toulouse : p122

Niang A-A., Geoffroy B., Angel G., Trouillet J., Killik-Kendrick R., Hervy J-P., Brunhes J., 2000 : Les phlebotomes de l'Afrique de l'Ouest.*Logiciel d'identification etd'enseignement, IRD edition.*

OMS : le site officiel http://www.who.int/fr

Paratlong F, **Harrat Z *, et al* (1990).** *Leishmania major* in Algeria .Tans. R.Soc.

Pathol Exot 76:p146-149 .

*Phlebotomusperfiliewi*Parrot, 1930 *(Diptera: Psychodidae)* dans le Sud-Est de la

pimenta , 1991 Molecular variation in *Leishmania* Volume 53, Issues 3–4, May 1993, Pages 185-204

Pinto M.C., Campbell-Lendrum D.H., Lozovei A.L., Teodoro U et Davies C.R. (2001) : Phlebotominesandfly responses to carbon dioxide and human odour in the field.*Medical and VeterinaryEntomology*; 15: 132-139pp.

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. LeishmaniosesActualités 2017P: 04 Report series, Ed WHO (Geneva) Vol.

Sacks D and Kamhawi s (2001). Molecular aspects of parasito-vector and vector - host interaction of *leishmaniasis* .Annu Rev Microbid 55:p453-483.

Samake S. 2006 : Epidémiologie de la leishmaniose cutanée à Kemena et Sougoulla (Cercle de Baroueli). Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Bamako. 86p : 5-21.

Schwenkenbecher JM ,With T, Schnur LF ,Jaffe CL , Schallig h, Al-jawabreh A ,*et al* (2006) .Microsatellite analysis reveals genetic structure of *leishmania tropica* .Int J Parasitol 36:p 237-246

Seaman J, Mercer AJ, Sondorp E (1996). The epidemic of visceral leishmaniasis innorthern sudan during 1984-1996 course, Impact, Clinical Outcome and costs. *Trans.R.Soc .Trop. Med. Hyg* :p **90**-122.

Sergent ED et Sergent ET (1910). Kala azar :existance de la leishmaniose chez les chien d'alger , Première Not . Bull .Soc .Pathol .Exot 3:p510-511.

Sergent ET et Gueidon (1923). Chronique du bouton d'orient en algérie le (clou demila) Archinst Pasteur Algérie1:p01-03

Thakur CP, **Kumar K (1992).** Post kala-azar dermal leishmaniasis, a neglectedaspect of

Trop Med. Hyg 90 : p 625-629 .

Vilela Dionicia G (2008). Analysis of Gene Escpression in the Leishmania life cycle : Leishmania (viannia) braziliensis and L (viannia peruviana model. Thesis University Maastricht. 121: p17

Viviane Guillaume : parasitologie sanguine 2009 PAGE 35-47.

World Health Organization (WHO) (2011). Expert Committee on the control of leishmaniases, control of the leishmaniases .Report of a meeting of the who expert committee on the control of leishmaniases; geneva, 22-26 march 2010 WHO technical report series, ed WHO (geniva) vol

ANNEX I

Liste des phlébotomes d'Algérie (Boudrissa et al. 2006).

Genre	Sous-genre	Espèce
Phlebotomus	*Phlebotomus* (Rondani, 1943)	*P. (Phlebotomus) papatasi*(Scopoli, 1786)
		P. (Phlebotomus) bergeroti(Parrot, 1934)
	Paraphlebotomus (Théodor, 1948)	*P. (Paraphlebotomus) sergenti*(Parrot, 1917)
		P. (Paraphlebotomus) alexandri(Sinton, 1928)
		P. (Paraphlebotomus) chabaudi(Croset, Abonnec et Rioux, 1970)
		P. (Paraphlebotomus) kazeruni(Theodor et Mesghali, 1964)
	Larroussius (Nitzulescu, 1931)	*P. (Larroussius) chadlii*(Rioux, Juminer et Gibily, 1966)
		P. (Larroussius) ariasi (Tonnoir, 1921)
		P. (Larroussius) longicuspis(Nitzulescu, 1930)
		P. (Larroussius) perniciosus(Newstead, 1911)
		P. (Larroussius) perfiliewi(Parrot, 1930)
		P. (Larroussius) langeroni(Nitzulescu, 1930)
Sergentomyia	*Sergentomyia* (Franca, 1920)	*S. (Sergentomyia) antennata*(Newstead, 1912)
		S. (Sergentomyia) fallax(Parrot, 1921)
		S. (Sergentomyia) minuta parroti(Adler et Theodor, 1927)
		S. (Sergentomyia) schwetzi(Adler, Theodor et Parrot, 1929)
	Parrotomyia	*S. (Parrotomyia) lewisi*(Parrot, 1948)

		S. (Parrotomyia) eremitis(Parrot et Bouquet de Jolinière, 1945)
	Grassomyia (Théodor, 1958)	*S. (Grassomyia)dreyfussi*(Parrot,1933)
	Sintonius	*S. (Sintonius) clydei*(Sinton, 1928)
		S. (Sintonius) christophersi(Sinton, 1927)
		S. (Sintonius) tiberiadis(Adler Theodor et Lourie, 1930

ANNEX I

Liste des phlébotomes d'Algérie (Boudrissa et al. 2006).

Genre	Sous-genre	Espèce
Phlebotomus	*Phlebotomus* (Rondani, 1943)	*P. (Phlebotomus) papatasi*(Scopoli, 1786)
		P. (Phlebotomus) bergeroti(Parrot, 1934)
	Paraphlebotomus (Théodor, 1948)	*P. (Paraphlebotomus) sergenti*(Parrot, 1917)
		P. (Paraphlebotomus) alexandri(Sinton, 1928)
		P. (Paraphlebotomus) chabaudi(Croset, Abonnec et Rioux, 1970)
		P. (Paraphlebotomus) kazeruni(Theodor et Mesghali, 1964)
	Larroussius (Nitzulescu, 1931)	*P. (Larroussius) chadlii*(Rioux, Juminer et Gibily, 1966)
		P. (Larroussius) ariasi (Tonnoir, 1921)
		P. (Larroussius) longicuspis(Nitzulescu, 1930)
		P. (Larroussius) perniciosus(Newstead, 1911)
		P. (Larroussius) perfiliewi(Parrot, 1930)
		P. (Larroussius) langeroni(Nitzulescu, 1930)
Sergentomyia	*Sergentomyia* (Franca, 1920)	*S. (Sergentomyia) antennata*(Newstead, 1912)
		S. (Sergentomyia) fallax(Parrot, 1921)
		S. (Sergentomyia) minuta parroti(Adler et Theodor, 1927)
		S. (Sergentomyia) schwetzi(Adler, Theodor et Parrot, 1929)
	Parrotomyia	*S. (Parrotomyia) lewisi*(Parrot, 1948)

		S. (Parrotomyia) eremitis(Parrot et Bouquet de Jolinière, 1945)
	Grassomyia (Théodor, 1958)	*S. (Grassomyia)dreyfussi*(Parrot,1933)
	Sintonius	*S. (Sintonius) clydei*(Sinton, 1928)
		S. (Sintonius) christophersi(Sinton, 1927)
		S. (Sintonius) tiberiadis(Adler Theodor et Lourie, 1930

Annexe II



Eau oxygénée



huile à émersion



Micropipettes



Compresses purifiées.

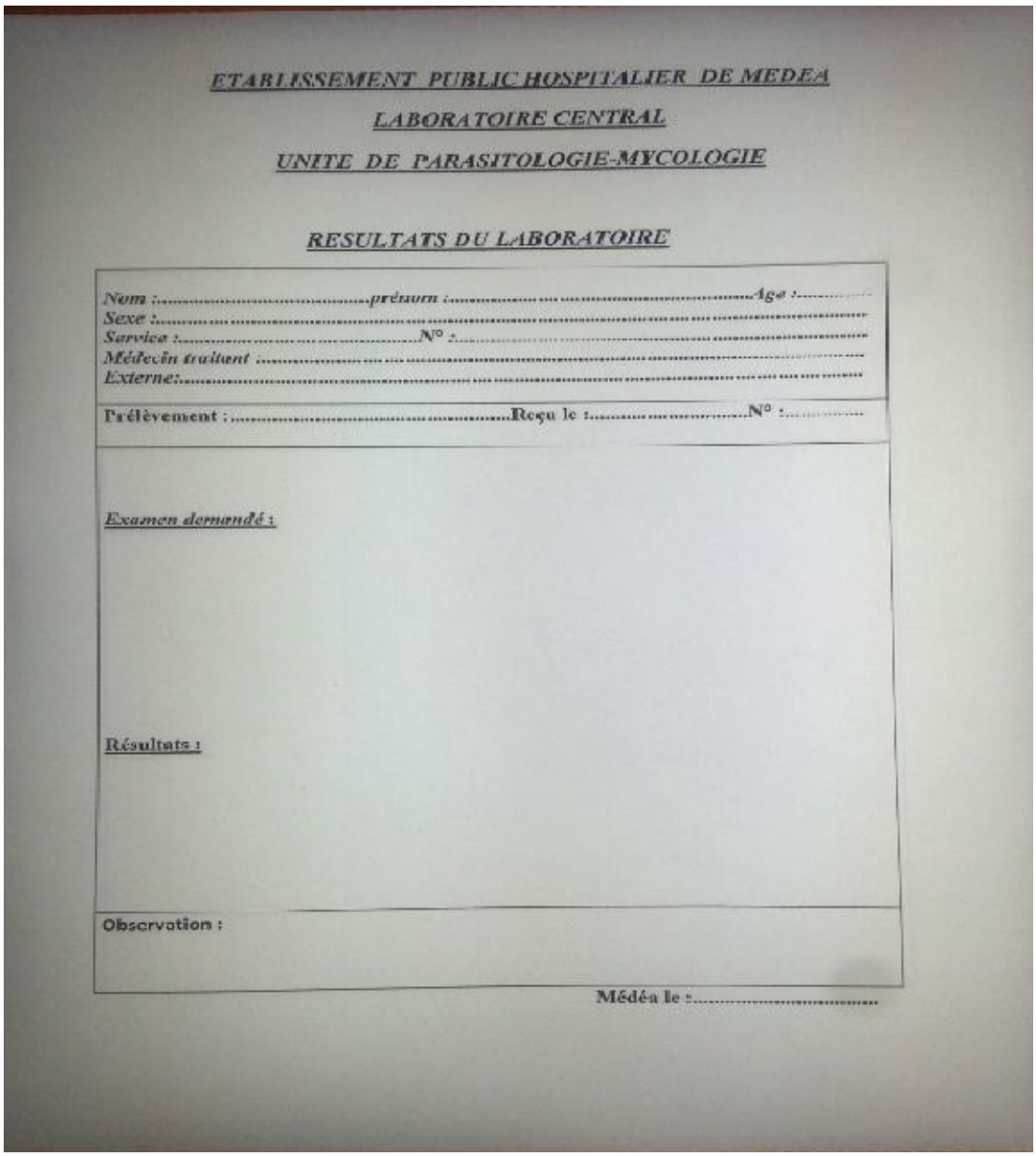


Lames port objets



Lames bistouris

Annexe III



ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER DE MEDEA

LABORATOIRE CENTRAL

UNITE DE PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE

RESULTATS DU LABORATOIRE

Nom :.....prénom :.....Age :.....
Sexe :.....
Service :.....N° :.....
Médecin traitant .....
Externe:.....

Prélèvement :.....Reçu le :.....N° :.....

Examen demandé :

Résultats :

Observation :

Médéa le :.....

Fiche de renseignement

ANNEXE IV

Composition du colorant May Grunwald Giemsa (MGG)

A / Le May -Grunwald contient deux colorants :

Colorant acide (l'éosine)

Colorant basique (bleu de méthylène)

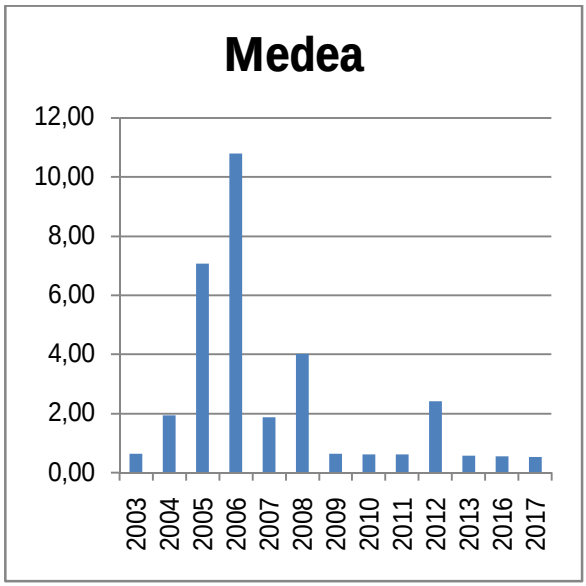
B/ Le Giemsa contient lui aussi deux colorant :

Colorant acide (l'éosine)

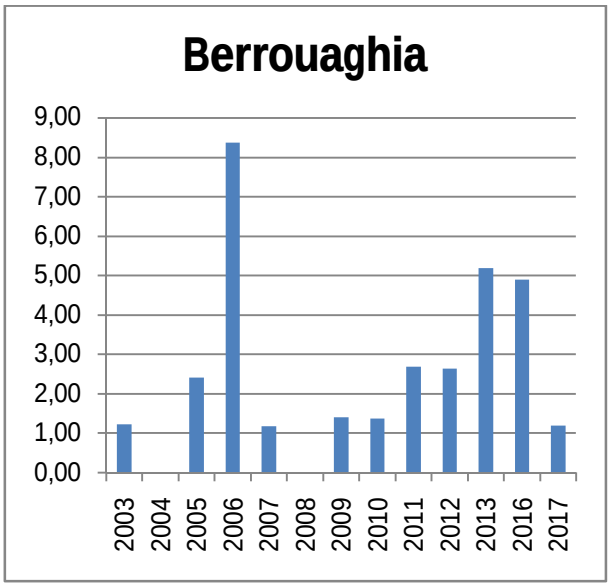
Colorant basique (l'azur de méthylène)

 Pour la préparation du May Grunwald Giemsa on ajout ; 1g de Giemsa, 54g de glycérine, 84g de méthanol, à 1000 ml d'eau distillée.

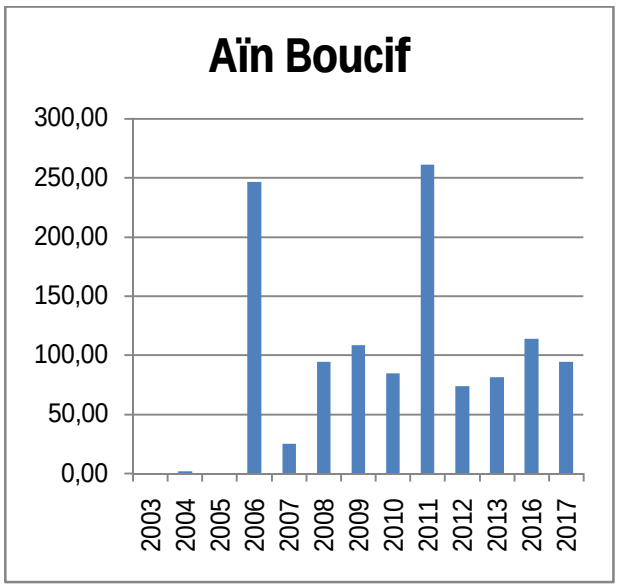
ANNEXE V



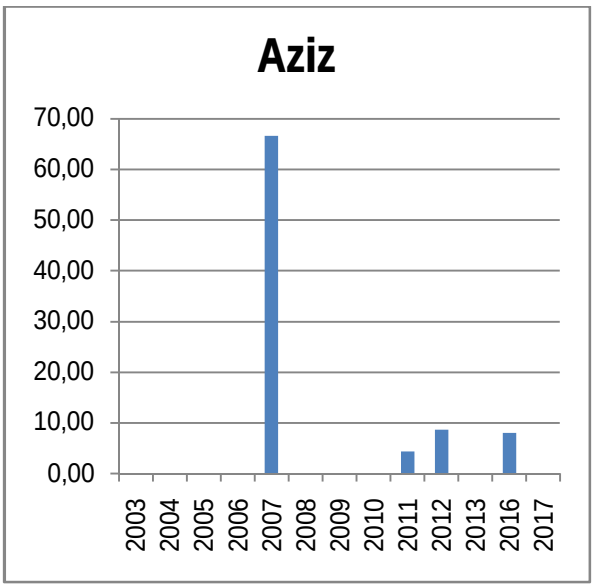
Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux de daïra de Médéa



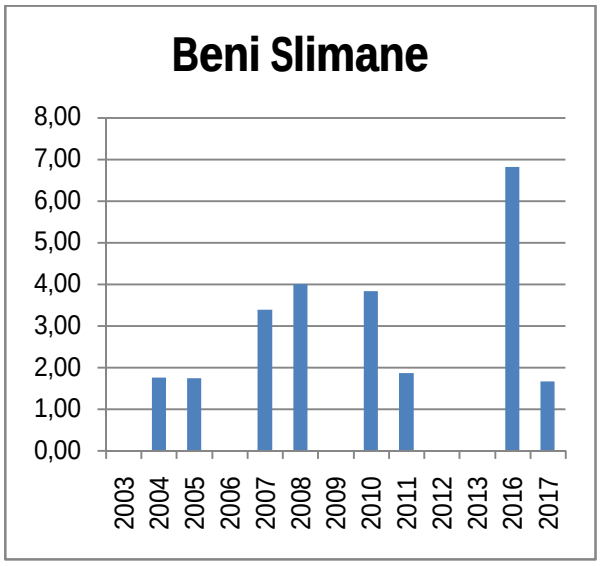
Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux de daïra de Berrouaghia



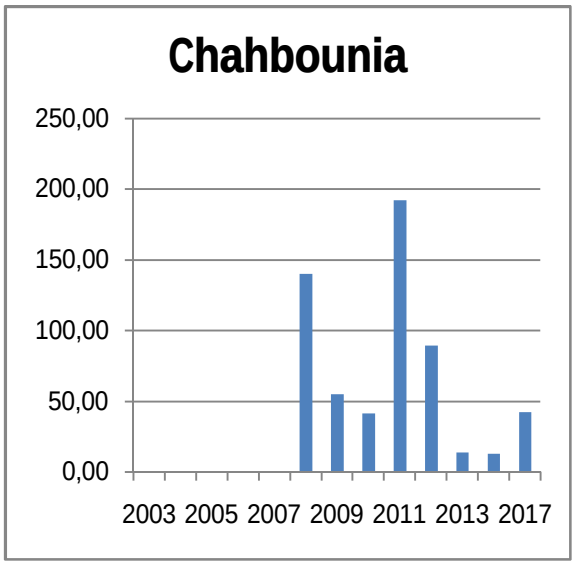
Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux de daïra de Ain Boucif



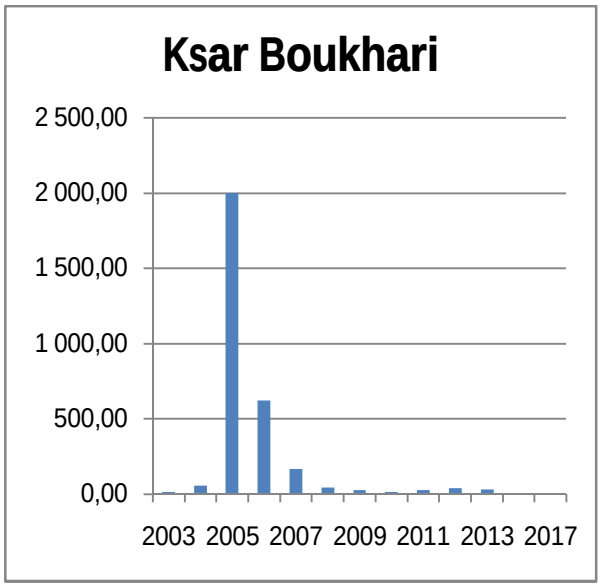
Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux de daïra de Aziz



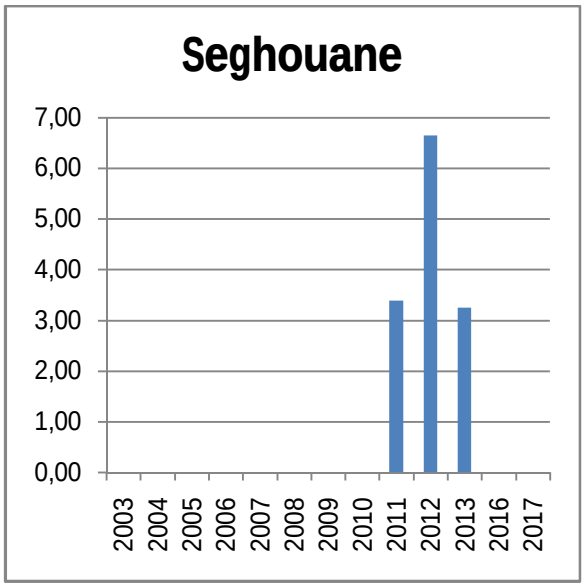
Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux de Beni Slimane



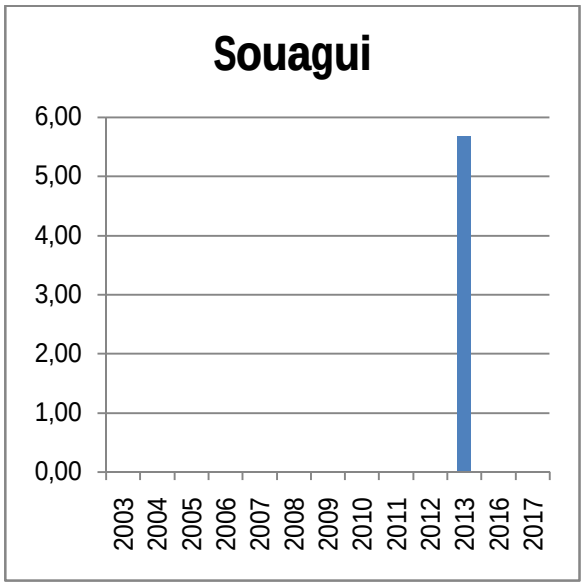
Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux de Chahbounia



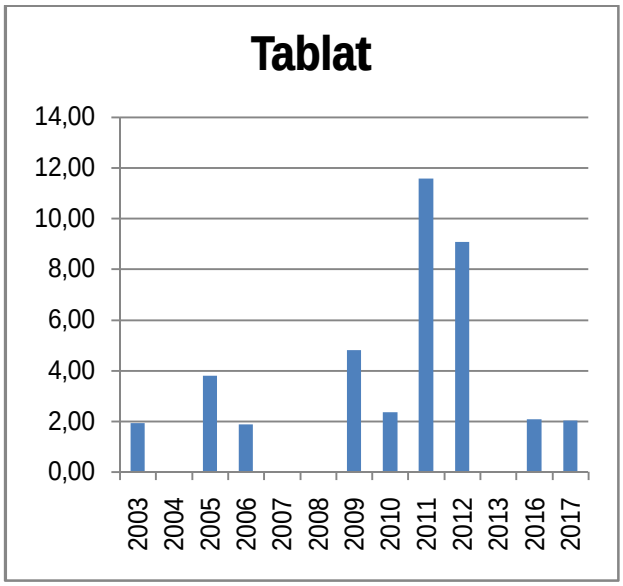
Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux de Ksar Boukhari



Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux daïra de seghouane



Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux de daïra de souagui



Répartition de leishmaniose cutanée (2003-2017) au nivaux de daïra de tablat

Annexe VI

La campagne d'aspersion :

Modalités de mise en œuvre d'une campagne d'aspersion :

- La lutte contre les vecteurs de la leishmaniose concerne :

- uniquement la lutte contre les phlébotomes adultes

- toutes les habitations et dépendances des communes affectées par les leishmanioses(DSP)

1/matériel d'aspersion :

- pulvérisateur à pression préalable

2/lieux d'aspersion :

-Intra et péridomiciliaire

- intradomiciliare (intérieur des maisons)

- péridomiciliare (alentours de maisons, cours, murs des clôtures, étables, caves, bergeries, latrines……)

-Ne pas faire les aspersions dans les cours d'eau (oueds, barrage, ……..) (DSP)

3/période d'aspersion :

- phase 01 : du 20avril au 20 mai 2017

-Phase 02 : du 15 septembre au 15 octobre 2017

4/insecticides recommandés pour la lutte contre la leishmaniose : (DSP)

insecticide	Classe chimique	Dosage (principe actif (g/ha))	présentation	Toxicité
Deltamethrine	Pyréthrinoides	0.5-01	concentré -émulsion	Modéré
Permethrine	Pyréthrinoides	10	concentré -émulsion	Modérée
Lambda-cyhalothrine	Pyréthrinoides	01	-concentré -émulsion	Modérée