

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
DE TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمور
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⴰⵔⵉⵏ ⵏ ⵉⵏⵉⵎⵎⴰⵔⵉⵏ ⵏ ⵉⵔⵉⵣⵓⵣⵓ

Département de Pharmacie

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Thème :

**ETUDE DES LEISHMANIOSES CUTANÉES DIAGNOSTIQUÉES AU
LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE DU CHU DE TIZI-OUZOU**

Préparée par :

Dr SEKLAOUI Nacera

Maitre assistante en Parasitologie-Mycologie Médicale

Directeur de Thèse : Pr HAMRIOUI BOUSSAD

Professeur en Parasitologie-Mycologie Médicale- Faculté de Médecine d'Alger

Soutenue publiquement le 14 Juillet 2025 devant le jury composé de :

Pr ACHOUR Nassima	Présidente	Faculté de Médecine d'Alger
Pr HAMRIOUI Boussad	Rapporteur	Faculté de Médecine d'Alger
Pr BELKACEM Ali Ouramdane	Examineur	Faculté de Médecine de Tizi-Ouzou
Pr ABDELOUAHED Khaled	Examineur	Faculté de Médecine d'Alger
Pr MERAD YASSINE	Examineur	Faculté de Médecine de Sidi Bel Abbès
Dr MOULOUA Abdelkamel	Invité	Faculté des Sciences Agronomiques et Biologiques de Tizi-Ouzou

Année 2025

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail de thèse de doctorat en sciences médicale, je tiens à exprimer mes reconnaissances et mes sincères remerciements à :

**Monsieur le Professeur HAMRIOUI Boussad, Professeur en Parasitologie-
Mycologie Médicale à l'Université d'Alger.**

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter de diriger mes travaux durant ces années de thèse. Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude et de vous adresser mes sincères remerciements pour m'avoir soutenue, aidée et encouragée, je vous remercie particulièrement pour votre disponibilité et votre patience durant ces années de travail. Vos précieux conseils ont grandement contribué à la réussite de notre travail, j'en suis très reconnaissante.

**Madame le Professeur ACHOUR Nassima, Cheffe de services de Maladies
infectieuses à l'Etablissement Hospitalier Spécialisé El Hadi FLICI ex Elkettar - Alger**

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir présider le Jury de soutenance de ma thèse, je vous prie d'accepter le témoignage de mon profond respect et de ma haute considération.

Hommages respectueux.

**Monsieur le Professeur BELKACEM Ali Ouramdane, Chef de service de
Dermatologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou.**

Veillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de juger mon travail. C'est un grand honneur que vous me faites d'être membre de jury de ma thèse. **Hommages respectueux.**

**A Monsieur le Professeur Abdelouahed Khaled, Chef du Service de Parasitologie
à l'Hôpital Central de l'Armée,**

Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour le temps que vous avez consacré dans votre emploi du temps très chargé pour juger mon travail et de siéger dans mon jury de thèse. **Hommages respectueux.**

**A Monsieur le Professeur MERAD Yassine, chef de Service de Parasitologie du
Centre Hospitalo-Universitaire de Sidi Bel Abbés.**

Veillez trouver l'expression de ma profonde gratitude pour avoir accepté de juger mon travail. Je suis très honoré que vous soyez membre de jury de ma thèse. **Hommages respectueux.**

Je dois une reconnaissance particulière aux Messieurs, le docteur IZRI Arezki, AKHOUNDI Mohammad ainsi qu'au Docteur Sophie BRUN et William du service de Parasitologie – Mycologie Médicale de l'hôpital AVICENNE de PARIS qui n'ont pas hésité à me prêter aide et à m'accueillir dans leurs services, je les remercie pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée dans le cadre de la collaboration scientifique. Sans eux, ce travail n'aurait pas pu aboutir.

A Monsieur le docteur MOULOUA Abdelkamel, Maitre de conférences classe A en Parasitologie à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, j'adresse mes plus vifs remerciements et ma profonde Gratitude, pour sa grande disponibilité, pour m'avoir aidé dans la réalisation de ce travail principalement dans l'analyse des résultats, son soutien a été d'une grande aide.

Au Professeur MAMOU Marzouk, chef de département de Pharmacie de la faculté de Médecine de Tizi-Ouzou pour son soutien et son encouragement continu.

Nos remerciements vont également à Mme LATEB, Melle TIBICHE ainsi que les services d'épidémiologie et de médecine préventive (SEMEP) de la wilaya de Tizi-Ouzou de nous avoir aidés dans l'enquête entomologique.

A tout le personnel du Service de parasitologie- Mycologie Médicale du CHU de Tizi-Ouzou.

Au Pr ZAIT Houria, professeur en Parasitologie- Mycologie Médicale à la faculté de Médecine d'Alger, pour ses précieux conseils et son soutien.

A tous mes collègues pour leurs aides, leurs encouragements et leurs soutien constant, en particulier Pr HADHOUM Nadia, Pr DAHMOUNE Amina, Pr KESSAL Fatma, Dr BOUAFFAD Zohra et Dr SI SMAIL.

Mes remerciements vont aussi à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A la mémoire de ma chère mère (paix à son âme)

A mon père

A mes enfants

A mes frères, sœurs et belles sœurs

A toute ma famille et à tous mes amis

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction - Problématique

INTRODUCTION - PROBLEMATIQUE.....	1
Introduction.....	1
Problématique	2
1 GENERALITES.....	5
1.1 Définition	5
1.2 Historique	5
2 ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	6
2.1 Etude de l'Agent pathogène	6
2.1.1 Taxonomie.....	6
2.1.2 Caractères morphologiques	7
2.1.3 Le génome	9
2.2 Etude du vecteur	9
2.2.1 Généralités sur les phlébotomes	9
2.2.2 Taxonomie des phlébotomes	10
2.2.3 Morphologie (Figure 3)	10
2.2.4 Bio-écologie	11
2.2.5 Importance médicale.....	12
2.2.6 Espèces vectrices	14
2.3 Etude du réservoir	15
2.4 Cycle évolutif.....	17
2.4.1 Chez le vecteur	17
2.4.2 Chez l'hôte vertébré.....	17
2.4.3 Transmission.....	18
2.5 Relation hôte vertébré - parasite	19
2.6 Répartition géographique.....	19
2.6.1 Dans le monde	19
2.6.2 En Algérie.....	20
3 CLINIQUE DES LEISHMANIOSES CUTANÉES	22
3.1 Leishmanioses cutanées localisées	22
3.1.1 Leishmaniose cutanée zoonotique à <i>Leishmania major</i>	22
3.1.2 Leishmaniose cutanée sporadique à <i>Leishmania infantum</i>	23

3.1.3	Leishmaniose cutanée à <i>Leishmania tropica</i>	24
3.1.4	Leishmaniose cutanée à <i>Leishmania aethiopica</i>	25
3.2	Leishmanioses cutanées disséminées	25
3.3	Leishmanioses cutanées diffuses	25
3.4	La leishmaniose cutanéomuqueuse	26
3.5	La leishmaniose dermique post kala-azar (LDPKA)	27
3.6	Leishmaniose cutanée et immunodépression	28
4	DIAGNOSTIC	28
4.1	Diagnostic clinique	28
4.2	Diagnostic de laboratoire.....	29
4.2.1	Le prélèvement	29
4.2.2	Examen direct	29
4.2.3	Mise en culture	29
4.2.4	Examen anatomopathologique.....	30
4.2.5	Diagnostic par biologie moléculaire	30
4.2.6	Inoculation à l'animal	31
4.3	L'intradermo réaction à la leishmanine (Test de Monténégro)	31
4.4	Typage Iso Enzymatique	32
4.5	Diagnostic différentiel.....	32
5	TRAITEMENT	33
5.1	Molécules anti leishmaniennes	33
5.2	Conduite thérapeutique.....	36
5.2.1	L'abstention thérapeutique	36
5.2.2	Traitement par les Moyens physiques	36
5.2.3	Thérapie intra-lésionnelle	37
5.2.4	Thérapie systémique	37
6	PROPHYLAXIE	38
6.1	Prophylaxie individuelle	39
6.2	Lutte contre le réservoir animal	39
6.3	Lutte contre les phlébotomes.....	40
6.4	Vaccination	40

PARTIE PRATIQUE

1	PRESENTATION DE LA REGION D'ETUDE.....	42
1.1	Sur le plan géographique et administratif	42
1.2	Sur le plan climatique (température et pluviométrie)	43
2	MATERIEL ET METHODES	43
2.1	Etude des Leishmanioses cutanées	43
2.1.1	Type de l'étude	43
2.1.2	Période et lieu de l'étude	43
2.1.3	Population de l'étude	43
2.1.4	Matériel.....	44
2.1.5	Méthodes	44
2.2	Inventaire des phlébotomes.....	56
2.2.1	Lieu et période de capture.....	56
2.2.2	Choix des stations de capture des phlébotomes	56
2.2.3	Techniques d'échantillonnage	58
2.2.4	Traitement des échantillons	61
2.3	Analyse statistique	64
3	RESULTATS ET INTERPRETATION.....	66
3.1	Résultats de l'étude des leishmanioses cutanées.....	66
3.2	Cas cliniques.....	88
3.3	Résultats de l'enquête entomologique	96
3.3.1	Nombre de phlébotomes capturés et identifiés par station	96
3.3.2	Répartition des phlébotomes par sexe et par station	96
3.3.3	Répartition des phlébotomes par genre, sous-genre et espèces.....	98
3.3.4	Résultat de la dynamique saisonnière	103
3.3.5	Distribution de cas de LC à <i>L. major</i> et la présence de <i>Phlebotomus papatasi</i>	104
4	DISCUSSION.....	106
	CONCLUSION.....	121
	PERSPECTIVES.....	122
	ANNEXES.....	I
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	XIV
	RESUME	XXXiii

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
ANDI : Agence Nationale de développement de l'Investissement
ARN : Acide ribonucléique
CDC : center for disease control and prevention
Cm : Centimètre
DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane
F : femelle
G : Grossissement.
Gp 63 : Glycoprotéine de 63 KDa
IFN : Interféron
IM : intra musculaire
IV : Intraveineuse
kDa : Kilo Dalton
Kg : Kilogramme
L : *Leishmania*
LC : Leishmaniose cutanée
LCD : Leishmaniose cutanée diffuse
LCL : Leishmaniose cutanée localisée
LCM : Leishmaniose cutanéomuqueuse
LCS : Leishmaniose cutanée sporadique
LCZ : Leishmaniose cutanée zoonotique
LDPKA : La leishmaniose dermique post kala-azar
LPG : Lipophosphoglycane
LTh: Lymphocyte T helper
LV : Leishmaniose viscérale
M : Mâle.
Mb : Mégabase
MGG : May-Grunwald-Giemsa
MI : Membres inférieurs
MS : Membres supérieurs
MON : Montpellier

NaCl : Chlorure de sodium

NK : Natural Killer.

NNN : Novy-MacNeal-Nicolle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P: Phlebotomus.

PCR : Polymerase Chain Reaction

Péni-G : Pénicilline G

Qsp : Quantité suffisante pour

RPMI : Roswell Park Memorial Institute medium

S : Sergentomyia.

Sb⁵⁺ : Dérivés de l'antimoine pentavalents

SBV : stibogluconate de sodium

SEMEP : Service d'épidémiologie et de Médecine Préventive

T (°C) : Température en degrés Celsius

UI : Unité internationale

μl : Microlitre

Liste des tableaux

Tableau I: Liste des espèces de phlébotomes représentées en Algérie (Cherif, 2014).....	15
Tableau II: Composition du MIX.....	53
Tableau III: Coordonnées géographiques des différentes stations d'études.....	56
Tableau IV: Nombre de pièges posés, récupérés et le nombre de nuits de piégeages.....	60
Tableau V: Répartition des résultats globaux des prélèvements cutanés.....	66
Tableau VI: Répartition annuelle des Leishmanioses cutanées.....	66
Tableau VII: Répartition des cas de LC selon les saisons.....	67
Tableau VIII: Répartition des cas de LC selon les saisons Automne/Hiver et Printemps /Eté.....	67
Tableau IX : Prévalence de la LC suivant l'Age des patients.....	69
Tableau X : Répartition des cas positifs suivant l'Age moyen des patients.....	69
Tableau XI Répartition des résultats positifs selon le nombre de lésions.....	71
Tableau XII : Répartition des résultats positifs selon la localisation des lésions.....	72
Tableau XIII : Répartition des cas de LC selon la localisation au niveau de la face.....	72
Tableau XIV : Répartition des LC selon la localisation et le Diamètre des lésions.....	73
Tableau XV : Répartition des cas de LC selon l'Age des patients et selon la localisation.....	74
Tableau XVI : Localisation des lésion selon les tranches d'age.....	74
Tableau XVII : Répartition des lésions suivant la localisation et le sexe des patients.....	75
Tableau XVIII : Répartition des lésions cutanées selon leurs aspects clinique.....	75
Tableau XIX : Prévalence des différentes espèces de <i>Leishmania</i>	76
Tableau XX : Répartition du nombre de lésions selon l'espèce de <i>Leishmania</i>	77
Tableau XXI : Répartition des cas de LC selon la localisation et selon l'espèce en cause.....	77
Tableau XXII : Distribution des cas positifs selon la taille des lésions et l'espèce de <i>Leishmania</i>	78
Tableau XXIII : Répartition des résultats cutanés positifs selon la durée d'évolution de la lésion.....	78
Tableau XXIV : Répartition des cas de LC selon l'aspect clinique des lésions et l'espèce de <i>Leishmania</i>	79
Tableau XXV : Répartition des cas de LC selon les espèces et selon l'Age des patients.....	82
Tableau XXVI : Répartition des prélèvements cutanés selon les différentes Techniques de diagnostic utilisées.....	82
Tableau XXVII : Répartition des résultats positifs suivant les différentes Techniques utilisées.....	83
Tableau XXVIII : comparaison de l'examen direct et de la culture.....	83
Tableau XXIX : Comparaison des résultats de la PCR et de l'examen direct/culture.....	83
Tableau XXX : Prévalence de la LC selon l'origine géographique des patients.....	84
Tableau XXXI : Répartition des patients selon leurs provenances.....	84
Tableau XXXII : Répartition des cas positifs selon la notion de séjour.....	85
Tableau XXXIII : Distribution des espèces du genre <i>Leishmania</i> selon le lieu de séjour.....	86
Tableau XXXIV : Nombre total de phlébotomes analysés par station.....	96
Tableau XXXV : Nombre de phlébotomes capturés, identifiés par sexe et par station.....	97
Tableau XXXVI : Répartition des phlébotomes par sous-genre et espèces.....	98
Tableau XXXVII : Répartition des espèces par station. (Oui) : Présence, (Non) : Absence.....	99
Tableau XXXVIII : Distribution des espèces de Phlébotomes selon les stations et selon la présence de <i>L. major</i>	104

Liste des figures

Figure 1: Forme amastigote de <i>Leishmania sp.</i> G ×100 (Hadj Slimane, 2012)	8
Figure 2: Forme Promastigote de <i>Leishmania sp.</i> G ×100 (Anofel)	8
Figure 3: Phlébotome adulte. (P. Marty)	10
Figure 4: Larve de phlébotome (Anofel).....	11
Figure 5: Cycle de vie d'un phlébotome (Boussa, 2008).....	12
Figure 6: Chien atteint de Leishmaniose (Bourdoiseau)	16
Figure 7: A - <i>Psammomys obesus</i> , (Rioux) - B: <i>Meriones shawi</i> (Ben Tayeb, 2019).....	16
Figure 8: Cycle biologique de <i>Leishmania</i> (d'après CDC).....	18
Figure 9: Répartition géographique des LC dans le monde (Ruiz-Postigo et al, 2023)	20
Figure 10: Distribution des cas de la LC due à <i>L. infantum</i> , <i>L. major</i> et <i>L. tropica</i> (Bachi et al, 2019) ..	22
Figure 11: Nodule ulcéro crouteux à <i>L. major</i> (Aoun et al, 2009)	23
Figure 12: LC due à <i>L. infantum</i> (Aoun et al, 2012)	24
Figure 13: Leishmaniose cutanée à <i>L. tropica</i> (Laboudi, 2017).....	24
Figure 14: Leishmaniose cutanée disséminée (MOKNI, 2019)	25
Figure 15: Leishmaniose cutanée diffuse à <i>L. amazonensis</i> (Momeni et al, 1994).....	26
Figure 16: Leishmaniose cutanéomuqueuse (Anophele, 2014).....	27
Figure 17: Leishmaniose cutanée post kala-azar (Zijlstra et al, 2003).....	27
Figure 18: Ulcération de la peau due à <i>Mycobacterium ulcerans</i> (DE VRIES & SCHALLIG, 2022) ..	33
Figure 19: Algorithme de prise en charge de LC de l'Ancien Monde (MOKNI, 2019).....	38
Figure 20: Situation géographique de la wilaya de Tizi-Ouzou (ANDI, 2013)	42
Figure 21: Prélèvement des sérosités cutanées.....	45
Figure 22: Forme Amastigote de <i>Leishmania</i> (G 100).....	45
Figure 23: Prélèvement des sérosités cutanées pour la mise en culture	46
Figure 24: Préparation de la gélose	47
Figure 25: Ponction cardiaque du lapin.....	48
Figure 26: Prélèvement du lapin au niveau de l'oreille	48
Figure 27: Préparation du milieu NNN	49
Figure 28: Préparation du milieu au Blanc d'œuf.....	49
Figure 29: Forme Promastigote de <i>Leishmania sp.</i>	50
Figure 30: Grattage des lames dans des boites de Pétri(Photos personnelles)	51
Figure 31: Produits du grattage des lames, conservés dans l'alcool	51
Figure 32: Broyage mécanique des échantillons	52
Figure 33: Migration électrophorétique des échantillons de patients en présence des Contrôles	54
Figure 34: Carte administrative de la wilaya de Tizi-Ouzou représentant les différents sites d'enquêtes	57
Figure 35: Différents milieux prospectés	58
Figure 36: Pièges adhésifs posés dans différents milieux	59
Figure 37: Dépouillement des pièges récupérés	60
Figure 38: Flacons contenant les phlébotomes conservés dans l'alcool 70°.....	61
Figure 39: Matériel nécessaire pour le traitement des échantillons.....	62
Figure 40 : Tri sous loupe binoculaire des spécimens capturés	62
Figure 41: Séparation des phlébotomes par sexe, sous loupe binoculaire.....	63
Figure 42 : Distribution des Leishmanioses cutanées selon les années.....	67
Figure 43 : Distribution mensuelle du nombre de cas de LC	68
Figure 44: Distribution des cas de LC en fonction du sexe.....	68
Figure 45 : Histogrammes représentant l'âge des patients positifs et négatifs.....	70
Figure 46 : Répartition des lésions selon leur nombre	70
Figure 47 : Nombre de lésions.....	71
Figure 48 : Taille des lésions.....	73

Figure 49 : Quelques aspects cliniques dus à <i>L. infantum</i>	80
Figure 50 : Quelques aspects cliniques dus à <i>L. major</i>	81
Figure 51 : Leishmaniose cutanée à <i>L. major</i> de Tizi-Ouzou	87
Figure 52 : Répartition des différentes espèces de <i>Leishmania</i> dans la wilaya de Tizi-Ouzou.....	88
Figure 53 : Morphologie générale d'un phlébotome adulte mâle (G×10).....	96
Figure 54 : Spermathèques et base d'un phlébotome femelle	97
Figure 55 : Répartition des phlébotomes par genre.....	98
Figure 56 : Critères d'identification morphologique de <i>Phlebotomus longicuspis</i> (Photo personnelle)	100
Figure 57 : Critères d'identification morphologique de <i>Phlebotomus perniciosus</i> (Photo personnelle)	100
Figure 58 : Critères d'identification morphologique de <i>P. Perfiliewi</i> et <i>P. ariasi</i> (Photo personnelle)	101
Figure 59 : Critères d'identifications morphologiques de <i>Phlebotomus papatasi</i> mâle (Photo personnelle).....	101
Figure 60 : Critères d'identifications morphologiques de <i>Phlebotomus sergenti</i> (Photo personnelle)	102
Figure 61 : : Critères d'identifications morphologiques de <i>Sergentomyia minuta</i> (Photo personnelle)	102
Figure 62 : Critères d'identifications morphologiques de <i>Sergentomyia antennata</i> (Photo personnelle)	102
Figure 63 : Critères d'identifications morphologiques de <i>Sergentomyia fallax</i> (Photo personnelle)....	103
Figure 64 : Répartition temporelle des phlébotomes au niveau d'Akerrou durant la période de juillet 2019 à juin 2020.....	103
Figure 65 : Droite de régression entre la distribution de <i>L. major</i> et <i>P. papatasi</i>	104

Introduction - Problématique

Introduction

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires à transmission vectorielle affectant l'homme et/ou l'animal, elles déterminent chez l'homme des tableaux cliniques variés : forme cutanée, cutanéomuqueuse et viscérale (Dedet, 1998 ; Kaur et al, 2011).

La leishmaniose viscérale peut être fatale sans prise en charge thérapeutique, tout comme la leishmaniose cutanéomuqueuse, bien que cette dernière soit moins fréquente (OMS, 2010 ; Bailey & Lockwood, 2007).

Elles sont largement répandues sur la surface du globe. Elles constituent un problème mondial du fait de l'importance de la population exposée et du nombre de cas qui apparaissent chaque année (Gay et al, 2015).

Concernant la leishmaniose cutanée, on estime qu'il y a entre 600 000 et 1 million de nouveaux cas chaque année dans le monde, mais seuls 200 000 d'entre eux sont notifiés à l'OMS (OMS, 2023).

La majorité des cas de LC survient dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, qui sont souvent concernés par d'autres maladies comme le paludisme, la tuberculose et le VIH (De Vries & Schallig, 2022).

La leishmaniose cutanée est considérée comme une infection opportuniste, survenant environ 100 fois plus fréquemment chez les sujets immunodéprimés, notamment ceux vivant avec le VIH (Marie et al, 2006).

Cette co-infection LC- VIH représente une situation clinique complexe, du fait des enjeux thérapeutiques qu'elle soulève. L'évolution, les manifestations cliniques et biologiques de cette co-infection sont étroitement liés à la restauration de l'immunité, ainsi qu'à l'efficacité et la tolérance des traitements anti-leishmaniens (Diatta et al, 2016).

Parmi les autres facteurs qui favorisent l'incidence de cette parasitose, on trouve les conditions socio-économiques, la pauvreté, la mobilité de la population, les changements environnementaux et climatiques, l'urbanisation et la déforestation (OMS, 2002 ; Bounoua et al, 2013 ; Khezzani & Bouchemal, 2017).

L'Algérie est reconnue comme un pays endémique de la leishmaniose cutanée et elle se classe au deuxième rang après l'Afghanistan pour l'incidence mondiale (Benikhlef et al, 2021).

La LC existe dans notre pays depuis longtemps, Jusqu'à présent, trois entités noso-épidémiologiques distinctes sont observées, il s'agit de la leishmaniose cutanée zoonotique du sud (LCZ) causée par *L. major*, la leishmaniose cutanée du Nord (LCN) causée par *L. infantum*,

et la forme dite chronique (LCC) causée par *Leishmania tropica* (syn *L. killicki*) (Bachi et al, 2019).

En Algérie, la leishmaniose cutanée connaît ces dernières années un bouleversement épidémiologique important représenté par la progression vers le Nord du pays de la LCZ, longtemps confinée dans les régions du Sud (Boudrissa et al, 2012 ; Benelmouffok et al ;2017) et aussi par l'identification et la confirmation de la présence de *L. tropica* (syn *L. killicki*) au centre- nord et au nord-ouest du pays (Bachi et al, 2019 ; Irzi et al 2014).

Ces modifications épidémiologiques montrent combien les anciens paradigmes ne sont pas définitivement établis et qu'il faut rester vigilants face aux changements climatiques à l'origine de nouvelles distributions de pathologies à précellence vectorielle comme Les leishmanioses. Ceci met l'accent sur l'importance des études épidémiologiques qui permettront d'identifier les espèces de parasites responsables de la leishmaniose cutanée dans notre région ainsi que les vecteurs et les réservoirs qui entrent dans le complexe pathogène, afin de mieux comprendre la dynamique de transmission et la distribution géographique de cette endémie.

Problématique

En Algérie, les leishmanioses cutanées demeurent un problème de santé publique majeur. Elles sont caractérisées par un grand polymorphisme clinique qui est lié à la variabilité des espèces de leishmanie (Colmenares et al, 2002), à l'état immunitaire de l'hôte et la relation hôte-parasite (*Masmoudi et al, 2007 ; Scott & Novais, 2016 ; Sunter, & Gull, 2017 ; Boussoffara et al, 2019*).

Jusqu'à présent, 54 espèces de *Leishmania* sont connues, avec au moins 21 espèces pathogènes pour l'homme (Akhoundi et al, 2017). Dans notre pays, A ce jour, trois espèces du genre *Leishmania* sont identifiées et sont représentés par *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica* (syn *L. killicki*) (Boudrissa et al, 2012 ; Mansouri et al, 2012 ; Izri et al 2014 ; Bachi et al, 2019).

Le complexe *L. major* comprend plus de 12 zymodèmes, mais seulement deux zymodèmes, MON-25 et MON-269 sont à l'origine de la forme cutanée zoonotique de la leishmaniose (LCZ). En Algérie, c'est le MON-25 qui constitue le principal Zymodème et a été isolé chez l'homme, le rongeur et le vecteur (Harrat et al, 1996). Par ailleurs, *Leishmania major* MON-269 en tant qu'agent responsable de la LC a déjà été rapporté aussi en Algérie (Pratlong et al, 2009).

Le complexe *L. infantum* comprend aussi plusieurs variants enzymatiques.

Les zymodèmes responsables de la forme cutanée sont le MON-1, le MON-24 et le MON-80. Les zymodèmes MON-1 et le MON-24 ont été isolés de chez le vecteur (Harrat et al, 1996).

La Kabylie est connue depuis longtemps comme étant le foyer le plus actif de la leishmaniose viscérale et de la leishmaniose cutanée sporadique (Dedet et al, 1977). Cette région présente une grande variété de paysages, offrant des biotopes très diversifiés pour la faune phlébotomienne (Mouloua, 2014).

Elle est située au nord de L'Algérie, de ce fait, elle est concernée par la leishmaniose cutanée sporadique du nord qui est due à *Leishmania infantum*, transmise par *Phlebotomus perfiliewi* et qui admet comme réservoir à ce jour le chien domestique (Belazzoug et al, 1985).

Sur le plan clinique, cette leishmaniose se traduit principalement par des lésions uniques et siégeant essentiellement au niveau de la face dans 75 à 90 % des cas, leur taille est souvent décrite comme petite, de 10 à 20 mm (Izri & Belazzoug, 2007) .

Dans la majorité des cas, il s'agit de la forme papulo nodulaire avec un nodule rouge, régulier, lisse, bien limité de taille variable, recouvert ou non de squames et ne s'ulcèrent qu'exceptionnellement (Mokni, 2019).

Par ailleurs des cas de LC ont été diagnostiqués dans notre service, chez des patients, originaires de la Kabylie et ne présentaient aucune notion de séjour en dehors de la région, présentant des lésions de forme clinique inhabituelle, il s'agit de lésions multiples d'aspect ulcéro croûteux, évoquant une leishmaniose zoonotique du Sud, ainsi que des lésions d'aspect polymorphe et très varié.

Ceci nous a poussé à mener une enquête épidémiologique afin de déterminer les espèces de *Leishmania* qui circulent dans la région ainsi que la biologie de la faune phlébotomienne existante dans notre région.

Pour cela, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

Objectif principal

Identifier les différentes espèces de *Leishmania* en cause, par les techniques de biologie moléculaire sachant qu'au niveau du laboratoire de Parasitologie –Mycologie médicales du CHU de Tizi-Ouzou, le diagnostic de la leishmaniose cutanée repose sur la mise en évidence du parasite dans les sérosités cutanées par examen direct après coloration au MGG ou bien après mise en culture sur milieu NNN ou blanc d'œufs ce qui ne permet pas une identification précise de l'espèce.

Objectifs secondaires

- Etudier le profil épidémiologique des leishmanioses cutanées diagnostiquées au laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou ;
- Etudier les caractéristiques cliniques des lésions ;
- Faire des enquêtes entomologiques dans l'entourage des malades présentant des Leishmanioses cutanées

1 Généralités

1.1 Définition

Les leishmanioses sont des anthroponoses dues à un protozoaire flagellé du genre *Leishmania* transmis par la piqure infectante d'une femelle d'un petit moucheron du genre phlébotomus (Dedet, 2010).

La leishmaniose cutanée est la forme la plus fréquente, provoquant habituellement des ulcérations au niveau de la peau parfois accompagnés de lésions satellites et/ ou une lymphangite nodulaire (Bailey & Lockwood, 2007 ; OMS, 2023).

1.2 Historique

La leishmaniose sous sa forme cutanée est une maladie dermatologique connue depuis très longtemps, aussi bien dans l'Ancien Monde que dans le Nouveau Monde, en effet, Au Xème siècle, Al Boukhari décrivit cette maladie cutanée, tandis qu'Avicenne l'attribuait à une piqure de moustique (Jarry, 1999).

Cette affection cutanée a été décrite en Algérie pour la première fois par Hamel en 1860.

En 1882, Mc Naught a donné la première description clinique moderne, et en 1885, Cunningham évoqua un parasite en cause dans un prélèvement du Bouton d'Orient sans préciser sa taxonomie (Jarry, 1999).

En 1898, Borowski définit la nature du parasite responsable de la leishmaniose cutanée comme un protozoaire.

En 1903, Wright étudia ce même parasite chez un enfant résidant à Boston et qui développa une lésion cutanée.

La première culture du parasite fut réalisée en 1908 par Nicolle et Sicre. Ils ont comparé les organismes de la peau à ceux de la rate découverte en 1903 et ont noté la similitude morphologique entre le parasite de Leishman-Donovan et de celui de Wright.

La même année, Nicolle et Comte trouvèrent chez le chien, le cheval et le chat les mêmes parasites. Pour cela, ils font de cette affection une maladie commune à l'homme et aux autres animaux (Sergent et al, 1910).

En 1910, pour la première fois, *Leishmania braziliensis* a été cultivé sur le milieu NNN par Pedrosa et Da Silva (Ripert et al, 1996).

En 1921, Le rôle du phlébotome dans la transmission des leishmanioses forestières américaines est décrit par Baupere et Arago (Ripert et al, 1996).

A la même année, en Algérie, les frères Sergent, chercheurs français travaillant à l'Institut Pasteur d'Alger, et leurs collaborateurs établissent le rôle des phlébotomes comme vecteurs en réussissant la transmission du « Clou de Biskra » en utilisant des broyats de femelles phlébotomes sur des scarifications cutanées (Sergent et al, 1926 ; Killick-Kendrick, 2013).

En 1923, de nombreux cas de leishmaniose cutanée ont été diagnostiqués par les frères Sergent à Mila, dans le Nord de l'Algérie. Ils ont remarqué la petite taille du parasite, de ce fait, ils attribuèrent le nom de « Clou de Mila », afin de la distinguer de celle du Sud, qui se distingue par la grande taille des parasites (Sergent et al, 1923).

De 1925 à 1926, Adler et Theodor ainsi que Christophers étudient le cycle du parasite et sa Répartition géographique.

A partir de 1970, l'étude iso enzymatique des leishmanies a débuté et a permis l'identification des différentes souches, et est devenue courante après la publication de l'O.M.S. en 1982 sur le sujet (OMS, 1982).

En 1985, le variant enzymatique de *L. infantum* responsable de la leishmaniose cutanée du nord de l'Algérie est identifié par Bellazoug, il s'agit du Zymodème MON 24 (Belazzoug et al, 1985).

En 1990, une nouvelle classification des *Leishmania* est proposée par Rioux et ses collaborateurs, elle est basée sur le profil iso-enzymatique des souches des différents complexes. (Rioux et al, 1990).

Depuis cette même année que le génome de *Leishmania* est séquencé et annoté, et les *Leishmanies* sont identifiées par des techniques moléculaires (Uliana et al, 1991).

2 Etude épidémiologique

2.1 Etude de l'Agent pathogène

2.1.1 Taxonomie

Les leishmanies sont des protozoaires flagellés appartenant à l'ordre des Kinétoplastidés, caractérisés par la présence d'un kinétoplaste. Elles font partie de la famille des Trypanosomatidés et du genre *Leishmania*. Les différentes espèces de *Leishmania* présentent des similitudes morphologiques qui rendent difficile leur identification et donc leur classification (Dedet et al, 2001).

Des critères cliniques, biologiques, biochimiques, immunologiques et moléculaires sont également pris en considération, Certains sont extrinsèques (clinique, répartition géographique,

cycle épidémiologique) tandis que d'autres sont intrinsèques (taille, structures moléculaires, composition biochimique...).

Plusieurs classifications ont été élaborées et complétées à partir de ces éléments : la classification monothéique proposée entre 1916 et 1987, la classification phénétique de type adansonien et la taxonomie cladistique phylogénétique qui a émergé à partir des années 1980 (Pratlong et al, 1999).

Selon le cycle intra vectoriel, la classification infra générique (Lainson et al, 1987) divise le genre *Leishmania* en sous-genre *Leishmania* qui présente un développement suprapylorique (appartient à l'ancien et au nouveau monde) et en sous-genre *Viannia* qui présente un développement péripylorique (appartient au nouveau monde).

La classification phylogénétique basée sur les caractéristiques enzymatiques confirme également cette classification (Rioux et al, 1993). D'après Rioux & Lanotte (1993), la classification cladistique permet d'identifier des complexes phylogénétiques spécifiques dans les deux sous-genres. Ils sont mentionnés dans le tableau de l'annexe 1.

Par la suite, Les espèces sont identifiées par l'étude des iso enzymes qui demeure la méthode de référence, cette technique peut différencier des souches à l'intérieur d'une même espèce par l'électrophorèse des isoenzymes, ce qui donne des profils différents appelés zymodèmes.

Également, les espèces du genre *Leishmania* sont identifiées par biologie moléculaire dont la technique la plus couramment utilisée est la PCR-RFLP, utilisant une enzyme de restriction.

Plus récemment l'identification est faite par spectrométrie de masse (Cassagne et al, 2014).

En Algérie, il existe trois espèces : *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica* (syn : *killicki*). La première responsable à la fois de la LV et de la LCN et les deux dernières respectivement de la LCZ et de la leishmaniose cutanée chronique (Harrat et al, 2009 ; Izri et al, 2014 ; Bachi et al, 2019).

Au niveau mondial, Les différentes espèces de *leishmania* appartenant à l'ancien monde et au nouveau monde sont présentées dans l'Annexe 2

2.1.2 Caractères morphologiques

Les leishmanies sont des parasites dimorphiques, qui se présentent sous deux formes, une forme amastigote chez l'hôte vertébré et une forme promastigote évoluant chez le vecteur et dans les milieux de culture (Dedet, 2009).

2.1.2.1 La forme amastigote (Figure 1)

Elle se présente sous forme ovale ou arrondi de 2 à 6 μm de diamètre, possède un noyau central, un kinétoplaste juxta-nucléaire et une petite ébauche de flagelle rudimentaire. A ce stade le parasite est Intracellulaire et a une affinité pour les cellules du Système des Phagocytes Mononucléés des Mammifères (SPM), (Buffet, 2008).

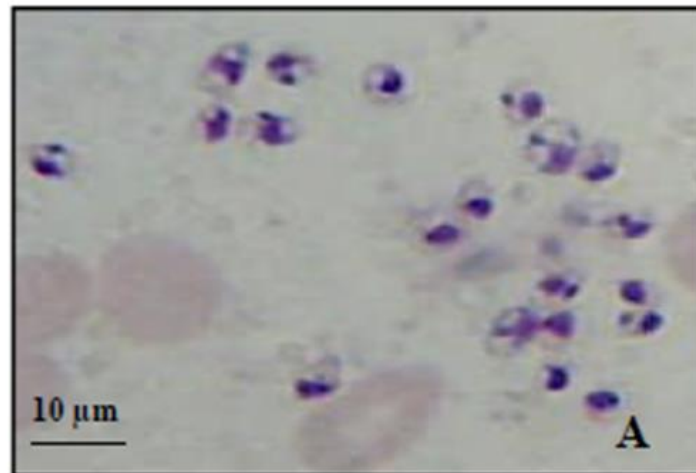


Figure 1: Forme amastigote de *Leishmania* sp. G $\times 100$ (Hadj Slimane, 2012)

2.1.2.2 La forme Promastigote (Figure 2)

Se présente comme une forme allongée, très mobile, de 10 à 25 μm de longueur, avec un noyau central, avec un long flagelle mobile qui s'étend hors de la poche flagellaire et fournit une force propulsive probablement responsable de faciliter le passage à travers le tractus digestif du phlébotome (Cuvillier et al, 2003 ; Sunter, & Gull, 2017). C'est une forme qui se multiplie par division binaire (Gay et al 2015).

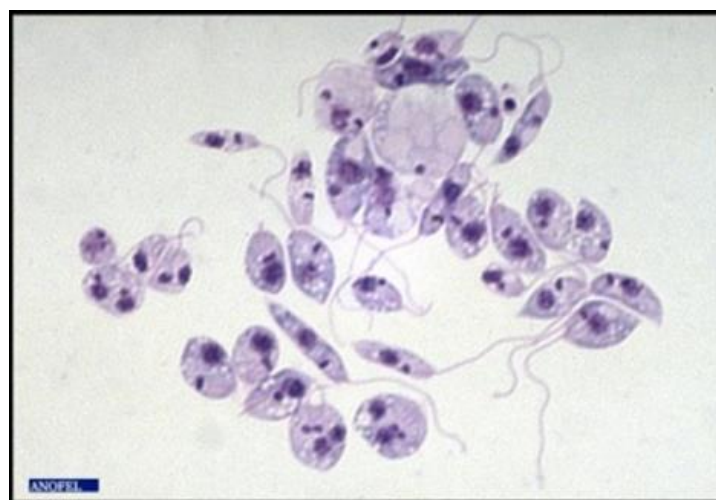


Figure 2: Forme Promastigote de *Leishmania* sp. G $\times 100$ (Anofel)

2.1.3 Le génome

Leishmania comme tous les Kinétoplastidés possède deux génomes, l'un nucléaire et l'autre kinétoplastique.

2.1.3.1 L'ADN nucléaire

Il mesure environ 35 Mb de taille. Il est de forme haploïde et est constitué de 36 chromosomes (Wincker et al 1996).

Sa particularité réside dans sa densité élevée de gènes, avec une proportion de 1 gène pour 3,5 kb. Il est dépourvu d'introns et les gènes s'organisent en grandes unités polycistroniques. Sa proportion de G/C est de 60 % (Alvarez et al 1994) et il y a peu de séquences répétées (Ouellette et al 2003). Grâce aux études de séquençage, le génome des *Leishmania* est de mieux en mieux connu.

2.1.3.2 L'ADN kinétoplastique

Il est constitué de deux catégories d'ADN circulaire : les maxi-cercles et les mini-cercles qui sont entrelacés dans un réseau compact (Simpson et al, 1987). Les maxi-cercles, qui sont similaires à l'ADN mitochondrial des eucaryotes supérieurs, sont présents en nombre de 10 à 30 exemplaires, avec une taille de 20 à 40 kb, codent pour les protéines de la chaîne de transport des électrons, l'ARN ribosomal et l'ARN guide qui intervient dans un processus de modification post transcriptionnelle original de l'ARN messager appelé « ARNediting » (Ravel et al, 1998).

Le nombre de mini-cercles varie de 1000 à 10 000 et leur taille est inférieure à 1 kb. Ils codent pour l'ARN guide qui intervient dans le processus de modification de l'ARN transcrit des gènes des maxi-cercles par insertion ou délétion d'uridine (Ravel et al, 1998). Contrairement aux maxi-cercles, ces mini-cercles varient d'une espèce à l'autre et même à l'intérieur d'une même espèce (Ravel et al, 1991).

2.2 Etude du vecteur

2.2.1 Généralités sur les phlébotomes

Les phlébotomes représentent un maillon important dans la transmission des leishmanioses. Ils sont connus aussi sous le nom de mouche des sables. Ces insectes sont largement répandus à travers le monde, du fait de leur adaptation à différents climats (Dolmatova et al, 1971).

Les phlébotomes ont fait l'objet de très importants travaux menés à l'Institut Pasteur d'Algérie, sous la direction de Parrot et des frères Sergent (Dedet et al, 1984).

2.2.2 Taxonomie des phlébotomes

Les phlébotomes sont des Eucaryotes Métazoaires, appartenant à l'embranchement des Arthropodes, classe des insectes, ordre des diptères, sous ordre des nématocère, famille des Psychodidae et de la sous famille des Phlebotominae (Mazelet, 2004).

Ils regroupent environ 800 espèces réparties dans les régions tropicales et tempérées. La transmission des leishmanioses est due à deux genres : *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde et *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde (Izri et al, 2006).

2.2.3 Morphologie (Figure 3)

Le phlébotome est un moucheron, sa taille est de 1,5 à 3 mm. Sa tête forme un angle de 45° avec l'axe de son corps, ce qui lui confère une apparence trapue. Il est velu, de couleur jaune pâle. Il a des pattes longues, les ailes sont allongées en forme de V au repos (Dedet et al, 1984 ; Izri et al, 2006). La femelle pond des œufs fusiformes de 0,35 à 0,40 mm de long, de couleur blanchâtre à jaunâtre, qui deviennent brunâtres quelques heures après la ponte.



Figure 3: Phlébotome adulte. (P. Marty)

Les larves des phlébotomes (Figure 4), sont vermiformes, de 0,5 à 4 mm de long et possèdent un corps composé de segments, dont le dernier porte deux paires de soies caudales lourdes. Elles sont sédentaires, saprophages, phytophage (Pratlong & Lanotte, 1999).



Figure 4: Larve de phlébotome (Anofel)

2.2.4 Bio-écologie

Le phlébotome se nourrit de sucs et de sève de plantes. Seule la femelle est hématophage et donc impliquée dans la transmission des leishmanioses. Ses larves se nourrissent de déchets végétaux. Le phlébotome vit dans des gîtes ombrés et calmes la journée tels que les creux d'arbres, murs fissuré, les étables etc., et il est actif dès la tombée du jour. C'est un bon voilier, son vol est saccadé et son rayon maximal de déplacement est d'environ 1 kilomètre. Ses gîtes sont alors à proximité des hôtes vertébrés. L'accouplement a lieu dans les 48 heures suivant l'émergence des imagos. Cet accouplement est précédé ou suivi d'un repas sanguin par la femelle qui prélève le sang en dilacérant avec sa trompe les tissus superficiels de ses hôtes (homme et animaux), provoquant un petit hématome qu'elle aspire (Izri et al, 2006), Les préférences trophiques sont différentes selon les espèces, certaines sont plus anthropophiles que d'autres.

La femelle prend une brève période de repos sur un mur ou un support proche puis rejoint son gîte de repos ou elle digère son repas sanguin. Celui-ci dure 3 à 10 jours et permet la maturation des oeufs (Izri et al, 2006).

La ponte a lieu au contact d'une surface humide qui stimule l'oviposition. Les gîtes de ponte peuvent être les même que ceux du repos. Après l'oviposition, la femelle part à la recherche d'un nouvel hôte pour entamer un autre cycle gonotrophique (Dolmatova et al, 1971).

Les œufs éclosent et donnent naissance à des larves terricoles qui subissent 4 mues avant de donner une nymphe d'où émerge le phlébotome adulte après 20 à 90 jours en fonction des

conditions climatiques (Izri et al, 2006). En zone tropicale les phlébotomes pullulent toute l'année tandis qu'en régions tempérées, ils abondent durant la saison estivale et hibernent à l'état larvaire durant la saison froide (Dolmatova et al, 1971).

Le cycle de vie d'un phlébotome est représenté dans la figure 5.

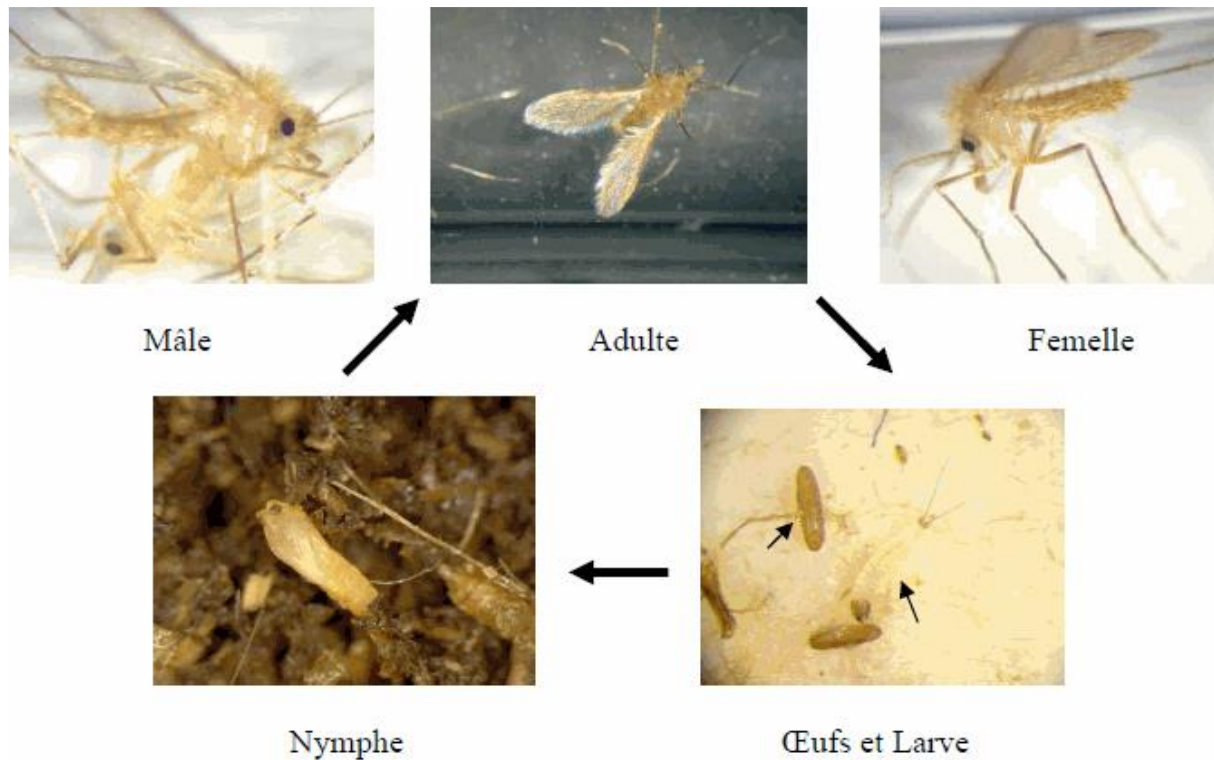


Figure 5: Cycle de vie d'un phlébotome (Boussa, 2008)

2.2.5 Importance médicale

Les phlébotomes (Psychodidae) ont une grande importance médicale, en tant que vecteurs de plusieurs maladies affectant l'homme et l'animal. Leur rôle pathogène peut être direct ou indirect (Adler & Theodor, 1957).

2.2.5.1 Rôle pathogène direct

Outre son rôle médical, la piqûre des Phlébotomes peut provoquer une éruption prurigineuse assez sévère chez certaines personnes (Abonnenc, 1972). Cette réaction cutanée est connue en Palestine sous le nom de « Harara » (Adler & Theodor, 1957).

La piqûre des phlébotomes est assez douloureuse, en effet, ils effectuent une phlébotomie qui entraîne souvent une rupture des nerfs sensitifs. Elle peut aussi constituer une véritable nuisance pour les populations locales lors des périodes de pullulation (Abonnenc, 1972).

2.2.5.2 Rôle pathogène indirect

En dehors de leurs rôles dans la transmission des leishmanioses, les phlébotomes peuvent aussi transmettre d'autres maladies à l'homme, telles que :

- La bartonellose

C'est une maladie infectieuse qui se manifeste initialement par de la fièvre et une anémie hémolytique, puis par des troubles cutanés tels que la formation de nodules et de verrues (Dolmatova et al, 1971), Cette affection considérée comme maladie négligée est transmise par les phlébotomes : *Lutzomyia verrucarum*, *Lutzomyia peruensis* et *Lutzomyia maranonensis* (Ulloa et al,2018).

- Les arboviroses

Sont des maladies principalement tropicales provoquées par un groupe hétérogène de virus (130 arbovirus pathogènes connus, provenant d'une douzaine de familles différentes) présentant une épidémiologie similaire. Selon Chippaux (2003), les virus transmis par morsure ou piqûre d'un arthropode (tiques, moustiques, phlébotomes, culicoïdes), peuvent entraîner une virémie précoce et temporaire chez les vertébrés infectés (Chippaux, 2003).

Il existe trois genres de virus appartenant à des familles différentes : Phlebovirus, Orbivirus et Vesiculovirus. Dans la région méditerranéenne, seuls les phlébovirus sont impliqués en pathologie humaine (Izri et al, 2006).

2.2.5.3 Interaction parasite –vecteur

L'association parasite – vecteur semble spécifique. Par conséquent, afin que l'espèce ou la souche de *Leishmania* puisse se développer dans une espèce de phlébotome spécifique, elle doit être capable de surmonter certains obstacles tels que les enzymes digestives, la membrane péritrophique et. L'excrétion du contenu de l'intestin médian (Sacks, 2001 ; Kamhawi, 2006). Les phosphoglycane sont des protéines produites par le parasite qui constituent une barrière physique contre les enzymes digestives. Le parasite doit produire des enzymes lytiques, telles que la chitinase, afin d'échapper à la membrane péritrophique, qui renferme de la chitine. Afin d'éviter d'être emporté dans le reste du repas sanguin, le parasite se fixe aux cellules épithéliales intestinales grâce au LPG. La composition de ce dernier joue un rôle déterminant dans la compatibilité du parasite au vecteur (Kamhawi et al, 2004 ; Bates, 2007).

2.2.6 Espèces vectrices

En Algérie, vingt-deux espèces de phlébotomes (Diptère Psychodidae) ont été signalées, 12 appartenant au genre *Phlebotomus* et 10 au genre *Sergentomyia* (Berdjane-Brouk et al, 2011). Deux autres recherches ont révélé la présence de deux autres espèces, à savoir *Phlebotomus riouxi* identifiée par Depaquit en 1998 (Depaquit et al, 1998 ; Bounamous et al, 2008), et *Phlebotomus mascittii* identifiée en 2009 par Berdjane-Brouk et al en Kabylie (Berdjane-Brouk et al, 2011).

Au niveau maghrébin, un total de 32 espèces des genres *Phlebotomus* et *Sergentomyia* ont été répertoriées, en effet, 15 en Libye, 18 en Tunisie, 23 au Maroc, et 9 en Mauritanie (Benallal et al, 2022).

Les différentes espèces de phlébotomes vectrices des leishmanioses en Algérie sont représentées dans le tableau I, leurs répartitions géographiques en fonction des étages bioclimatiques sont mentionnées dans le tableau de l'Annexe 3.

Au niveau mondial, Les différentes espèces de phlébotomes vectrices, leurs distributions géographiques, les différentes espèces de *Leishmania* transmises ainsi que les principales formes humaines engendrées sont illustrées dans tableau de l'Annexe 4.

Tableau I: Liste des espèces de phlébotomes représentées en Algérie (Cherif, 2014).

Genre <i>Phlebotomus</i> Rondani 1843
-Sous-genre <i>Phlebotomus</i> Rondani 1843 - <i>Phlebotomus papatasi</i> Scopoli, 1786 - <i>Phlebotomus bergeroti</i> Parrot, 1934 - Sous-genre <i>Paraphlebotomus</i> Theodor, 1948 - <i>Phlebotomus sergenti</i> Parrot, 1917 - <i>Phlebotomus alexandri</i> Sinton, 1928 - <i>Phlebotomus riouxi</i> (Depaquit, Killick-Kendrick et Léger, 1998) - <i>Phlebotomus chabaudi</i> Croset, Abonnenc et Rioux, 1970 - <i>Phlebotomus kazeruni</i> Theodor et Mesghali, 1964 - Sous-genre <i>Larroussius</i> Nitzulescu, 1931 - <i>Phlebotomus perniciosus</i> Newstead 1911 - <i>Phlebotomus ariasi</i> Tonnoir, 1921 - <i>Phlebotomus langeroni</i> Nitzulescu, 1950 - <i>Phlebotomus longicuspis</i> Nitzulescu, 1930 - <i>Phlebotomus perfiliewi</i> Parrot, 1930 - <i>Phlebotomus chadlii</i> Rioux, Juminer et Gibily, 1966 -Sous-genre <i>Transphlebotomus</i> - <i>Phlebotomus (Transphlebotomus) mascittii</i> , Grassi, 1908
Genre <i>Sergentomyia</i>
- Sous-genre <i>Sergentomyia</i> Franca, 1920 - <i>Sergentomyia antennata</i> Newstead, 1912 - <i>Sergentomyia fallax</i> Parrot, 1921 - <i>Sergentomyia minuta parroti</i> Adler et Theodor, 1927 - <i>Sergentomyia schwetzi</i> Adler, Theodor et Parrot, 1929 - Sous-genre <i>Parrotomyia</i> - <i>Sergentomyia africana</i> Newstead, 1921 - <i>Sergentomyia eremetis</i> Parrot et Jolinière, 1945 - <i>Sergentomyia lewisi</i> Parrot, 1948 - Sous-genre <i>Grassomyia</i> - <i>Sergentomyia dreyfussi</i> Parrot, 1933 -Sous genre <i>Sintonius</i> - <i>Sergentomyia clydei</i> Sinton, 1928 - <i>Sergentomyia christophersi</i> Sinton, 1927

2.3 Etude du réservoir

Les réservoirs des leishmanioses sont très variés, ce sont des mammifères sauvages ou domestiques appartenant principalement à quatre groupes zoologiques : les rongeurs, les canidés, les édentés et les hyracoïdes. 70 espèces animales ont été identifiées comme des réservoirs naturels des parasites du genre *Leishmania* (OMS, 2010). Ils sont différents en fonction des régions et des espèces de *Leishmania*.

En Algérie, *Meriones shawi* et *Psammomys obesus* sont les réservoirs de *Leishmania major* responsable de la LCZ (Belazzoug, 1983 ; Belazzoug, 1986 ; Aoun & Bouratbine, 2014).

Il est à noter que des rongeurs sauvages tels que *Ctenodactylus gundi* ont été considérés comme réservoirs suspects de *Leishmania killicki*, agent de la leishmaniose chronique récemment décrite à Ghardaïa (Harrat et al, 2009).

En revanche, Le chien est considéré comme le réservoir de la leishmaniose cutanée du Nord, En effet, *L. infantum* Mon 24, le zymodème le plus incriminé dans cette forme de leishmaniose (Belazzoug et al, 1985) mais aussi dans la LV est isolé d'un chien vivant en zone d'endémie de LCN (Benikhlef et al, 2004).

Le chacal (*Canis aureus*) a été trouvé naturellement infesté en Kabylie par *Leishmania infantum* MON1, et pourrait probablement jouer un rôle dans le cycle du parasite (Bessad et al, 2012). Par ailleurs, il a été aussi rapporté en Algérie que le hérisson pouvait être naturellement infecté par *L. major* (Thomas Perez et al, 2014).



Figure 6: Chien atteint de Leishmaniose (Bourdoiseau)

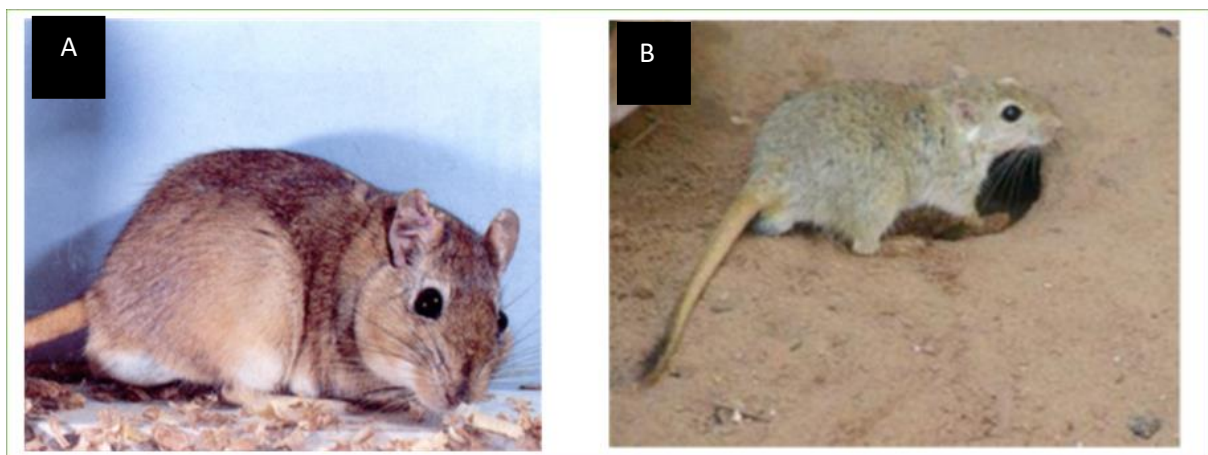


Figure 7: A -*Psammomys obesus*, (Rioux) - B: *Meriones shawi* (Ben Tayeb, 2019)

2.4 Cycle évolutif

Il se déroule entre l'hôte vertébré (homme, chien, rongeur...) et le vecteur le phlébotome (Figure 8).

2.4.1 Chez le vecteur

Le phlébotome femelle s'infeste en piquant un homme ou un animal réservoir atteint de la leishmaniose pour prendre son repas sanguin. Ce dernier entraîne de nombreux changements chez l'insecte (Gemetchu, 1974 ; Lehane, 1997).

Le sang absorbé contient des monocytes sanguins infectés par les formes amastigotes de *Leishmania*. Celui-ci coagule très rapidement dans l'intestin médian. Après, 24 heures, il s'entoure d'une membrane péritrophique produite par les cellules épithéliales du tube digestif de l'insecte. Les formes amastigotes s'y transforment en formes promastigotes. Elles se multiplient d'abord sous une forme trapue dite procyclique puis sous une autre forme fuselée nommée nectomonade. Après 3 jours, les nectomonades s'échappent de la membrane péritrophique et adhèrent aux microvillosités intestinales par leurs flagelles, puis au bout de 4 à 5 jours, ceux-ci migrent vers l'intestin médian thoracique. Certains se transforment en formes haptomonades qui donnent naissance aux paramastigotes dont le rôle dans le cycle est inconnu, d'autres se transforment en formes métacycliques infectieuses douées d'une grande motilité. Ces dernières s'accumulent dans les parties antérieures du tube digestif (œsophage, pharynx et même cibarium et proboscis) entre 7 à 10 jours (Antoine et al, 1998). Après une semaine environ, le phlébotome devient infectant.

2.4.2 Chez l'hôte vertébré

Lors d'un nouveau repas sur l'homme, le phlébotome régurgite et injecte les formes promastigotes métacycliques infectieuses, suite aux efforts de succion, dans la plaie de piqûre, L'inoculation intradermique des promastigotes métacycliques induit, au site même de la piqûre, une lésion qui passe généralement inaperçue chez l'homme, dont le devenir dépend du tropisme cutané, muqueux ou viscéral, des différentes espèces du parasite (Dedet, 2001). Après leurs inoculations, les promastigotes sont phagocytés par des cellules innées, principalement les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques, où ils se transforment en amastigotes (Saidi et al, 2023). Sous cette nouvelle forme, le parasite se multiplie dans les phagosomes des cellules infectées jusqu'à l'éclatement de ces dernières. Ils peuvent se disséminer par voie sanguine et lymphatique et atteindre différents tissus (Forestier et al, 2011 ; Sunter & Gull, 2017).

La période d'incubation de la leishmaniose varie en fonction de la forme clinique de la maladie, elle est généralement de 2 semaines (ou moins) à 2 mois pour la LC, de 3 à 9 mois pour la LV et de plus de 2 ans pour la LCM(Abadías-Granado et al,2021).

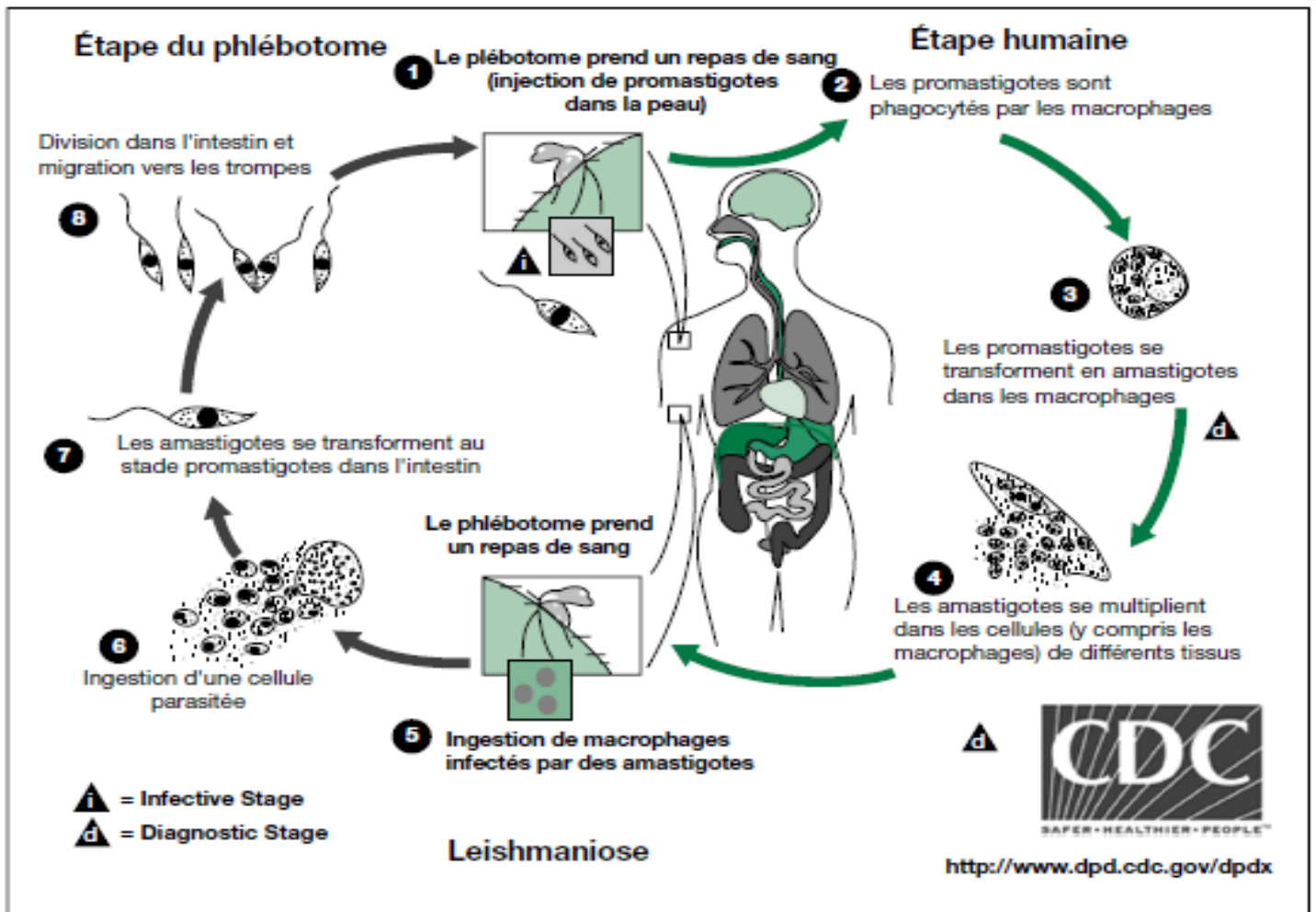


Figure 8: Cycle biologique de *Leishmania* (d'après CDC)

2.4.3 Transmission

La transmission de la leishmaniose se fait essentiellement par piqûre infectante de la femelle du phlébotome. L'homme est piqué sur les parties découvertes du corps (visage, mains, pieds) tandis que l'animal est piqué sur les parties moins poilues telles que les oreilles et le museau. La peau est dilacérée à l'aide des pièces buccales du vecteur provoquant un saignement et le sang est aspiré par son proboscis. Les formes promastigotes métacycliques infectieuses sont régurgitées dans la plaie. Une autre hypothèse indique que ces formes se trouvent dans le proboscis et sont introduites au moment de la piqûre (Bates, 2007).

La salive injectée lors du repas sanguin semble avoir un impact significatif sur l'infectivité des leishmanies. Outre ses propriétés anesthésiantes et anticoagulantes, elle agit comme immunomodulatrice favorisant la prolifération du parasite.

D'autres modes de transmission sont décrits mais restent exceptionnels tels que le contact direct avec les sécrétions nasales et oculaires du chien ou avec les lésions de rongeurs (Carré et al, 2010).

2.5 Relation hôte vertébré - parasite

Chez l'hôte vertébré, la première réaction de l'hôte vis-à-vis des promastigotes métacycliques infectieuses est l'activation du complément par fixation du C3 sur les molécules de la membrane plasmiques dont les plus importantes sont le LPG et la gp63 pour former le complexe lytique C5b-9. Certaines espèces de *Leishmania* sont capables de déjouer cette réaction en désactivant les composés du complément par l'action de la gp63 et des protéines-kinase extra membranaires, par largage de ceux qui se sont fixés ou par blocage de l'insertion du complexe d'attaque membranaire du fait de la grande taille de LPG au stade métacyclique (Antoine et al, 1998).

Les leishmanies qui auraient échappé à la lyse du complément interagissent avec les macrophages résidants puis avec ceux du sang circulant, recrutés au niveau du foyer infectieux. La reconnaissance repose sur des molécules de liaison présentes sur les macrophages : récepteurs de type lectine, récepteurs de la fibronectine, de l'intégrine, du CR1 et du CR3, et des ligands présents sur le parasite : le LPG est la molécule-clé de la virulence des *Leishmania*, gp 63, fibronectine, composants C3b et C3bi du complément. À l'intérieur du macrophage, les amastigotes sont localisés dans une vacuole parasitophore de pH très acide, dans laquelle ils survivent à la digestion par les enzymes lysosomales, grâce peut-être à l'expression à leur surface de glycosphingolipides. Le parasitisme entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogénés, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des *Leishmania* à la digestion cellulaire (Dedet et al, 2001).

2.6 Répartition géographique

2.6.1 Dans le monde

Aujourd'hui, plus d'un milliard de personnes vivent dans des zones endémiques de leishmanioses et sont exposées au risque d'infection. Selon l'OMS, On estime qu'entre 700 000 et 1 million de nouveaux cas surviennent chaque année (Ruiz-Postigo et al, 2023) Environ 95 % des cas de leishmaniose cutanée surviennent en Amérique du Sud, dans le bassin méditerranéen, au Moyen-Orient ou en Asie centrale (Abadías-Granado et al, 2021).

Dans l'Ancien Monde (Asie Centrale, Afrique du Nord, de l'Ouest et de l'Est, Proche et Moyen Orient) sévit la leishmaniose cutanée zoonotique, la leishmaniose cutanée

anthroponotique et la leishmaniose cutanée sporadique (Desjeux, 1999 ; OMS, 2000 ; Murray et al, 2005).

Dans le Nouveau Monde, hormis la LC, sévit également la leishmaniose cutanéomuqueuse, cependant, plus de 90 % des cas se concentrent au Brésil, dans l'État plurinational de Bolivie et au Pérou (Burza et al,2019 ; OMS, 2023).

Les LC sont principalement dues à des espèces de large distribution, en effet, les espèces Sud-américaines sont représentées par *Leishmania amazonensis* et *Leishmania guyanensis* quant à celles limitées à l'Amérique Centrale sont : *Leishmania mexicana* et *Leishmania panamensis* (Desjeux, 1999 ; OMS, 2000 ; Murray et al, 2005).

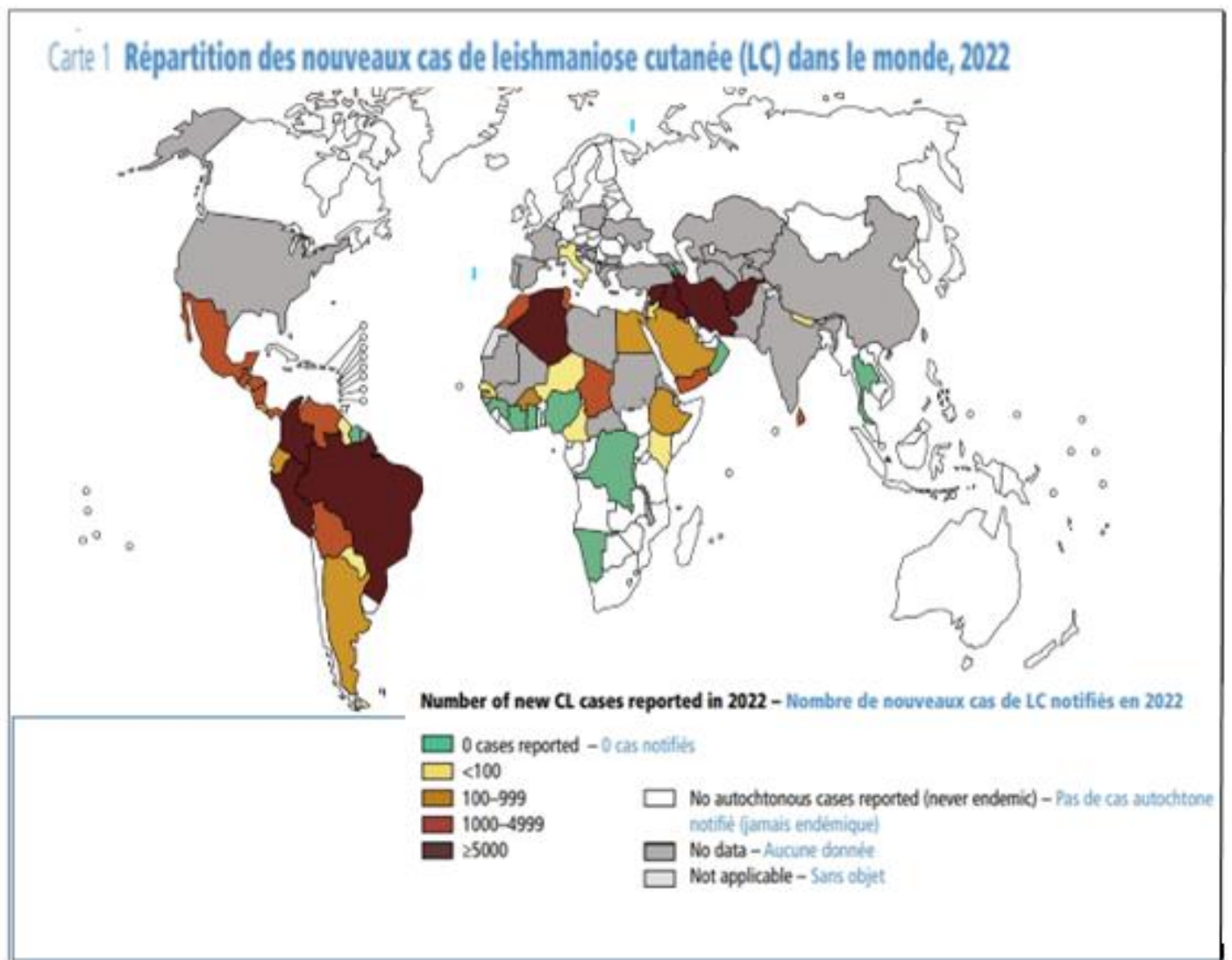


Figure 9: Répartition géographique des LC dans le monde (Ruiz-Postigo et al, 2023)

2.6.2 En Algérie

La leishmaniose cutanée est signalée en Algérie depuis le début du 20ème siècle. Son incidence était relativement faible et sa distribution était principalement limitée à certaines

régions. Une augmentation notable de l'incidence de la LCZ associée à une extension géographique a été observée depuis les années 1980 (Aoun & Bouratbine, 2014).

Actuellement, notre pays est considéré par l'OMS comme l'un des pays les plus touchés dans le monde (Alvar et al, 2012). Il est concerné par des formes cliniques de LC sévissant à l'état endémique (Izri et al, 2021 ; Benikhlef et al, 2021).

Au nord, sévit à l'état sporadique la LCS provoquée par *L. infantum* transmis par *Phlebotomus perfiliewi* (Izri & Bellazoug, 1993), et admet comme réservoir le chien domestique (Benikhlef et al, 2004). Sa répartition géographique reste jusque-là stable, présente au niveau des aires de distribution de la LV (Bachi et al, 2019).

Au sud, en particulier à Ghardaïa, Harrat et collaborateurs ont mis en évidence une nouvelle forme de LC, Il s'agit de la forme chronique dont l'agent pathogène est *L. Killiki* MON-301 qui appartient au complexe *L. tropica*. Ce dernier vit en sympatrie avec *L. major* (Harrat et al, 2009).

L. tropica (*syn Killiki*) est transmis par le *Phlebotomus sergenti* (Boubidi et al , 2011), le réservoir suspecté est un rongeur nommé *Goundi Massoutiera mzabi*, étant donné qu'un rongeur qui lui est proche a été découvert naturellement infecté par *L. killicki* en Tunisie. (Jaouadi et al, 2011).

Par la suite *L. tropica* (*syn Killiki*) a été identifié dans d'autres localités telles que Annaba, Constantine, Hadjout et tout dernièrement, chez deux patients qui ne présentaient aucune notion de séjour en dehors de leurs lieux de résidences, originaires de Boufarik dans la wilaya de Blida et de Tablat dans la wilaya de Médéa (Izri et al, 2014 ; Bachi et al, 2019 ; Izri et al, 2021)

Au SAHARA et dans les régions steppiques, sévit la forme zoonotique due à *L. major* qui constitue un véritable problème de santé publique avec plus de 20 000 cas par an (Alvar et al, 2012 ; Izri et al, 2021).

Elle sévit à l'état endemo-épidémique sur toute la frange nord saharienne correspondant à l'étage bioclimatique aride et semi-aride. Le vecteur de *L. major* est *Phlebotomus papatasi* (Izri et al, 1992) et les réservoirs sont des rongeurs sauvages des régions désertiques et steppiques : *Psammomys obesus* et *Meriones shawi* (Belazzoug, 1983 ; Belazzoug, 1986).

Un nouveau foyer de LC cutanée à *L. major* a récemment été identifié dans la localité d'El M'hir, selon Boudrissa et collaborateurs, toutes les souches provenant de rongeurs *Psammomys obesus* et de patients qui n'ont jamais quitté la région sont identifiées comme étant *L. major* MON-25. En effet, suite à ces travaux, l'extension de *L. major* des zones arides vers les zones semi arides de la vallée de la Soummam est confirmée (Boudrissa et al, 2012).

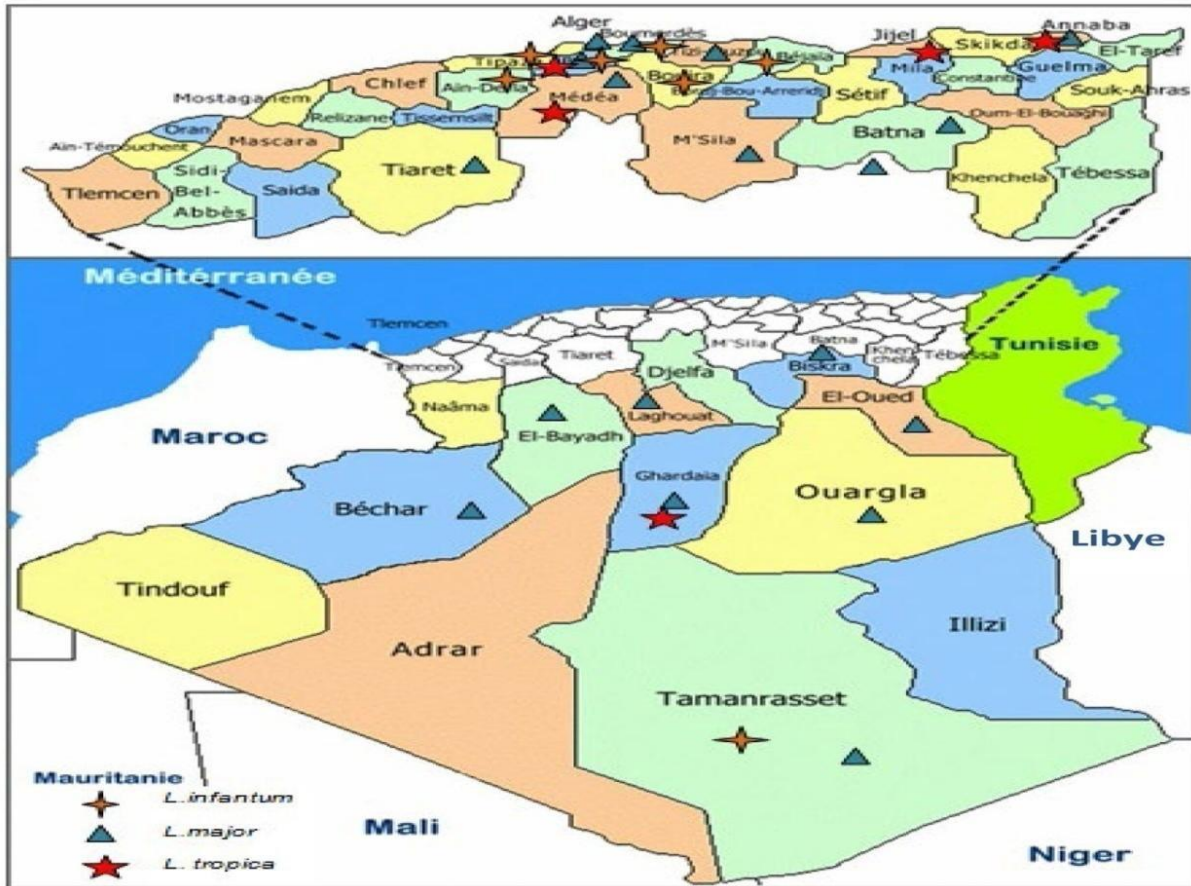


Figure 10: Distribution des cas de la LC due à *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica* (Bachi et al, 2019)

3 Clinique des Leishmanioses cutanées

3.1 Leishmanioses cutanées localisées

3.1.1 Leishmaniose cutanée zoonotique à *Leishmania major*

C'est la forme la plus rencontrée appelée autre fois « bouton d'Orient » ou « clou de Biskra » sous sa forme humide (Dedet, 1999 ; Izri & Belazzoug, 2007).

Cette forme de leishmaniose, dans notre pays est due au zymodème MON-25. Cette espèce est caractéristique de l'Ancien Monde (Mokni et al, 2014). Son principal vecteur est représenté par *Phlebotomus papatasi*, cependant d'autres espèces proches comme *Phlebotomus duboscqi*, *Phlebotomus salehi* et *Phlebotomus caucasicus* ont été aussi rapportés comme espèces vectrices de *L. major* (Mokni, 2019).

Cliniquement, cette leishmaniose cutanée est caractérisée habituellement, par la multiplicité des lésions avec prédominance au niveau des membres. L'aspect évocateur est celui de la lésion nodulo-ulcéro-croûteuse (Aoun et al, 2012 ; Bousslimi et al 2010), à côté de cette

forme classique, un polymorphisme clinique est observé, il s'agit des formes ulcéro-végétantes, verruqueuses, des formes en plaques infiltrées, des nodules sous-cutanés qui peuvent donner un aspect sporotrichoïde qui est une forme de dissémination lymphatique ou lymphangite nodulaire (Mokni, 2019), les formes lupoïdes sont rarement rencontrées (Bachi, 2006).

Cette affection présente un caractère saisonnier net, automno-hivernal, les lésions apparaissent généralement au mois (septembre—janvier). Les surinfections bactériennes sont fréquentes, la cicatrisation est obtenue en moins de 8 mois en laissant souvent des cicatrices inesthétiques (Chaffai et al 1988 ; Bousslimi et al 2010 ; Aoun et al,2012)



Figure 11: Nodule ulcéro crouteux à *L. major* (Aoun et al, 2009)

3.1.2 Leishmaniose cutanée sporadique à *Leishmania infantum*

La Leishmaniose cutanée sporadique à *Leishmania infantum* s'oppose à la LCZ sur le plan clinique et épidémiologique (Bachi, 2006), dans notre pays, elle est connue sous le nom de clou de Mila, elle a été décrite pour la 1^{ère} fois par Sergent en 1923 (Sergent *et al*, 1923).

Cette forme est due à des variants enzymatiques dermatropes de *Leishmania infantum* dont le principal est *L. infantum* MON 24 (Izri & Belazzoug, 2007).

Sur le plan clinique, cette leishmaniose se présente généralement sous forme d'une lésion de petite taille, souvent unique au niveau du visage (Pearson & de Queiroz Sousa,1996), très riche en parasites. Son évolution chronique s'étale entre 6 et 12 mois (Chaffai et al,1988).

Il est à noter que cette forme de leishmaniose n'est pas très polymorphe et il est plus simple de distinguer deux formes : une forme papulonodulaire avec un nodule rouge, régulier, lisse, bien limité de taille variable, recouvert ou non de squames (figure 40.8), plus rarement ulcéro-croûteux avec une croûte de petite taille (Mokni et al, 2014).



Figure 12: LC due à *L. infantum* (Aoun et al, 2012)

3.1.3 Leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica*

Cette espèce est responsable de la forme sèche « anthroponotique », cette appellation s'explique par le fait que la maladie est souvent décrite comme étant anthroponotique (Guessous-Idrissi et al, 1997 ; Rhajaoui, 2011 ; Mokni et al, 2014), en effet, Le cycle de transmission de *L. tropica* fait l'objet de nombreux débats en Amérique du Nord, cependant, il peut y avoir des sources zoonotiques non identifiées (Ashford, 2000)

En Algérie, cette leishmaniose causée par *Leishmania killicki* (syn : *L. tropica*) est limité à certains foyers situés principalement à Constantine, Annaba, Ghardaïa et Tipaza. (Izri et al, 2021)

Sur le plan clinique, les lésions sont principalement représentées par des nodules ulcérocroûteux relativement secs. On observe parfois des formes ulcéreuses et extensives. Elles se caractérisent principalement par leur caractère chronique et par leur tendance à la récurrence (Bouratbine et al, 2005 ; Bousslimi et al, 2010 ; Mokni, 2019).



Figure 13: Leishmaniose cutanée à *L. tropica* (Laboudi, 2017)

3.1.4 Leishmaniose cutanée à *Leishmania aethiopica*

Cette forme est observée principalement en Afrique de l'Est, Les lésions sont les moins inflammatoires et les plus chroniques. Toutefois, dans 80 % des cas, les lésions se résolvent spontanément au bout de 2 à 5 ans. La majorité des cas des leishmanioses cutanées dues à *L. aethiopica* sont des formes localisées nodulaires. Plus rarement, des formes étendues diffuses. La majorité des lésions se développent lentement et L'apparition d'ulcérations est rare ou absente. (Mokni, 2019)

3.2 Leishmanioses cutanées disséminées

Il s'agit de LCL dont le nombre de lésions dépasse dix, ces LC sont souvent confondues avec les leishmanioses cutanées diffuses. Le nombre de lésions peut être très important, cependant, des cas de plusieurs centaines de lésions ont été décrites (Bryceson, 1969 ; Mokni et al, 2014).



Figure 14: Leishmaniose cutanée disséminée (MOKNI, 2019)

3.3 Leishmanioses cutanées diffuses

Cette forme extrêmement rare est causée par *L. aethiopica* ou *L. amazonensis*. Cette forme se manifeste chez une faible proportion de patients infectés par ces espèces (souvent

après une phase de leishmaniose cutanée localisée classique). Il présente une similitude clinique avec la lèpre lépromateuse. Les lésions non ulcérées, nodulaires ou en plaques sont très nombreuses, affectant souvent le visage, la face d'extension des membres et pouvant s'étendre sur tout le corps (figure 15).

Des atteintes osseuses ont été signalées. Il est à noter que pour cette forme, la charge parasitaire est importante. Lors de l'analyse histologique, Les biopsies cutanées présentent des nappes de macrophages qui renferment de nombreuses formes amastigotes (Buffet, 2008).



Figure 15: Leishmaniose cutanée diffuse à *L. amazonensis* (Momeni et al, 1994)

3.4 La leishmaniose cutanéomuqueuse

Il s'agit d'une des formes les plus graves de la leishmaniose, les lésions muqueuses sont généralement secondaires aux lésions cutanées. Le temps de développement des localisations muqueuses varie considérablement, allant de quelques semaines à plusieurs dizaines d'années, mais le plus souvent entre 1 et 5 ans. Les Lésions muqueuses se propagent par voie hématogène ou lymphatique (Dimier-David et al, 1993) (Figure 16).



Figure 16: Leishmaniose cutanéomuqueuse (Anophele, 2014)

3.5 La leishmaniose dermique post kala-azar (LDPKA)

C'est une conséquence courante de la leishmaniose viscérale (Ruiz-Postigo et al, 2023), en Inde, elle survient chez 20 % des patients atteints de leishmaniose viscérale (Mokni, 2019). LA LDPKA survient essentiellement Chez les sujets malnutris, les nourrissons et les patients qui ont reçu un traitement incomplet de la leishmaniose viscérale, Ce syndrome se manifeste par la formation de macules et de papules au niveau de la bouche, Elles se propagent principalement vers le côté droit de la face, et plus rarement vers les faces d'extension des membres et le cuir chevelu (Zijlstra et al, 2003 ; Ramesh et al, 2007 ; Mokni, 2019).



Figure 17: Leishmaniose cutanée post kala-azar (Zijlstra et al, 2003)

3.6 Leishmaniose cutanée et immunodépression

Chez les sujets immunodéprimés (infection par le VIH, corticothérapie, néoplasie, maladie de système), la LC peut manifester des formes cliniques atypiques, telles que des lésions cutanées diffuses ou des ulcérations étendues (Kumari et al, 2018 ; Kassardjian et al, 2021).

La maladie débute généralement par une lésion primaire initiale, puis se propage à d'autres parties du corps en raison d'un déficit sous-jacent de l'immunité cellulaire (Mehta et al, 2009).

Les traitements comme les dérivés d'antimoine, de la miltéfosine et de l'amphotéricine B, utilisés dans la prise en charge de la leishmaniose chez les patients infectés par le VIH présentent généralement de faibles taux de guérison ainsi qu'une toxicité médicamenteuse élevée. De plus, une diminution du taux de lymphocytes CD4+ associée à des rechutes répétées peut entraver la guérison et contribuer à l'émergence d'une résistance aux traitements précédemment administrés. (Nissapatorn et Sawangjaroen, 2011).

Le traitement nécessite souvent des durées prolongées avec recours à plusieurs classes thérapeutiques successives. La réduction de l'immunodépression, si possible, pourrait contribuer au contrôle de l'infection (Turki et al, 2023).

4 Diagnostic

4.1 Diagnostic clinique

Le Diagnostic clinique repose essentiellement sur la notion d'un séjour en zone d'endémie de LC et sur l'évolution chronique d'une ou plusieurs lésions cutanées qui persistent au-delà de 15 jours avec notion de résistance aux antibiotiques (Mokni 2019). La manifestation clinique initiale est une papule rouge carmin légèrement prurigineuse, siégeant sur les zones exposées (Niclot et al, 2014).

Les caractéristiques cliniques de la leishmaniose cutanée ne sont pas uniformes dans toutes les régions, ni même à l'intérieur d'une région donnée, par suite de différences touchant l'espèce parasitaire et peut-être aussi d'un déterminisme génétique de la réponse du patient (Bachi, 2006).

4.2 Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic de certitude des leishmanioses cutanées repose sur la mise en évidence du parasite directement ou de son acide désoxyribonucléique (ADN) (Dedet, 2009 ; Izri & Belazzoug, 2007), il est à noter que

4.2.1 Le prélèvement

Le prélèvement cutané est réalisé en périphérie de la lésion par grattage au vaccinostyle ou à la curette.

L'utilisation de 1% de lidocaïne est utile pour réduire les saignements, optimiser le débridement et améliorer la qualité du prélèvement (Magill, 2005).

Ensuite, il est étalé sur une lame porte objet sous forme d'un frottis, ce dernier est coloré par le May-Grünwald-Giemsa (MGG) ou le Giemsa seul après fixation par le méthanol (Izri & Belazzoug, 2007).

On peut également aspirer le produit d'une ponction ou faire des appositions sur lame d'une tranche de section de biopsie cutanée (Mokni, 2019 ; Mansouri, 2009).

4.2.2 Examen direct

L'examen parasitologique direct est toujours considéré comme le Gold Standard dans le diagnostic de la leishmaniose en raison de sa spécificité, bien qu'il y ait des inquiétudes quant à sa sensibilité (Goto, & Lindoso, 2010 ; De Vries, & Schallig, 2022). Un bon diagnostic est conditionné par un bon prélèvement qui doit être réalisé par un personnel qualifié (De Brito, 2020).

Une fois Les frottis sont confectionnés et colorés, ils seront lus au microscope optique au grossissement $\times 100$, Les parasites apparaissent sous leurs formes amastigotes, isolées ou en amas dans le cytoplasme des macrophages (Izri & Belazzoug, 2007), elles sont rondes ou ovalaires de 2–4 μm de diamètre, avec un noyau, une Membrane plasmique et un kinétoplaste intensément coloré (Goto, & Lindoso, 2010 ; Houzé & Delhaes, 2022).

4.2.3 Mise en culture

La culture des leishmanies présente plusieurs intérêts, elle permet de redresser un examen direct faussement négatif, comme elle permet d'isoler la souche afin de l'identifier et de connaître son profil de résistance aux antileishmaniens (Chouihi et al, 2009).

De nombreux milieux peuvent être utilisés, des milieux bi phasiques : NNN, des milieux solides : sérum de lapin (Belkaïd et al, 1996), blanc d'œuf urine (BOU) (Bachi & Belkaid, 2006)

ou des milieux liquides tel que le Schneider, RPMI, ces derniers seront supplémentés par du sérum de veau fœtal.

Le milieu de référence reste le NNN (Novy, Mc Neal et Nicolle). Il s'agit d'une gélose enrichie de 10 % de sang frais de lapin, coulée dans des tubes à vis. La phase solide est représentée par le mélange solidifié à température ambiante et celle du liquide, où vont se multiplier les leishmanies, correspond aux quelques gouttes d'eau condensées lors du refroidissement du milieu (Limoncu et al, 1997).

L'ensemencement est réalisé en zone stérile de préférence sous hotte à flux laminaire pour éviter les contaminations microbiennes. Des antibiotiques comme la pénicilline à raison de 100UI/ml, de la streptomycine à 100µg/ml peuvent être ajoutés dans le même but. Les milieux sont mis à incuber entre 22 et 26 °C, pendant au moins 4 semaines (Aoun et al,2000). La recherche des formes promastigotes est faite chaque semaine par réalisation d'un état frais, et une culture ne peut être déclarée négative qu'après 4 à 5 semaines (Chouihi et al, 2009).

Il est à noter que les pro-mastigotes de *L. infantum* sont difficiles à maintenir en culture sur les milieux, contrairement à *L. major* et *L. tropica* qui sont facilement cultivables (Chouihi et al, 2009 ; Mokni, 2019).

4.2.4 Examen anatomopathologique

L'histologie cutanée, avec la coloration standard à l'hématoxyline éosine ou après coloration par Giemsa, permet souvent de mettre en évidence les corps de *Leishman* dans les macrophages. Dans les formes d'évolution courte à *L. major* on note un infiltrat massif fait d'histiocytes et de cellules mononucléées. Dans les formes à évolution longue à *L. infantum* et *L. tropica*, il existe volontiers un aspect de granulome tuberculoïde non spécifique (Mokni, 2019).

4.2.5 Diagnostic par biologie moléculaire

Les approches moléculaires, et en particulier la technique de Polymerase Chain Reaction (PCR) ont révolutionné le diagnostic de la leishmaniose cutanée en raison de sa sensibilité et de sa spécificité par rapport aux méthodes diagnostiques traditionnelles (Moreira et al,2018). Elle sert à détecter les acides nucléiques du parasite, par amplification d'une séquence donnée.

Les cibles moléculaires sont variables : microsattellites au niveau de l'ADN du kinétoplaste, d'ARN ribosomiaux (ARNr), ou de séquences répétitives de l'ADN génomique (Jara et al, 2013 ; Satow et al, 2013).

Sa spécificité est proche de 100% (Izri & Belazzoug, 2007), Elle permet également de déterminer avec précision l'espèce de *Leishmania* responsable, Ce qui n'est pas possible par examen direct et pour les souches difficiles à cultiver (Mary et al, 2004).

Outre le diagnostic, la PCR a des applications dans la quantification des parasites et donc également surveiller l'évolution de la maladie, prédire et contrôler le résultat du traitement anti-leishmanien, définissant les spécificités du parasite, des caractéristiques telles que la virulence ou la résistance aux médicaments (Schönian et al, 2011 ; Akoundi et al, 2016 ; Mans et al, 2016).

Mais, Elle reste chère et n'est pas à la portée des laboratoires des pays endémiques (Izri & Belazzoug, 2007).

4.2.6 Inoculation à l'animal

L'inoculation à l'animal n'est pas utilisée pour des fins diagnostiques. Elle n'est réalisée que par de rares laboratoires spécialisés. En effet, cette technique exige une animalerie et une compétence particulière (Izri & Belazzoug, 2007). Aussi le délai nécessaire pour avoir le résultat est de plusieurs semaines à plusieurs mois, avec l'injection de dexaméthasone celui-ci est réduit à 8-12 semaines mais reste long pour le diagnostic. L'animal de choix est le Hamster doré syrien. Cette technique est parfois le seul moyen d'isoler des souches difficilement cultivables (Le Fichoux et al, 1998).

4.3 L'intradermo réaction à la leishmanine (Test de Monténégro)

Le test cutané de Montenegro (TCM) permet d'évaluer la réaction immunitaire cellulaire (réponse d'hypersensibilité de type retardé) et peut être utilisé pour un diagnostic indirect de la leishmaniose cutanée (LCL) en raison de sa facilité d'utilisation et de sa grande valeur prédictive, en effet, il est positif dans plus de 90 % des cas de LCL, avec de bonnes valeurs de sensibilité et de spécificité (Antonio et al, 2014 ; Braz, 2019 ; De Vries & Schallig, 2022). De plus, il peut être utile dans les études épidémiologiques pour surveiller l'exposition et l'immunité vis-à-vis du parasite *Leishmania* (Carstens-Kass et al, 2021)

Ce test cutané est réalisé suite à une injection intradermique dans l'avant-bras d'une suspension de promastigotes de *Leishmania* tués. La comparaison de la taille de l'induration avec un contrôle, représenté par l'injection d'une solution saline phénol dans l'autre avant-bras permet de rechercher l'infection (Akhoundi et al, 2016). Toutefois, il témoigne d'un contact préalable avec le parasite et a donc peu d'intérêt en zone d'endémie (P. Buffet, 2008).

4.4 Typage Iso Enzymatique

Les premiers essais d'identification des souches ont été réalisées par analyse des isoenzymes qui a conduit à l'établissement de la classification phylogénétique (Pratlong et al, 2009).

Cette méthode est basée sur le principe que chaque profil enzymatique est rattaché au complexe d'une espèce donnée de *Leishmania* (Amrani et al, 2011).

Selon Rioux et collaborateurs (1990), Le typage isoenzymatique se réalise en utilisant 15 systèmes enzymatiques : (Malate déshydrogénase[MDH EC 1.1.1.37]; Enzyme malique[ME EC 1.1.1.40]; 6- phosphogluconate déshydrogénase[6 PGD EC 1.1.1.44]; glucose-6- phosphate déshydrogénase[G6PD, EC 1.1.1.49]; Glutamate déshydrogénase [GLUD, EC 1.4.1.3]; NADH diaphorase [DIA, EC 1.6.2.2]; purine nucléoside phosphorylase[NP1, EC 2.4.2.1]; purine nucléoside phosphorylase[NP2, EC 2.4.2]; glutamate oxaloacétatetransaminase [GOT1/GOT2 , EC 2.6.1.1]; Phosphoglucomutase[PGM, EC5.4.2.2]; fumarate hydratase[FH, EC4.2.1.2] ; Mannose phosphate isomérase [MPI, EC5.3.1.8]; glucose phosphate isomérase[GPI ,EC 5.3.1.9] ; Isocitrate déshydrogénase [IDH, EC 1.1.1.42]);

Cette technique est aussi connue sous le nom de MLEE (Multilocus Enzyme Electrophoresis), Elle permet d'analyser les variations de mobilité électrophorétique, pour une protéine de même fonction enzymatique, entre différents organismes. La mobilité de l'enzyme est causée par la charge électrique globale de celle-ci, qui est basée sur la charge élémentaire de chaque acide aminé. En effet, cette variation de mobilité se traduit par des profils de niveaux différents, le profil enzymatique ainsi défini correspond à un Zymodème qui, par son affiliation, est rattaché au complexe d'une espèce (Rioux, 1990 ; Izri & Belazzoug, 2007, Cherif, 2014).

Actuellement, la MLEE n'est réalisée que dans quelques laboratoires de référence, car elle nécessite de grandes quantités de promastigotes cultivés (Azmi et al, 2013)

4.5 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des LC se pose avec les autres affections qui engendrent des ulcérations, telles que la diphtérie cutanée, le pian, la sporotrichose, la tuberculose cutanée, la myiase furonculaire, la syphilis tertiaire et la lèpre lépromateuse, ainsi que la pathologie maligne telle que le carcinome épidermoïde, le carcinome baso cellulaire et le lymphome (Handler et al, 2015 ; Mokni, 2019)



Figure 18:Ulcération de la peau due à *Mycobacterium ulcerans* (DE VRIES & SCHALLIG, 2022)

5 Traitement

De nombreuses approches thérapeutiques ont été explorées pour le traitement de la leishmaniose cutanée, comprenant des méthodes locales, systémiques et des interventions physiques. Le choix du traitement doit être adapté au patient, à l'espèce de *Leishmania* et à la région géographique, tout en tenant compte des avantages et des risques spécifiques à chaque option. Un suivi et des soins appropriés des plaies sont essentiels pour la gestion efficace de la maladie (Aronson et al, 2019 ; Nieva et al, 2021).

5.1 Molécules anti leishmaniennes

- Antimoniés pentavalents

Les antimoniés sont considérés comme les médicaments de première intention dans le traitement de la leishmaniose cutanée et sont commercialisés sous le nom de Glucantime® (antimoniate de méglumine) et Pentostam® (stibogluconate de sodium), d'autres formes génériques existent comme l'antimoine et le gluconate de sodium (Rosenthal & Marty, 2002 ; Nieva et al, 2021).

Le Glucantime® et le Pentostam® sont deux molécules similaires chimiquement, leur toxicité et leur efficacité sont liées à leur contenu antimonial : la solution d'antimoniate de

méglumine contient 8,1 % de Sb⁵⁺ (81 mg/ml), tandis que la solution de stibogluconate de sodium contient 10 % de Sb⁵⁺ (100 mg/ml). (OMS, 2022).

En raison de leurs effets indésirables, leur administration impose un suivi biologique et clinique. On distingue les signes de stibio-intolérance qui sont de type anaphylactique : hyperthermie, frisson, éruption cutanée... et les signes de stibio-intoxication : toxicité cardiaque, rénale, hépatique et hématologique.

Ce traitement n'est pas très coûteux et il est à la disposition des pays endémiques. Cependant des résistances sont de plus en plus rencontrées. Selon l'OMS, la résistance est dite primaire lorsqu'on n'a aucune réponse clinique et parasitologique après une cure de traitement et secondaire en cas d'une rechute clinique ou parasitologique. La résistance primaire est estimée à 1% dans le monde (Marty, 2010).

- **Miltéfosine**

La miltéfosine (Impavido®) est le premier médicament oral disponible pour le traitement de la leishmaniose viscérale et cutanée. C'est un alkylphospholipide développé à l'origine pour traiter certains cancers et qui s'avère également actif contre les leishmanies (Rosenthal & Marty, 2002).

Son mode d'action n'est pas encore élucidé mais il a été démontré que la miltéfosine bloque la prolifération des leishmanies et modifie la composition en phospholipide et stérols de leur membrane. La miltéfosine induit l'apoptose et la perturbation des cellules dont la signalisation est dépendante des lipides membranaires (Dorlo et al, 2012).

Ses effets secondaires habituels, se produisent au niveau des voies digestives : anorexie, nausées, vomissements et diarrhée. La plupart du temps il s'agit d'épisodes de courte durée qui disparaissent à la longue pendant la poursuite du traitement. Parfois, ceux-ci sont plus graves et nécessitent l'interruption du traitement. Il arrive aussi que l'on observe une allergie cutanée, une élévation de la concentration des transaminases hépatiques et, en de rares occasions, une insuffisance rénale. La miltéfosine doit être prise après les repas (OMS, 2010), elle est considérée comme solution à la chimiorésistance. La molécule est abortive et tératogène donc contre-indiquée chez la femme enceinte ou les femmes en capacité de procréer chez lesquelles on ne peut pas assurer une contraception pendant la durée du traitement et 3 mois après.

Concernant le coût, la miltéfosine n'est pas l'option la moins chère, mais utilisée en combinaison avec la paromomycine ou l'amphotéricine B liposomale, pourrait bien être le schéma le plus rentable (Dorlo et al, 2012)

- **Amphotéricine B Désoxycholate**

L'amphotéricine B (Fungizone®) est un antifongique de la classe des polyènes. Il présente une action antileishmanienne puissante, utilisé dans le traitement des leishmanioses viscérales et cutanéomuqueuses notamment en cas de résistance aux antimoniés et chez l'immunodéprimé. Son mode d'action consiste à inhiber la déméthylation de lanostérol qui s'accumule et provoque une modification de la perméabilité de la membrane du parasite et sa lyse. La Fungizone s'administre en perfusion intraveineuse lente. Il est recommandé d'administrer une dose d'essai, suivie de la dose totale 4 à 6 h plus tard. (Desjeux, 2005 ; Alvar et al, 2006)

- **Amphotéricine B encapsulée**

Les formulations lipidiques de l'amphotéricine B présentent l'avantage d'une toxicité diminuée, Plusieurs formes galéniques sont utilisées, amphotéricine B liposomale (Ambisome®, complexe lipidique d'amphotéricine B(Abelcet®) et dispersion colloïdale d'amphotéricine B (Amphocil®). L'Ambisome est celle qui présente le meilleur rapport efficacité/innocuité mais également la plus couteuse (Desjeux 2005). Elle peut être utilisée pour le traitement de la LC lorsque des résistances à l'antimoniote de méglumine existent. (Rapp et al, 2003).

- **Pentamidine**

Seul l'isothienate de pentamidine, commercialisé sous le nom de Pentacarinat®, est disponible. Cette molécule agit sur la synthèse d'ADN par blocage de la thymidine synthétase et par fixation de l'ARN de transfert (71) (Dedet, 2001).

Cette molécule est utilisée par injection intramusculaire. Actuellement son utilisation est limitée par ses effets indésirables et son efficacité modérée (125) (Rosenthal & Marty, 2002).

- **Autres antileishmaniens**

L'aminosidine sulfate ou la paromomycine

C'est un antibiotique aminoside de formule chimique identique à la paromomycine, Son mode d'action consiste à inhiber la synthèse des protéines parasitaires.

Son efficacité a été démontrée dans la leishmaniose cutanée localisée à L. major (forme topique), en effet, des auteurs tunisiens ont rapporté une guérison de 82% chez 375 patients

après 20 jours d'un traitement par la paromomycine. Ce traitement est à la fois sans effets secondaires graves et facile à utiliser (Ben Salah et al, 2013).

L'allopurinol

C'est un analogue de l'hypoxanthine couramment utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie. Son action consiste à s'incorporer dans l'ARN parasitaire entraînant un effet létal (Dedet, 2001). Son efficacité est prouvée invitro mais des essais ont donné des résultats contradictoires. Il est utilisé dans le traitement de leishmaniose canine. (Manna et al, 2008)

Les imidazolés comme le kétoconazole, le fluconazole et l'itraconazole.

Ce sont des antifongiques de synthèse. Seuls ou associés à des antimonisés, ont fait l'objet de quelques essais limités. Ils sont d'une efficacité variable (Dedet, 2001 ; Prates et al, 2016).

5.2 Conduite thérapeutique

5.2.1 L'abstention thérapeutique

Compte-tenu de l'évolution habituellement favorable de la LC, essentiellement pour les lésions épargnant la face et dans les formes à courte évolution (*L. major*) en zones d'endémie, l'abstention thérapeutique peut être indiquée (David & Craft, 2009), la lésion cutanée est traitée en utilisant des antiseptiques ou des antibiotiques locaux tels que la tétracycline et l'auromycine jusqu'à ce qu'elle soit complètement cicatrisée. Il convient de souligner que les ulcérations cutanées peuvent constituer une porte d'entrée à différents germes, et les surinfections peuvent prolonger la durée de l'évolution de la lésion. (Rhamirich, 2012)

5.2.2 Traitement par les Moyens physiques

- Cryothérapie

La cryothérapie est généralement pratiquée par des professionnels de la santé spécialisée en dermatologie. Elle implique l'application d'azote liquide pendant 15 à 20 secondes sur la lésion, avec un dépassement d'1 à 2 mm au-delà de la zone affectée, suivie d'une décongélation. Cette procédure est répétée trois fois au cours de chaque séance, qui se réitère toutes les trois semaines jusqu'à la guérison de la lésion. Le succès de cette thérapie dépend étroitement des compétences de l'opérateur. Elle est indiquée pour les lésions simples, sans risque de propagation aux muqueuses, et pour les lésions précoces. En outre, elle peut être envisagée chez les patientes enceintes ou d'autres personnes présentant des contre-indications à la thérapie

systémique. Cependant, il existe un risque potentiel d'hypopigmentation permanente sur le site de la lésion (Aronson & Joya, 2019).

- **Thermothérapie**

La thermothérapie trouve son intérêt dans les lésions de petite taille. Une fois l'anesthésie locale terminée, il est nécessaire d'appliquer en une à deux reprises une chaleur locale (50 °C pour 30 secondes) avec un appareil ThermoMed, qui est aussi efficace que les injections intralésionnelles dans les lésions de *L. tropica* (González, 2013). En effet, Des bulles réactionnelles peuvent se voir suite à ce geste. Une antiseptie locale s'impose afin d'éviter les surinfections (Reithinger et al, 2005 ; Mokni et al, 2014).

5.2.3 **Thérapie intra-lésionnelle**

Dans le traitement de la leishmaniose cutanée, deux médicaments sont couramment utilisés, le méglumine antimoniate, (Glucantime) et le stibogluconate de sodium (Pentostam,) administré par injection intradermique en cinq sites autour de chaque lésion, avec des injections répétées de 0,2 à 5 ml toute les 3 à 7 jours jusqu'à la guérison. Il est à noter que l'efficacité de ces traitements peut être améliorée lorsqu'ils sont utilisés en association avec la cryothérapie. (Aronson & Joya, 2019).

5.2.4 **Thérapie systémique**

La thérapie systémique est envisageable lorsque les lésions cutanées simples ne répondent pas au traitement local, en cas de risque de maladie muqueuse, lorsque la guérison rapide est souhaitée (Aronson & Joya, 2019), ou lorsque la lésion est située dans des zones à proximité de l'œil, en péri-orificielle, péri-articulaire, ou sur un trajet lymphatique (Reithinger et al, 2007). Mais il faut tenir compte des risques de toxicité et personnaliser le traitement en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient (Buffet, 2008 ; Croft et al, 2006 ; Marquet, 2004).

Au cours de ces dernières années, des améliorations ont été apportées dans le traitement de la LC. De nouveaux modes d'administration de médicaments et de nouveaux schémas thérapeutiques ont été conçus et appliqués (Nieva et al, 2021). Les molécules utilisées actuellement ainsi que leurs schémas thérapeutiques, leurs mode d'administration et leurs effets secondaires sont illustrés dans le tableau de l'Annexe 5.

Dans la région de la Méditerranée orientale, selon les recommandations de l'OMS, le traitement de la leishmaniose cutanée doit reposer sur une évaluation de cinq critères : la taille, le nombre et la localisation des lésions, leur progression et l'état immunitaire du patient.

Ainsi, Mokni a établi un algorithme pour la prise en charge des LC, il est illustré dans la figure ci-dessous

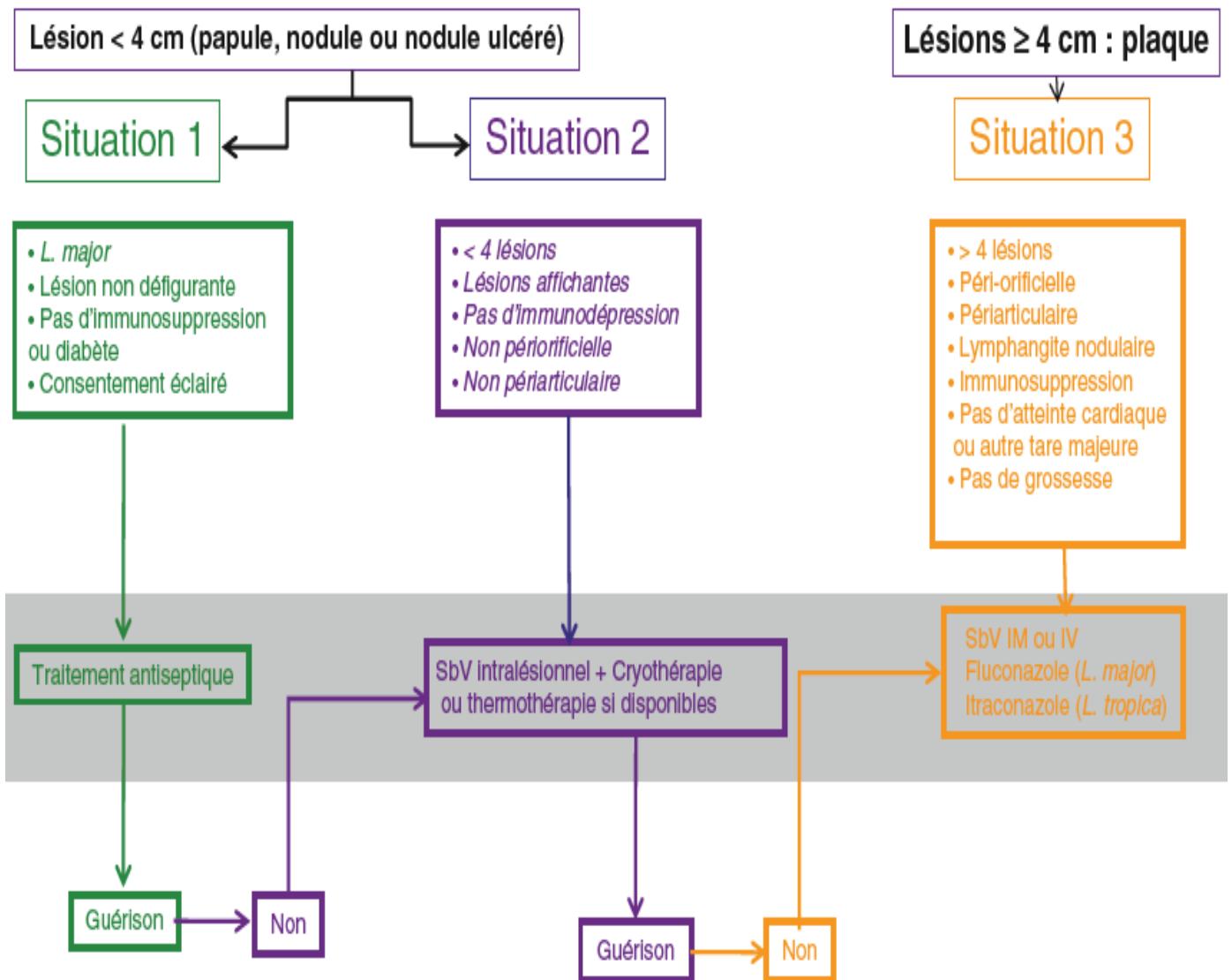


Figure 19: Algorithme de prise en charge de LC de l'Ancien Monde (MOKNI, 2019)

6 Prophylaxie

Les leishmanioses sont considérées comme l'une des maladies tropicales négligées. Elles constituent l'une des préoccupations majeures de l'OMS, au même titre que le sida, le paludisme et la tuberculose ; c'est d'ailleurs un des six programmes de lutte prioritaire pour l'OMS (Carré et al, 2010).

La mise en place d'une stratégie de lutte doit tenir compte de l'épidémiologie locale de l'infection et des moyens socioéconomiques du pays surtout que les pays endémiques ne sont pas des plus riches. Sa réussite dépend également de la volonté des pouvoirs publics. La lutte peut cibler les différents maillons de la chaîne de transmission : l'homme, le vecteur et le réservoir (OMS, 2010).

6.1 Prophylaxie individuelle

La prophylaxie individuelle contre les phlébotomes, des insectes piqueurs qui transmettent des maladies comme la leishmaniose, repose essentiellement sur des mesures visant à éviter les piqûres de ces insectes, elle repose sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréthriinoïdes de synthèse, le port de vêtements recouvrant le maximum de surface corporelle et l'utilisation de produits répulsifs sur les zones de peau découvertes. (OMS, 2010).

6.2 Lutte contre le réservoir animal

La prévention de l'infection canine est la principale lutte contre le réservoir des Leishmanioses, en effet, dans notre pays, le chien joue le rôle de réservoir dans la LV et la LCS. La lutte consiste à utiliser des colliers canins imprégnés d'un insecticide, la Deltaméthrine, qui est libérée progressivement et pénètre dans le tissu sous-cutané de l'animal. L'effet peut durer jusqu'à 6 mois. Des applications d'insecticide en spray ou poudre sur le pelage de l'animale peuvent être utilisées mais elles sont d'efficacité plus courte (Solano-Gallego et al, 2009).

Il est suggéré de privilégier le ramassage et l'abattage des chiens errants en zones endémiques plutôt que d'entreprendre le diagnostic, qu'il soit clinique ou sérologique, suivi du traitement des chiens parasités. Ce processus est en effet laborieux, complexe et onéreux (Tall, 2008).

Dans les situations où les réservoirs sont constitués de rongeurs, les stratégies de lutte doivent être adaptées en fonction des caractéristiques biologiques de chaque espèce : Pour *Psammomys obesus*, qui se nourrit exclusivement de chénopodiacées, il est recommandé de détruire les terriers et d'éliminer ces plantes (Cherif et al, 2012).

Pour *Meriones schawi*, l'utilisation de graines empoisonnées au phosphore de zinc dans les terriers est une approche appropriée (Rousset, 1995). Cependant, ces mesures sont coûteuses pour la communauté, et d'efficacité non pérenne et de courte durée (Mokni, 2019).

6.3 Lutte contre les phlébotomes

La prévention primaire consiste en des interventions contre les piqûres de Phlébotomes et devrait être proposée aux populations touchées vivant dans les zones endémiques telles que les agriculteurs, les chasseurs, les militaires et les travailleurs miniers (Votýpka et al, 2012 ; Stockdale, & Newton, 2013 ; Montenegro Quiñonez, 2021 ; De Vries & Schallig, 2022).

Parmi les outils utilisés dans la lutte anti vectorielle, on trouve la pulvérisation à l'intérieur et autour des habitations d'insecticides pyréthrinoïdes à effet rémanent et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide. Cette méthode est la plus efficace contre les vecteurs endophiles. Pour assurer une protection efficace contre les piqûres de phlébotomes, il est essentiel d'utiliser Ces répulsifs, tels que les sprays et les lotions anti-insectes qui sont appliqués sur la peau exposée (Khouni Chahed, 2012).

La pulvérisation à large échelle du DDT (dichlorodiphényl-trichloroéthane), donne également de bons résultats (Carré et al, 2010). Cependant, La résistance des phlébotomes aux insecticides existe et constitue une préoccupation pour maintenir l'efficacité de cette lutte anti vectorielle (Soto et al, 2007 ; Karakus et al, 2017 ; De Vries & Schallig, 2022).

La lutte contre les larves est plus difficile en raison du caractère terricole des larves.

6.4 Vaccination

Le développement d'un vaccin contre la leishmaniose cutanée (LC) serait ultimement l'une des mesures les plus efficaces pour contrôler, voire éliminer la maladie (Gillespie et al, 2016).

Mettre au point un vaccin efficace contre la LC est difficile et compliqué en raison de la diversité des espèces parasitaires en cause, des pathologies et des réponses immunitaires de l'hôte (Louzir et al, 2013). Cependant, une infection de LC guérie naturellement induit généralement une immunité à vie contre l'espèce ayant causé l'infection primaire, ce qui suggère que la vaccination devrait théoriquement être possible (Nagill & Kaur, 2011 ; Alvar et al, 2013 ; De Vries, & Schallig, 2022).

Il n'existe actuellement aucun vaccin disponible. De nombreux antigènes potentiels pour un vaccin sont en cours de recherche et d'essais cliniques.

Au cours des premiers essais de vaccination, des leishmanies de culture vivantes de *L. major* sont utilisées puis des parasites entiers tués ou des extraits parasitaires. Trois vaccins expérimentaux ont été soumis à des essais : un vaccin basé sur *L. amazonensis* au Brésil, *L. mexicana* au Venezuela et *L. major* en Iran, administrés en association avec du BCG. Les résultats ont été négatifs en prophylactique, mais encourageants pour des indications

thérapeutiques. Des protéines recombinantes et des vaccins génétiques accompagnés d'adjuvants sont en cours d'essai. Parmi eux, le Leish-111f + MPL-SE est parvenu jusqu'au stade des essais cliniques de phase I et II (OMS, 2010).

Un autre vaccin a été étudié en France, il est basé sur un antigène excrété/sécrété purifié à partir du surnageant de culture de promastigotes de *L. infantum*, avec l'ajout de muramyl dipeptide en tant qu'adjuvant. Ce vaccin a montré une bonne protection contre l'infection expérimentale à *L. infantum* et a affiché un taux d'efficacité élevé lors d'un essai de terrain en double aveugle (Solano-Gallego et al, 2009).

Partie pratique

Partie pratique

Notre travail s'articule autour de deux axes, d'une part, une étude des différentes formes de leishmanioses cutanées diagnostiquées dans le service de Parasitologie –Mycologie Médicale du CHU de Tizi -Ouzou et d'autre part un inventaire des phlébotomes capturés dans l'entourage de quelques patients.

1 Présentation de la région d'étude

1.1 Sur le plan géographique et administratif

La wilaya de Tizi Ouzou est située en Kabylie, dans la partie nord de l'Algérie (Figure 20). Elle se situe au nord du massif du Djurdjura, à environ 100 kilomètres de la capitale « Alger », et à 80 kilomètres de l'aéroport international d'Alger. Elle présente un relief montagneux fortement accidenté qui s'étale sur une superficie de 2 958 km². Elle est comprise entre une longitude de 4° 2' 45 Est et une latitude de 36° 42' 42 Nord, avec une altitude de 206 m par rapport au niveau de la mer. La wilaya de Tizi-Ouzou compte 21 daïras et 67 communes, elle compte actuellement le plus grand nombre de communes en Algérie, englobant 1450 villages et une population évaluée à 1.127.166 habitants lors du dernier recensement en 2008. Elle est limitée par la mer méditerranée au Nord, la Wilaya de Bouira au Sud, la Wilaya de Boumerdes à l'Ouest et la Wilaya de Bejaïa à l'Est (Figure 20).



Figure 20: Situation géographique de la wilaya de Tizi-Ouzou (ANDI, 2013)

1.2 Sur le plan climatique (température et pluviométrie)

Selon la classification de climat de Koppen-Geiger, on rencontre au nord de l'Algérie un climat méditerranéen tempéré avec un été chaud et sec (Peel et al, 2007), et d'un hiver très frais et plus humide, ce qui est dénommé climat xérothermique (Benabadji & Bouazza, 2000).

En raison de son appartenance au hotspot du bassin méditerranéen (Meddour, 2010), la Kabylie, qui se situe sur la zone de contact et de lutte entre les masses d'air polaire et tropical présente un contraste saisonnier annuel. D'octobre- novembre à mars- avril, les masses d'air arctique l'emportent généralement et déterminent une saison froide et humide. Les autres mois de l'année, les masses d'air tropical remontent et créent chaleur et sécheresse (ANDI, 2013)

Concernant l'étude entomologique, elle a été menée dans quelques régions de la wilaya de Tizi Ouzou qui est connue depuis longtemps comme étant le foyer le plus actif de la leishmaniose viscérale et de la leishmaniose cutanée sporadique en Algérie (Dedet et al, 1977), (Mouloua et al, 2017).

2 Matériel et méthodes

2.1 Etude des Leishmanioses cutanées

2.1.1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive à la fois prospective et rétrospective s'étalant entre l'année 2015 et l'année 2021 sur une période de 7 ans.

2.1.2 Période et lieu de l'étude

L'étude rétrospective s'étend de 2015 à 2018, tandis que la période prospective concerne les années 2019 à 2021.

Notre travail a été réalisée au niveau du laboratoire de Parasitologie-Mycologie au centre Hospitalo-universitaire Nedir Mohammed de Tizi-Ouzou et au niveau du laboratoire de Parasitologie de la faculté de Médecine de L'UMMTO, en revanche, l'identification moléculaire des leishmanies a été réalisée au niveau du service de parasitologie –mycologie médicale de l'hôpital Avicenne de Paris.

2.1.3 Population de l'étude

L'étude a porté sur un total de 300 patients suspects de leishmaniose cutanée. Les malades appartiennent à différentes tranches d'âge et étaient orientés vers notre service par des médecins dermatologues ou généralistes des différentes structures de santé.

Les critères d'inclusion

Sont inclus dans l'étude, tous les patients présentant des lésions évoquant une LC.

Les critères de non inclusion

- Les patients présentant des lésions dont l'aspect évoquait une mycose qui était confirmée par un examen mycologique.
- Les patients ayant consulté pour un contrôle parasitologique suite à un traitement antileishmanien.
- Les patients qui ont présenté des lésions surinfectées, dans ce cas, un traitement de la surinfection a été conseillé.

2.1.4 Matériel

2.1.4.1 Matériel biologique

Il s'agit des sérosités cutanées prélevées à partir des lésions des patients suspects. Pour un même patient, plusieurs prélèvements ont pu être réalisés.

2.1.4.2 Matériel Non biologique

Ce matériel concerne tout l'appareillage, verrerie, produits chimiques ainsi que d'autres produits, utilisés pour réaliser le présent travail (voir Annexe 6)

2.1.5 Méthodes

2.1.5.1 Recrutement des patients

Les patients concernés par notre travail ont tous présenté des lésions évoquant une leishmaniose cutanée.

Pour une meilleure démarche diagnostique, nous avons établi une fiche de renseignements (modèle joint en Annexe 7) comportant :

Des renseignements sur l'identité du patient (nom, prénom, âge, le lieu de résidence habituelle...etc) avec la notion de déplacements dans d'autres région avant la survenue des lésions,

Des informations sur l'aspect clinique des lésions (nombre, localisation, aspect, diamètre, durée d'évolution.....etc).

2.1.5.2 Prélèvement

Avant d'effectuer le prélèvement des sérosités cutanées, les lésions sont soigneusement désinfectées avec de l'eau oxygénée à l'aide d'une compresse stérile

Le prélèvement a été obtenu par scarification à l'aide d'un vaccinostyle stérile, en bordure des lésions (Figure 21).



Figure 21: Prélèvement des sérosités cutanées
(Photo personnelle)

2.1.5.3 Examen direct

Le suc dermique recueilli est étalé sur des lames portes objets, propres et dégraissées. Les frottis obtenus sont ensuite colorés manuellement avec la coloration MGG ou bien colorés à l'Hematek.

La lecture microscopique se fait au Gx100 à l'immersion pour la recherche des formes amastigotes de *Leishmania* (Figure 22)

Cette lecture doit être minutieuse et prolongée car la densité parasitaire peut être faible.

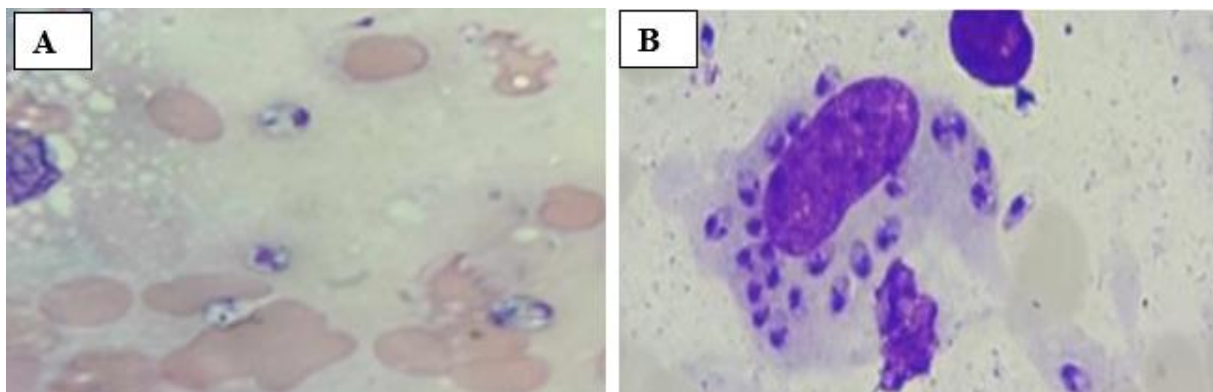


Figure 22: Forme Amastigote de *Leishmania* (G 100)

A : Extra macrophagique ; B : Intra macrophagique (Photos personnelles)

2.1.5.4 Mise en culture

A l'aide d'une seringue munie d'une aiguille fine contenant 0,5 ml d'eau physiologique stérile, on procède au prélèvement des sérosités cutanées en injectant un faible volume d'eau physiologique puis le ré aspirer tout en triturant le bourrelet périphérique des lésions. (Figure 23)

Partie pratique

Pour Chaque prélèvement, le contenu de la seringue est ensemencé sur les milieux spécifiques (blancs d'œufs et/ou NNN) selon leur disponibilité. L'ensemencement doit se faire devant deux becs Bunsen car ces milieux sont très sensibles à la contamination microbienne.



Figure 23: Prélèvement des sérosités cutanées pour la mise en culture
(Photo personnelle)

- Préparation des milieux de culture

Préparation du milieu NNN (Novy, Mc Neal et Nicolle)

Le milieu NNN est un milieu diphasique. La phase solide est composée d'une gélose enrichie au sang de lapin à une concentration de 10% et d'une phase liquide formée de l'exsudat de ce mélange.

En raison de l'absence d'une animalerie et à chaque préparation du milieu NNN, un lapin est acheté chez des éleveurs privés ou bien à l'Institut des Technologies et du Matériel Agricole de Boukhalfa (près de Tizi Ouzou).

La préparation du milieu de culture NNN nécessite l'assemblage gélose/sang.

Composition de la gélose

- Agar agar 5 g
- Chlorure de sodium 3 g
- Eau distillée 500 ml

Préparation de la gélose

Le chlorure de sodium est dissout à froid dans l'eau distillée. Le mélange est mis sur le feu. Quand il commence à frémir, l'agar est rajouté et mélangé à l'aide d'un bâtonnet en verre

Partie pratique

puis laissé bouillir pendant quelques minutes. La gélose est répartie dans des tubes à vis stérilisés au préalable à raison de 6 ml par tube. Puis elle est stérilisée à l'autoclave à 120°C pendant 20 minutes.

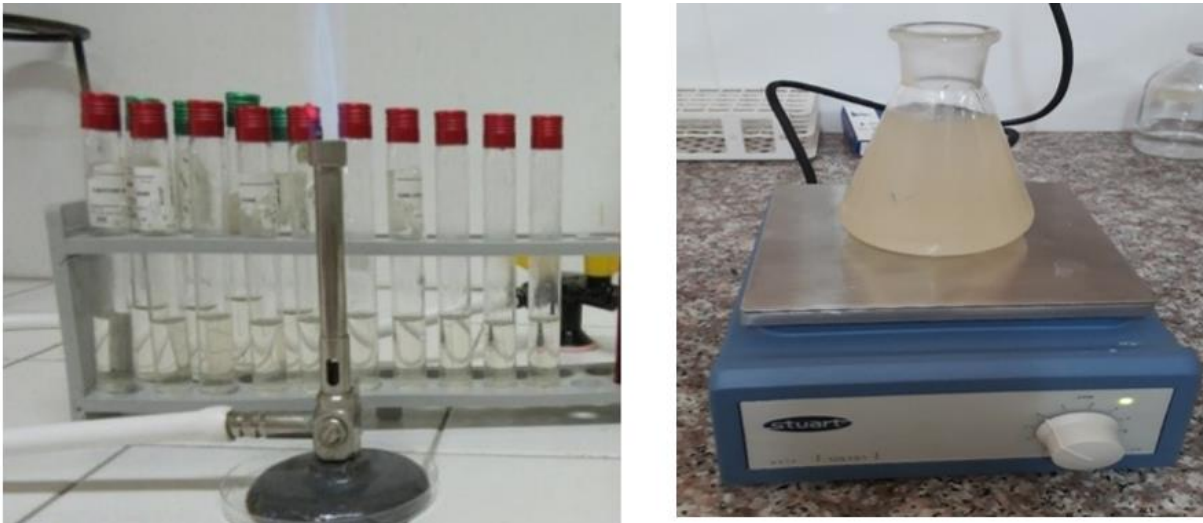


Figure 24: Préparation de la gélose

Ponction du lapin

Les ponctions sont réalisées à partir des lapins de sexe masculin âgés de plus de quatre mois et dépassants les 2 kg. Le but est de prélever de grandes quantités de sang, ce dernier est obtenu soit par ponction cardiaque ou bien au niveau des deux oreilles, à la veine marginale ou à l'artère centrale. Avant d'effectuer la ponction, l'endroit de cette dernière est désinfecté avec de l'alcool iodé et une anesthésie locale est réalisée par application *in situ* d'une crème contenant de la lidocaïne. Une durée de 20-30 minutes est nécessaire pour obtenir l'anesthésie de la couche cutanée

Le prélèvement par ponction intra cardiaque, est effectué sur la partie thoracique bien rasée et désinfectée à l'alcool iodé. (Figure 25).

Le sang sera aspiré à l'aide d'une aiguille épicroténienne 21G stérile, montée sur une seringue de 50cc.

Le sang récupéré est immédiatement mis dans un bécher stérile contenant du citrate de sodium (1ml de citrate pour 10ml de sang) pour éviter sa coagulation ainsi que de la Gentamycine (100 µg/ml) et de la Pénicilline (100 UI/ml) pour éviter la contamination. Il est ensuite bien mélangé puis conservé au réfrigérateur à +4°C.

Ces manipulations sont réalisées dans un environnement stérile entre deux becs Bunsen.

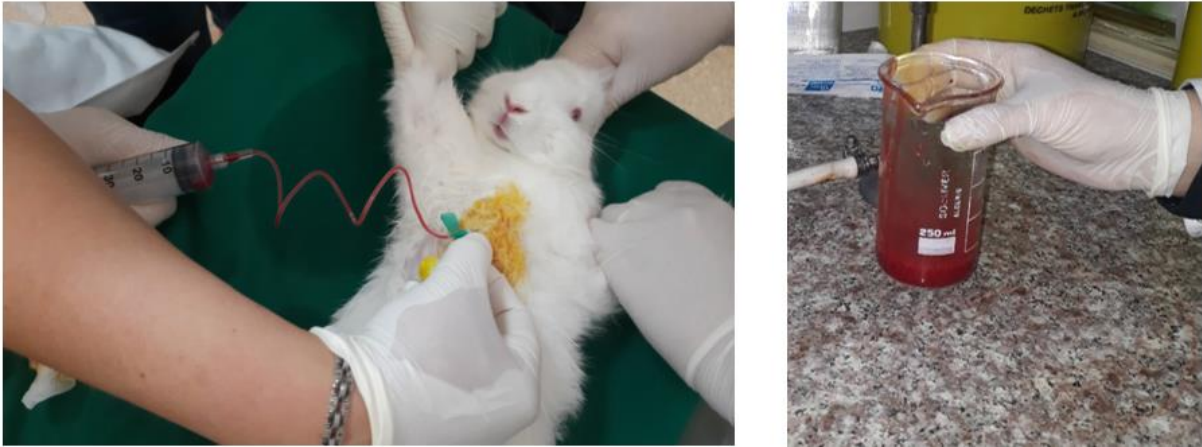


Figure 25: Ponction cardiaque du lapin
(Photos personnelle)

Concernant le prélèvement au niveau de l'oreille, après désinfection de l'endroit de la ponction avec de l'alcool iodé, l'épicrânienne reliée à la seringue est insérée dans la veine marginale (ou l'artère centrale). Le sang est aspiré par la seringue et immédiatement injecté dans un bécher stérile dans les mêmes conditions que la ponction cardiaque. (Figure 26)



Figure 26: Prélèvement du lapin au niveau de l'oreille
(Photos personnelle)

Assemblage des constituants du milieu NNN

La gélose stérile préalablement préparée est soumise à liquéfaction au bain marie puis laissée refroidir entre 46°C et 54°C.

En zone stérile, chaque tube est additionné de 1 ml de sang de lapin. Le mélange est délicatement homogénéisé et porté sur un support légèrement incliné jusqu'à sa solidification à température ambiante. Un contrôle est réalisé pour vérifier la stérilité des milieux et cela en incubant un tube dans l'étuve à 37°C pendant 24 heures. Les milieux sont étiquetés et conservés au réfrigérateur à +4°C pour une limite d'utilisation ne dépassant pas un mois. (Figure 27)



Figure 27: Préparation du milieu NNN

- **Préparation du milieu au blanc d'œuf (figure 28)**

Composition

- 04 blancs d'œuf.
- 300 μ l d'urine stérile.
- Pénicilline à 250000 UI.

Préparation

- Mettre les blancs d'œuf dans un bêcher avec 250000 UI de pénicilline et 300 μ l d'urine filtrée non contaminée.
- Soumettre ce mélange à une agitation magnétique pendant quelques minutes jusqu'à homogénéisation.
- Répartir le mélange dans des tubes à vis stérile à raison de 3 ml pour tube.
- Réaliser la coagulation dans un bain-marie bouillant en plan incliné.
- Conserver le milieu à +4°C.



Figure 28: Préparation du milieu au Blanc d'œuf

Ensemencement

Les sérosités cutanées prélevées dans la seringue stérile sont injectées dans le milieu NNN ou blanc d'œuf selon leur disponibilité, Les tubes sont ensuite vissés et incubés dans une étuve réglée à + 24°C.

Lecture et repiquage

Chaque semaine, les cultures sont vérifiées. Une goutte de la phase liquide est déposée entre lame et lamelle puis observée au microscope optique au grossissement X10 pour la recherche des formes promastigotes qui sont facilement repérées grâce à leur mobilité.

L'examen direct des cultures permet également de vérifier la présence ou non de contamination microbienne. Lorsque la culture est contaminée, elle est repiquée une fois avec addition d'antibiotique, si elle reste contaminée la fois suivante, elle est abandonnée. Une partie de la phase liquide est repiquée sur un milieu neuf pour chaque tube. Cette opération lecture-repiquage est répétée chaque semaine pendant 4 à 5 semaines avant de conclure à un résultat négatif (Fig. 29).

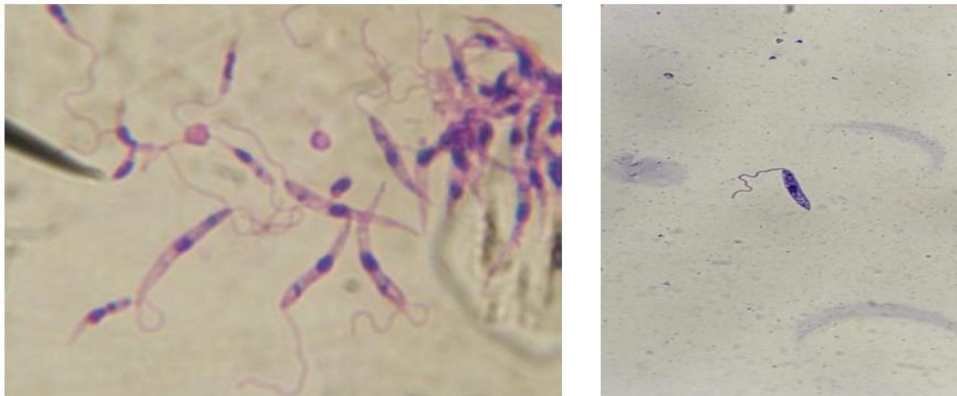


Figure 29: Forme Promastigote de *Leishmania sp*
A : GX100 – B : GX40 (Photos personnelle)

2.1.5.5 Identification moléculaire par PCR séquençage

La caractérisation moléculaire dans notre étude est effectuée pour toutes les lames confectionnées à partir des sérosités cutanées qu'elles soient positives ou négatives à l'examen direct. L'identification des espèces a été réalisée par amplification PCR et séquençage bidirectionnel ciblant le marqueur minicircle KDNA.

Cette identification moléculaire a été effectuée au service de Parasitologie–Mycologie de l'Hôpital Avicenne à Paris, sous la direction du Dr Izri et du Dr Akhoundi.

Partie pratique

Afin d'obtenir les résultats de l'identification de toutes les espèces de *Leishmania*, on doit passer par plusieurs étapes qui sont : l'extraction de l'ADN, l'amplification, la révélation, séquençage et enfin l'analyse phylogénétique.

- Extraction de l'ADN

- Les lames de frottis cutané sont mises dans des boîtes de Pétri contenant de l'eau salée (à 25%) et sont ensuite posées dans un incubateur pendant toute une nuit.
- Les lames doivent être posées au préalable sur des lames porte objet afin d'éviter tout contact avec l'eau salée (figure)
- Grâce à l'évaporation de l'eau, les frottis seront facilement grattés à l'aide d'une autre lame stérile et le produit du grattage est mis dans des tubes Eppendorf stériles contenant de l'alcool et portant le numéro de la lame du patient (figure 30)

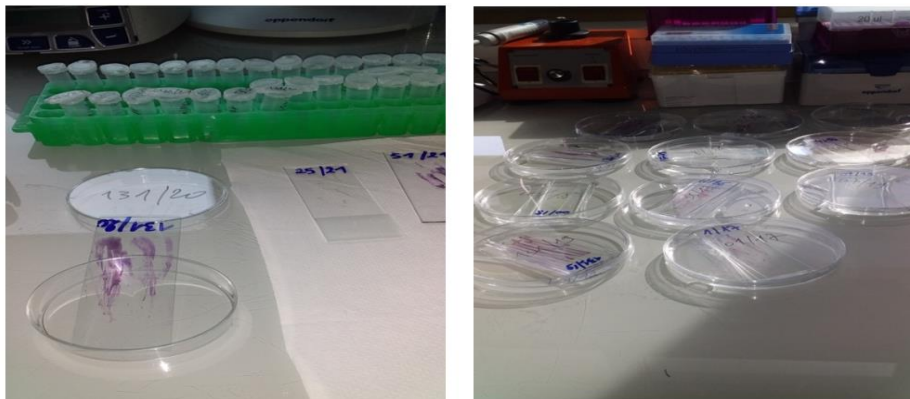


Figure 30: Grattage des lames dans des boîtes de Pétri(Photos personnelles)

Ensuite, on effectue une centrifugation du produit du grattage contenu dans l'alcool, à 14000 tr/min, puis enlever le liquide surnageant et garder les culots à un volume d'environ 200 μ l (figure 31).

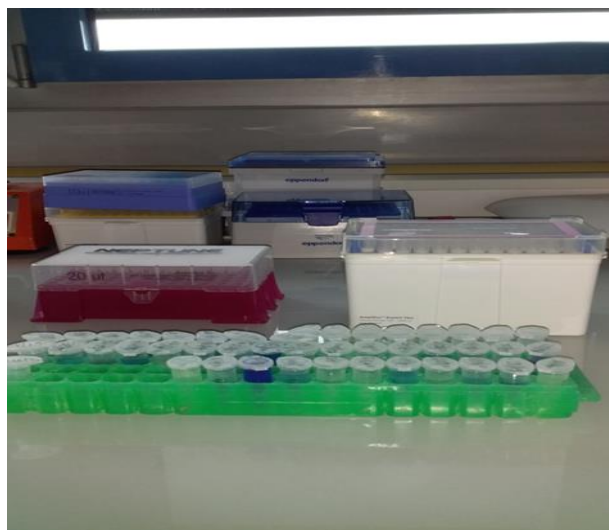


Figure 31: Produits du grattage des lames, conservés dans l'alcool

Partie pratique

Une fois la centrifugation est terminée, on procède à l'extraction de l'ADN des Leishmanies qui passe par 3 étapes, représentées par : la lyse chimique, la lyse mécanique et la lyse thermique (Figure 32).

- Lyse chimique : consiste à ajouter 200 microlitres de Chelex 10% dans chaque échantillon. Puis 10 microlitres de protéinase k.
- Lyse mécanique : consiste à faire le broyage des extraits, pour cela, deux billes de tungstène sont rajoutées dans chaque tube Eppendorf préalablement fermés avec du parafilm pour éviter toute fuite des liquides lors de l'agitation.
- Les tubes sont ensuite placés dans le TissuLyser II (Qiagen®) pour 2 cycles de 3 minutes à 30tr/s.
- Lyse thermique : consiste à mettre tous les échantillons dans un bain Marie réglé à 65°C pendant 45 minutes.



Figure 32: Broyage mécanique des échantillons

Amplification en chaine par polymérisation (PCR)

Cette technique est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser une nouvelle chaîne d'ADN complémentaire en utilisant une séquence d'ADN matrice comme modèle.

Le processus consiste en plusieurs cycles de chauffage et de refroidissement. Chaque cycle est composé de 3 étapes :

-**La dénaturation** : l'ADN double brin est chauffé à une température élevée (95 C°) pour séparer les brins d'ADN et obtenir des brins simples

-**L'hybridation** : la température est abaissée (50 à 60 C°) pour permettre aux amorces (courtes séquences d'ADN complémentaires de chaque extrémité de la région à amplifier) de s'hybrider aux brins simples d'ADN

Partie pratique

-L'élongation : la température est ensuite augmentée (72 C°) qui est la température optimale pour l'activité de l'ADN polymérase. Cette enzyme va alors utiliser les amorces pour synthétiser une nouvelle chaîne d'ADN complémentaire à partir de chaque brin simple.

Ce processus est répété à chaque cycle de PCR, ce qui permet d'obtenir une quantité exponentielle de copies de l'ADN cible. Avant de passer nos extraits d'ADN à l'amplification, une solution du Mix est préparée comme indiqué dans le tableau 2. La préparation des échantillons est effectuée sous une hotte Captair Biocap DNA.

Tableau II: Composition du MIX

Composants du mix	Quantité pour un échantillon
Master Mix	12,5 µl
Eau stérile	8 µl
Amorce 1 :13Z : (ACTGGGGGTTGGTGTAATAAG)	0,6 µl
Amorce 2 : LiR : (TCGCAGAACGCCCT)	0,6 µl

Ces quantités sont multipliées par le nombre d'échantillons.

Ce mix est ensuite distribué à raison de 21µl par micro tube pour PCR et l'ADN extrait est rajouté à raison de 3,5 µl par micro tube.

Un témoin positif et un témoin négatif sont traités de la même manière.

Le témoin positif est constitué d'ADN extrait d'un culot de culture de *Leishmania* et le témoin négatif par de l'eau stérile.

Après centrifugation de 30 sec à 2000 tr /min, placer les tubes dans le thermocycleur (Applied biosystems, proFlex PCR system) et Exécutez le programme suivant :

Une dénaturation initiale à 94 °C pendant 5 min, suivie de 35 cycles composés chacun de trois étapes : 30 s à 94 °C (dénaturation), 60 s à 54 °C (Hybridation) et 90 s à 72 °C (Elongation). A la fin du dernier cycle, l'étape d'élongation a été poursuivie par l'élongation finale à 72 °C pendant 10 min, puis la réaction a été maintenue à 4 °C.

Révélation

La révélation est effectuée sur un gel d'agarose (agarose 2,5g, TAE 0,5% 200µl), incluant (BET) Bromure d'Ethidium), placé dans une cuve à électrophorèse remplie de TAE 0,5% (Tris-acétate-EDTA). Des puits sont creusés à l'aide d'un peigne dans le gel.

8 µL de chaque échantillon, y compris les témoins et 2,5 µL du Marqueur de poids moléculaire d'ADN (1500 pb) sont mélangés avec 2 µL de Bleu de bromophénol. Puis une migration est effectuée par champs électrique pendant 50mn à 100V.

Partie pratique

La lecture du gel est réalisée dans un Transilluminateur (UVP GelDoc-It™), dans lequel les bandes d'ADN ont été visualisées grâce à la fluorescence émise par le BET agent intercalant qui se fixe sur l'ADN. (Figure 33).

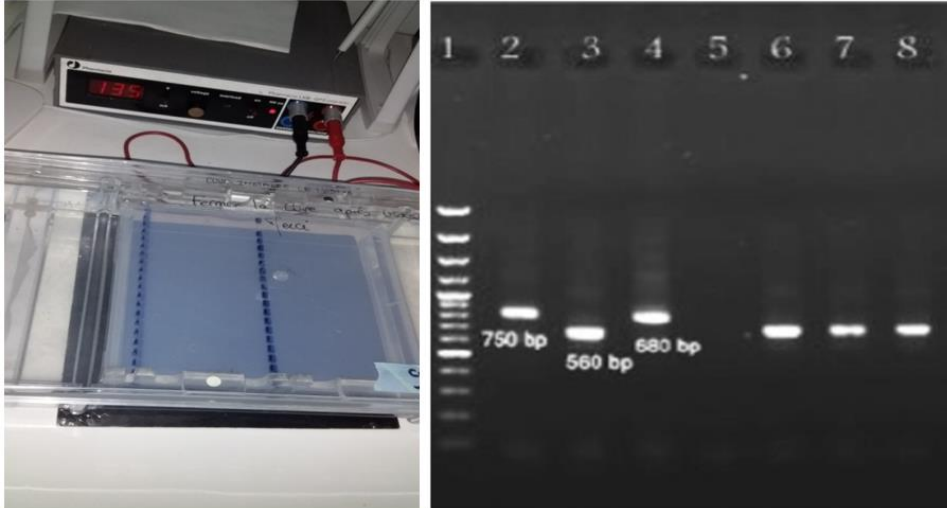


Figure 33: Migration électrophorétique des échantillons de patients en présence des Contrôles
1 : poids moléculaire ; 2 : Contrôle positif (*L. tropica*) ; 3 : Contrôle positif (*L. major*) ; 4 : Contrôle positif (*L. infantum*) ; 5 : Contrôle négatif ; 6 à 8 : Échantillons de patients

Séquençage

Le principe du séquençage est de lire les fragments d'ADN un par un pour déterminer la séquence des nucléotides, c'est-à-dire la succession linéaire des bases A, T, C et G. Ces séquences peuvent ensuite être assemblées pour reconstruire la séquence complète de l'ADN.

Cette technique a été effectuée sur les échantillons ayant été positifs en PCR et réalisé selon les étapes suivantes :

- Procéder à la purification des échantillons positifs en PCR en leur rajoutant 3µl de clean up Reagent (Abbott®)
- Les placer dans le thermocycleur selon le programme suivant : une étape de 30 mn à 37°C, puis une étape de 15 mn à 80°C et une dernière étape de 10 mn à 4°C.
- Préparer les PCR de séquençage : pour chaque échantillon, 2 microtubes de mix (un pour le sens et l'autre pour l'anti-sens) ont été préparés. Chaque tube contient : 2µl de produit PCR de l'échantillon, 9,5µl d'eau stérile, 3µl de tampon BigDey (AppliedBiosystems™), 2µl de BigDeyterminator v3.1 Cycle sequencing (AppliedBiosystems) et 3,5µl d'amorce 16S (sens ou antisens, selon le microtube).
- Placer dans le thermocycleur, régler selon le programme : 25 cycles à 96°C pendant 10 secondes, puis 50°C pendant 5 secondes et 60 °C pendant 4 min.

Partie pratique

- Distribuer 250µl du gel Sephadex 3 fois dans la plaque de filtration millipore.
- Centrifuger (SIGMA 4-16) chaque fois à 2900 tr/min pendant 1min, 3mins et 5mins respectivement. L'éluât qui se trouve dans les plaques de récupération après chaque centrifugation est éliminé.
- Déposer délicatement 20 µl d'ADN au sommet des colonnes de Séphadex
- Centrifuger 5minutes à 2900 tr/min.
- Transférer l'éluât dans une plaque barcodée contenant 10 µl de formamide dans chacun de ses puits.
- Fermer avec un tapis puis centrifuger pendant quelques secondes.
- Mettre la plaque dans le séquenceur à 8 capillaires (3500 DX Genetic Analyzer, AppliedBiosystems™) qui est un automate d'électrophorèse capillaire, par suite d'une excitation par un laser, chaque fluorochrome des ddNTP émet une lumière à une longueur d'onde différente qui sera détectée puis convertie en séquence par le logiciel d'analyse des séquences.

Enfin, les résultats du séquençage sont alignés à l'aide de l'outil BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) (www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST), et comparés avec les séquences homologues à $\geq 99\%$ retrouvées dans GenBank.

2.2 Inventaire des phlébotomes

2.2.1 Lieu et période de capture

L'inventaire des phlébotomes a été réalisé durant l'année 2019 (de juillet à septembre) et au mois de juin de l'année 2021, sur des populations naturelles de phlébotomes.

Nous avons choisi six stations réparties sur différents étages de la région de Tizi-Ouzou (Figure 34), la région d'étude de l'année 2021 est représentée par la station de Boghni.

Les captures sont effectuées en collaboration avec les Services d'Épidémiologie et de Médecine Préventive (SEMEP) relevant des stations d'étude.

Afin d'établir la dynamique saisonnière (répartition temporelle) des phlébotomes, nous avons choisi une seule station, Akerrou (localité de Mekla), dans cette dernière, l'échantillonnage était poursuivi pendant une année (de juillet 2019 à juin 2020).

Les caractéristiques géographiques des stations d'étude sont mentionnées dans le tableau III.

Tableau III: Coordonnées géographiques des différentes stations d'études

Etages	Daira	Commune	Station	Altitude (m)	Longitude	Latitude
Massif central	Mekla	Ait Khelili	Akerrou	530	4 314 037	36 667 179
			Hadjadj	486	4 3113 48	36 675 552
Vallée du Sébaou	Ouaguenoun	Ait Aissa Mimoun	Imchekrene	407	4 102 724	36 743 834
	Tizi Ouzou	Tizi Ouzou	Redjaouna	616	4 060 608	36 733 702
Littoral	Azeffoun	Akerrou	Tifrit Nath El Hadj	700	4 419 454	36 798 750
Dépression DEM	Boghni	Boghni	Boghni	249	3 953 060	36 543 800

2.2.2 Choix des stations de capture des phlébotomes

La station indique la partie du biotope exploré dans laquelle sont situés les gîtes de piégeage. Les captures sont effectuées dans des aires favorables au développement des phlébotomes (milieu de ponte et de repos) (Figure 34), essentiellement à l'intérieur et/ou à l'extérieur des lieux d'élevage d'ovins, bovins et de lapins.

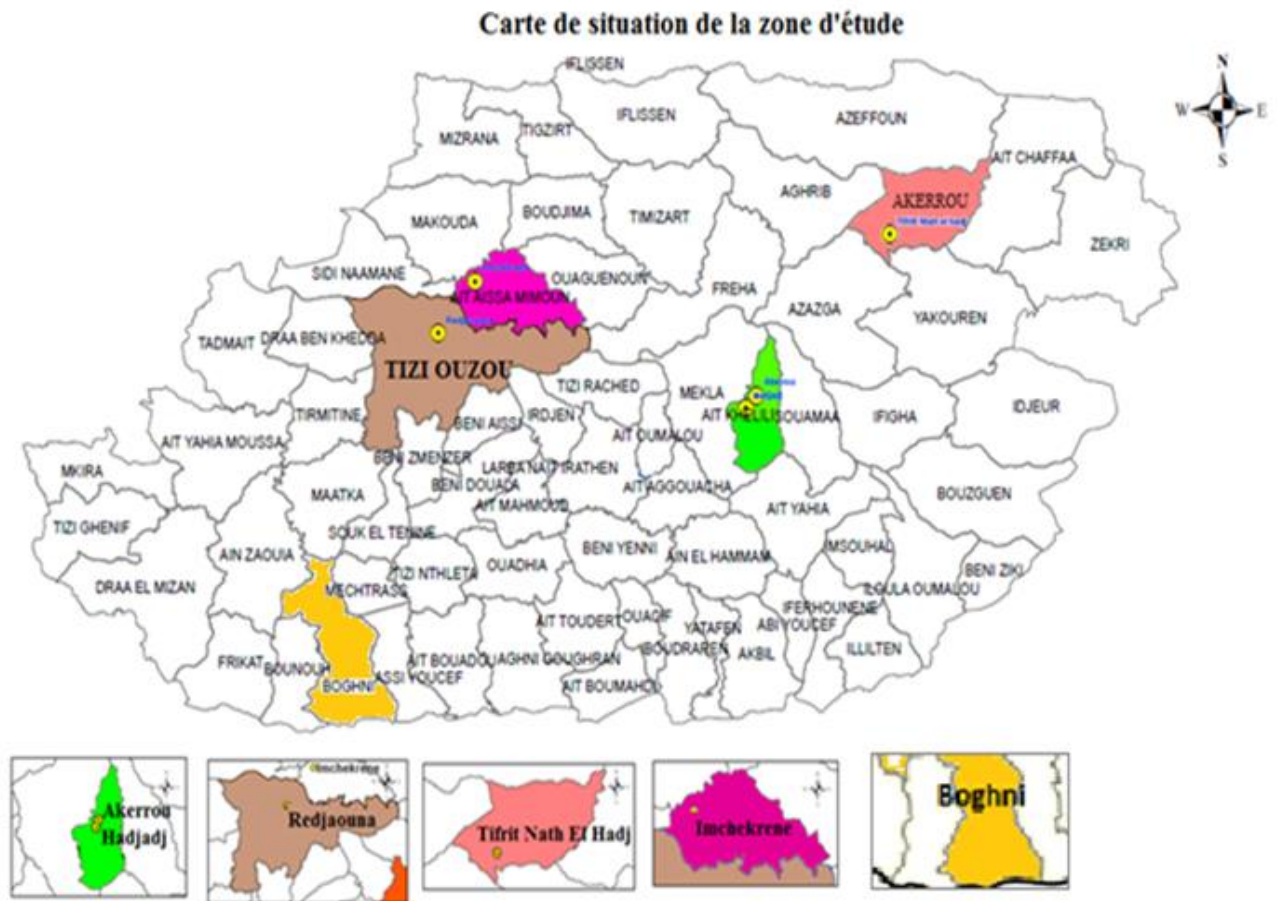


Figure 34: Carte administrative de la wilaya de Tizi-Ouzou représentant les différents sites d'enquêtes

Source : http://fr.wikipedia.org/wiki/Communes_de_la_wilaya_de_Tizi-Ouzou

Le choix de ces régions est en rapport avec les cas de leishmaniose cutanée et viscérale diagnostiqués dans notre service ainsi que la présence d'animaux domestiques, essentiellement d'élevage (Figure 35).



Figure 35: Différents milieux prospectés

2.2.3 Techniques d'échantillonnage

Il existe plusieurs techniques de piégeage pour la capture des phlébotomes, Nous avons choisi la méthode des pièges adhésifs, bien adaptée pour l'échantillonnage quantitatif mais peu sélective. Cette technique nous a permis de récupérer des spécimens morts certes, mais en grande quantité, ceci afin de pouvoir identifier les principales espèces de phlébotomes évoluant dans nos régions d'étude

Les pièges sont constitués de feuilles de papier sulfurisé de couleur jaune, de format A4 (21X 29,7 cm), largement imbibées d'huile de ricin, sur les deux faces.

Ce mode de capture est basé sur les propriétés gluantes de l'huile de ricin, qui présente les avantages de ne pas être répulsive, d'être très visqueuse et enfin d'être soluble dans l'alcool ce qui facilite la récupération des insectes.

Sur le terrain, Chaque feuille est montée à l'aide d'une tige en bois et sont installées au niveau des gîtes de repos des phlébotomes, le soir avant la tombée de la nuit et sont récupérées le lendemain matin. (Figure 36).



Figure 36: Pièges adhésifs posés dans différents milieux
(Photos personnelle)

Le rythme des captures s'était effectué à raison d'un à deux piégeages par semaine, ce rythme n'est pas respecté dans toutes les stations à cause des contraintes liées aux déplacements dans ces régions.

Partie pratique

Lors de cette campagne d'échantillonnage, Le nombre de pièges posés ainsi que le nombre de nuit de piégeage étaient variables d'une station à l'autre, les résultats sont indiqués dans le tableau IV

Tableau IV: Nombre de pièges posés, récupérés et le nombre de nuits de piégeages

Stations	Pièges posés	Pièges récupérés	Nuits de piégeage
Akerrou	290	285	7
Hadjadj	142	127	6
Imkechrene	8	8	1
Redjaouna	65	21	2
Tifrit Nath El Lhadj	5	5	1
Boghni	80	70	4
Total	590	516	21

Après la récupération des pièges, ces derniers sont regroupés par station, dans des boites en plastiques, portant le nom de station et le nombre de feuilles récupérés.

Le dépouillement des papiers doit être effectué le plus rapidement possible pour éviter la détérioration des phlébotomes.

Les phlébotomes englués sont récupérés à l'aide d'un pinceau imbibé d'alcool. Un séjour de 48 heures environ dans de l'alcool à 70° est souvent nécessaire pour dissoudre totalement l'huile (Figure 37).



Figure 37: Dépouillement des pièges récupérés

Partie pratique

Une fois les phlébotomes récupérés à partir des pièges adhésifs, ils sont mis dans des flacons contenant de l'alcool éthylique à 70%. Les informations concernant la date et le nom de la station sont indiquées sur les étiquettes colées aux flacons (Figure 38).



Figure 38: Flacons contenant les phlébotomes conservés dans l'alcool 70°

2.2.4 Traitement des échantillons

Les phlébotomes sont des insectes extrêmement fragiles, les manipulations excessives, avec un matériel non adéquat peuvent altérer certains organes utiles pour leurs identifications.

2.2.4.1 Matériel de traitement

Le matériel utilisé lors du traitement des échantillons est le suivant (Figure) :

- Loupe binoculaire.
- Microscope optique.
- Solution potasse à 20 %. 3.
- Alcool pour l'entretien des microscopes.
- Portoir avec tubes.
- Liquide de Marc-André.
- Seringue à fine aiguille.
- Pinceaux. 8. Boite dePétri.
- Lamelles.
- Lames.
- Pipette munie d'une poire en caoutchouc.



Figure 39: Matériel nécessaire pour le traitement des échantillons

2.2.4.2 Tri des spécimens et séparation des phlébotomes par sexe

Les spécimens conservés dans l'alcool sont versés dans des boîtes de Pétri, triés puis analysés et dénombrés selon le sexe directement sous la loupe binoculaire (Figure 40).

Les phlébotomes ont des caractéristiques qui les rendent très faciles à distinguer, une couleur très pâle, une très petite taille, la tête d'un phlébotome est dotée de longues antennes fines pourvues de soies, deux yeux noirs et gros, des ailes qui sont velues et un thorax bossu. (Figure 41)



Figure 40 : Tri sous loupe binoculaire des spécimens capturés

La séparation des phlébotomes selon le sexe est basée essentiellement sur la morphologie de l'organe génital, le génitalia (Figure 41). Chez le mâle, l'armature génitale très développée est allongée, tandis que chez les femelles est simple, rudimentaire et plutôt interne. (Figure 41)

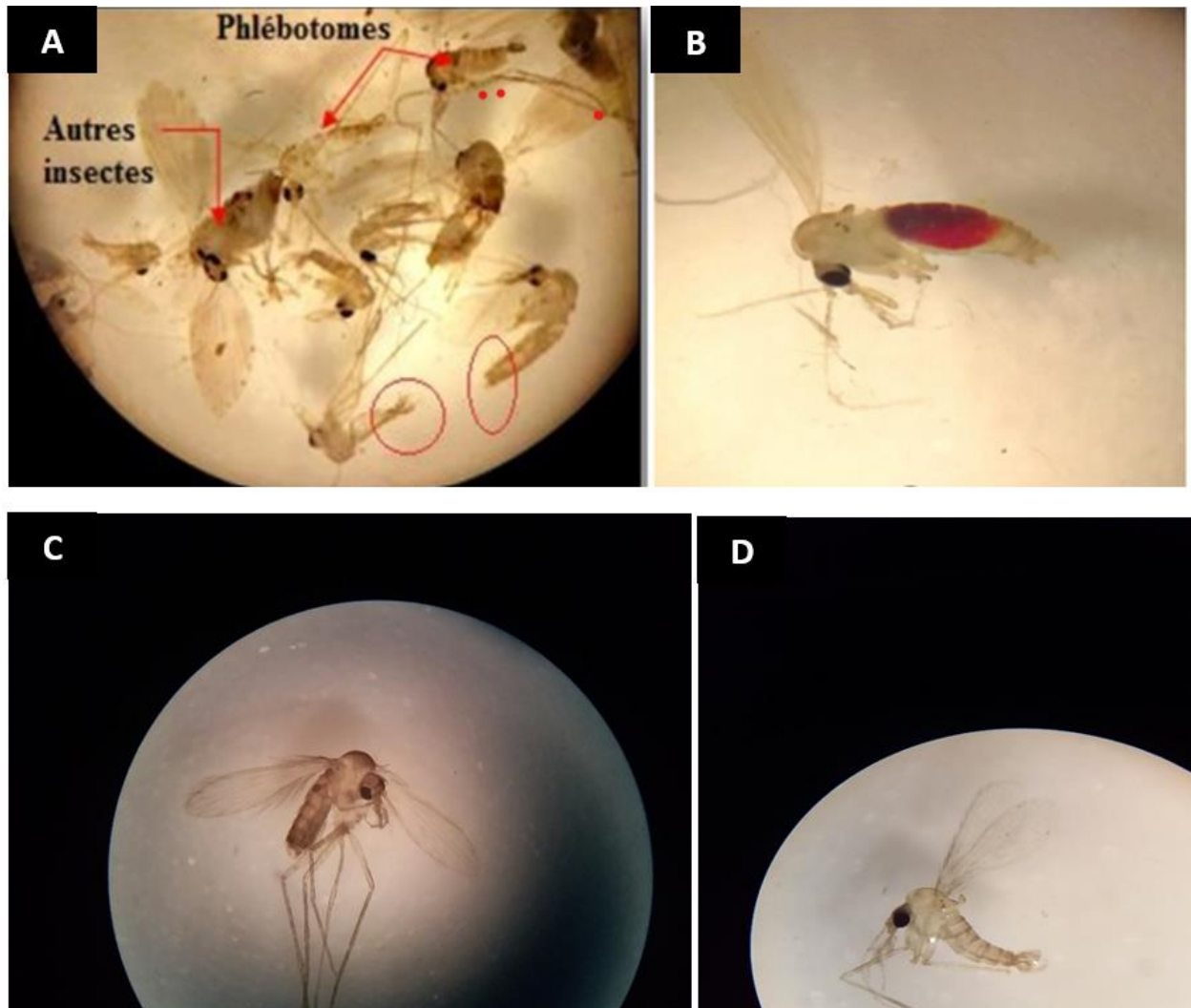


Figure 41: Séparation des phlébotomes par sexe, sous loupe binoculaire
A : Examen d'un échantillon ; B : Femelle gorgée ; C : Phlébotome femelle ; D : Phlébotome mâle
(Photos personnelle)

2.2.4.3 Eclaircissement

Les phlébotomes et les autres insectes capturés sont versés dans une coupelle dans laquelle s'effectuent toutes les manipulations nécessaires à l'éclaircissement

L'alcool est soutiré à l'aide d'une pipette Pasteur munie d'une poire en caoutchouc, en prenant bien soin de ne pas endommager et de ne pas aspirer les phlébotomes, puis, ces derniers sont éclaircis avec une solution de potasse (KOH) à 20 % pendant 03 heures. La dernière étape consiste à faire passer les spécimens de phlébotomes dans 03 bains d'eau distillée pendant 15min pour chaque bain.

2.2.4.4 Montage

Après éclaircissement, les spécimens sont placés pendant 2 heures minimum dans le liquide de Marc-André qui est composé de 30 ml d'Eau distillée, 30g d'Hydrate de Chloral et 30 ml d'Acide acétique cristallisable. Une conservation prolongée des spécimens dans ce liquide ne présente pas d'inconvénients. Les phlébotomes sont montés directement dans une goutte de liquide de Marc-André, La tête est déposée sur sa face ventrale afin de rendre plus aisée l'observation des armatures pharyngiennes.

Les génitalia mâles et la partie distale de l'abdomen des femelles sont déposés sur leurs faces latérales pour mettre en évidence les différents éléments nécessaires à la diagnose spécifique.

2.2.4.5 Identification morphologique des spécimens

L'identification des échantillons est effectuée au Laboratoire de Parasitologie (Faculté de Médecine, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou). Après montage des phlébotomes entre lame et lamelle, les spécimens sont observés avec un microscope photonique portant quatre objectifs : x4, x10, x40, x100. Chaque échantillon est identifié sur la base des observations morphologiques des adultes selon la clé de détermination des phlébotomes d'Algérie établie par Dedet et al., (1984) et Boussa (2008).

- Pour les phlébotomes mâles : morphologie externe de l'appareil génital et, si nécessaire, anatomie de l'armature pharyngienne (*Phlebotomus*) ou cibariale (*Sergentomyia*)
- Pour les phlébotomes femelles : anatomie des spermathèques, de l'armature cibariale et pharyngienne.

2.3 Analyse statistique

Les données sont recueillies sur le tableur Excel de Microsoft version 2019.

Pour le traitement des données, analyse statistique et illustrations graphiques, nous avons utilisé le logiciel R 4.4.1 et son interface RStudio qui est un environnement de développement intégré complétant R en fournissant un éditeur de script et des fonctionnalités pratiques d'édition et d'exécution du code¹.

Le calcul de l'intervalle de confiance des moyennes, au risque de 5% est déterminé par le test de Student quand la variable suit une distribution normale, sinon, nous faisons appel au test non paramétrique de Wilcoxon et Mann-Whitney. Pour l'intervalle de confiance d'un pourcentage nous avons utilisé la loi binomiale.

¹ R Core Team (2024). *_R: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.

Partie pratique

Pour la comparaison de deux moyennes nous avons utilisés le test de Wilcoxon et Mann-Whitney, la comparaison de plusieurs moyennes, nous faisons appel au test ANOVA quand la distribution est normale et les variances ne sont pas trop différentes, sinon nous utilisons le test non paramétrique de Kruskal-Wallis.

Pour la comparaison des proportions, nous avons utilisés le test du Khi 2 si les effectifs théoriques sont supérieurs à 5, sinon nous avons utilisé le test exact de Fisher.

Nous avons considéré les différences significatives si le degré de confiance ou « *p-value* » était inférieur à 0,05.

3 Résultats et Interprétation

3.1 Résultats de l'étude des leishmanioses cutanées

Sur les 300 patients orientés au niveau du laboratoire de Parasitologie- Mycologie Médicale du CHU Nedir Mohammed à Tizi-Ouzou, 95 cas de leishmaniose cutanée sont confirmés, soit un taux de positivité de 31.7%, $IC_{95} = [26,4\% - 37,3\%]$. Ce résultat est représenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau V: Répartition des résultats globaux des prélèvements cutanés

Diagnostic	Effectif	Taux %
Positif	95	31,7
Négatif	205	68,3
Total	300	100

Le diagnostic positif de la L.C est retenu soit par un examen direct positif, soit par une culture positive. Soit par une PCR positive.

Ces résultats globaux sont répartis selon les années et sont représentés dans le tableau VI

Tableau VI: Répartition annuelle des Leishmanioses cutanées

Année	Positif	Négatif	Total	Taux positif
2015	6	26	32	18,80%
2016	8	20	28	28,60%
2017	20	31	51	39,20%
2018	17	20	37	45,90%
2019	22	46	68	32,40%
2020	14	32	46	30,40%
2021	8	30	38	21,10%
Total	95	205	300	31,70%

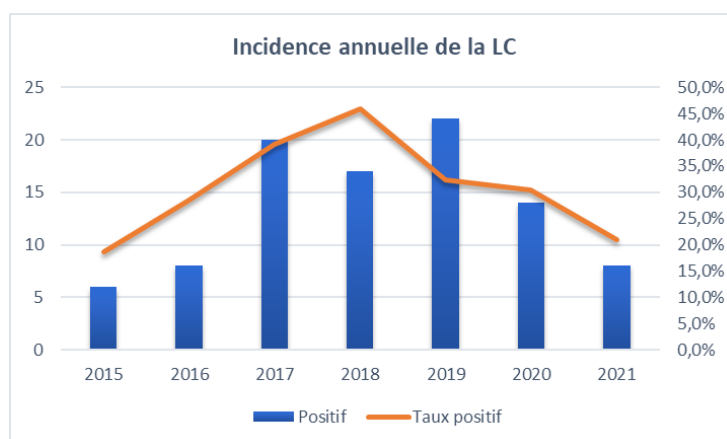


Figure 42 : Distribution des Leishmanioses cutanées selon les années

D'après cette figure, nous remarquons que Les années 2017, 2018 et 2019 ont enregistré le plus grand nombre de cas mais le taux de positivité le plus élevé fut noté durant l'année 2018 (45,9%).

Nous nous sommes intéressés à l'évolution de la LC au cours de l'année, pour cela nous avons répartis nos cas positifs en fonction des saisons (tableau VII) et en fonction des mois (Figure 43).

Tableau VII: Répartition des cas de LC selon les saisons

Saison	Positif	Négatif	Total	Taux positif
Hiver	35	47	82	42,68%
Printemps	14	38	52	26,92%
Eté	11	49	60	18,33%
Automne	35	71	106	33,02%
Total	95	205	300	31,67%

Tableau VIII: Répartition des cas de LC selon les saisons Automne/Hiver et Printemps /Eté

Saison	Positif	Négatif	Taux positif
Automne/hiver	70	118	37,23%
Printemps/été	25	87	22,32%
Total	95	205	31,67%

En termes de saisons, selon le tableau, c'est en automne et en hiver que sont enregistrés le plus grand nombre de cas et que l'incidence est la plus élevée.

Partie pratique

Si nous assemblons les saisons automne/hiver versus printemps/été, nous obtenons les résultats suivants, nous retrouvons respectivement les incidences suivantes : 37,23% et 22,32%, la différence est significative, le test exact de Fisher nous donne un $p\text{-value} = 0.007$.

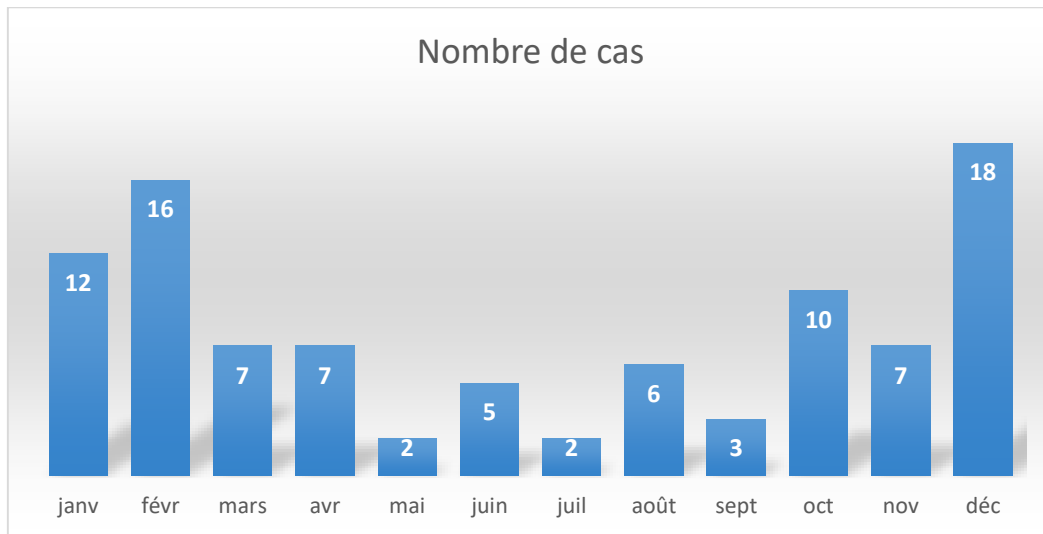


Figure 43 : Distribution mensuelle du nombre de cas de LC

Cette figure nous montre que la LC est diagnostiquée au cours de toute l'année mais la majorité des cas est diagnostiquée entre le mois d'octobre et le mois de février, et c'est le mois de Décembre qui a enregistré le plus grand nombre de cas.

La répartition des cas positifs selon le sexe est représentée dans la figure 44

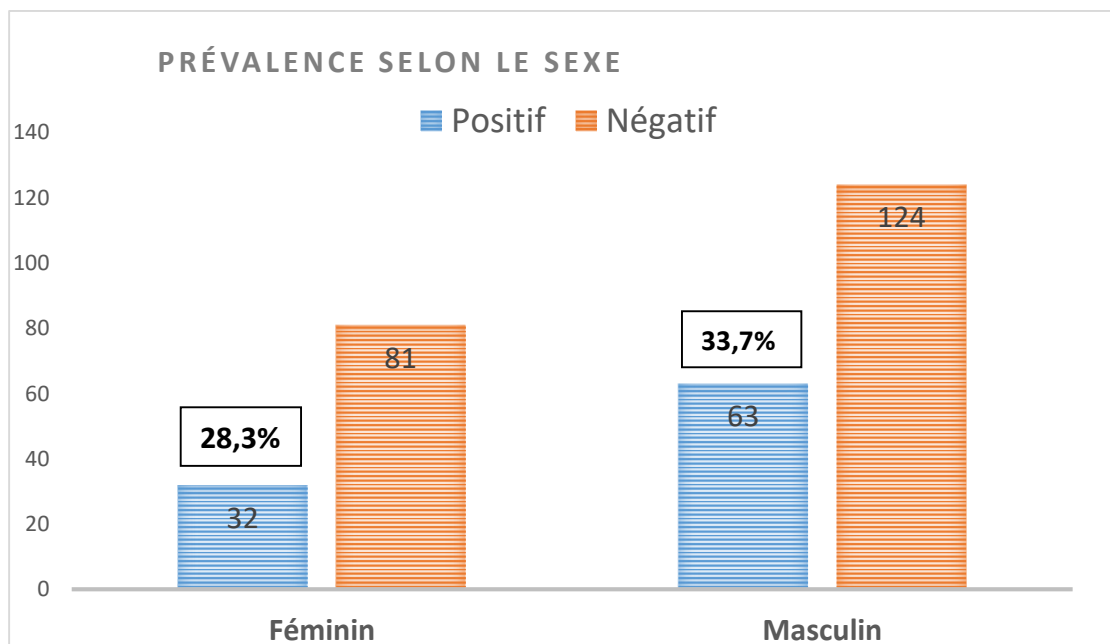


Figure 44: Distribution des cas de LC en fonction du sexe

Partie pratique

Nous notons que la prévalence de la LC chez le sexe féminin est de 28,3% et chez le sexe masculin, elle est de 33,7%. Cette différence n'est pas significative, on ne peut pas affirmer que le sexe influe sur la leishmaniose cutanée.

Dans le but de voir quelle est la tranche d'âge qui est touchée par la LC, nous avons répartis nos patients en classe d'âge (Tableau IX)

Tableau IX : Prévalence de la LC suivant l'Age des patients

Classe d'âge	Nombre de cas positifs	Taux de positivité (%)
(0,10]	25	26,3
(10,20]	11	11,6
(20,30]	15	15,8
(30,40]	12	12,6
(40,50]	12	12,6
(50,60]	11	11,6
(60,75]	9	9,5
Total	95	100

D'après ce tableau, nous remarquons que la classe d'âge la plus fréquemment rencontrée est celle des enfants de moins de 10 ans avec 26.3% de l'ensemble des patients diagnostiqués ($p = 0.049$), suivie de la classe de (20-30] soit un taux de 15,8 %. La classe d'âge de (60,75] a enregistré le taux le plus faible.

Par ailleurs, si nous comparons la moyenne d'âge des patients atteints de leishmaniose cutanée avec celle des patients négatifs, nous trouvons respectivement 30,6 ans et 37.3 ans, le test de Wilcoxon/Mann-Whitney nous confirme que la différence est significative ($p = 0.017$). (Tableau X)

Tableau X : Répartition des cas positifs suivant l'Age moyen des patients

Diagnostic	Age moyen en années
Positif	30,6
Négatif	37,3

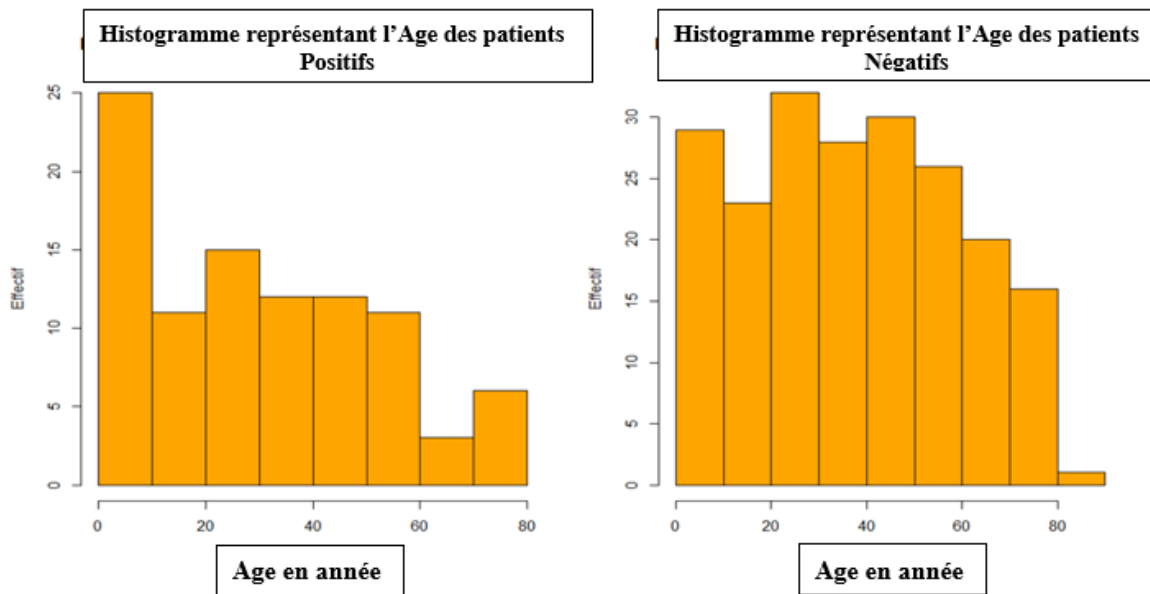


Figure 45 : Histogrammes représentant l'âge des patients positifs et négatifs

A travers cette figure, On peut noter que chez les patients atteints de LC, l'effectif le plus important se retrouve chez les jeunes dont l'âge moyen est de 30,6 ans, contrairement aux autres patients non atteints de LC où l'âge est distribué de façon plus homogène.

Pour l'étude des caractéristiques cliniques des cas de LC, l'exploitation des résultats a été faite selon le nombre de lésions (Tableau XI), leurs localisations (Tableau XII), leurs diamètres (Tableau XIV) ainsi que leurs aspects (Tableau XVIII).

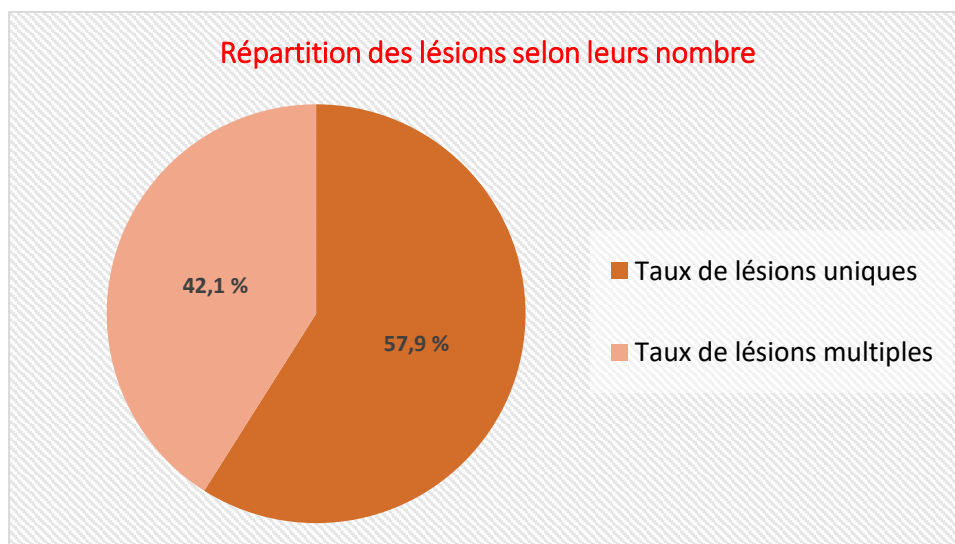


Figure 46 : Répartition des lésions selon leur nombre

Cette figure nous montre que les patients atteints de LC ayant une lésion unique prédominent par rapport aux patients présentant 2 lésions et plus.

Tableau XI Répartition des résultats positifs selon le nombre de lésions

Nombre de lésions	Fréquence	Pourcentage%
1	55	57,9
2	13	13,7
3	11	11,6
4	5	5,3
5	2	2,1
6	3	3,2
7	2	2,1
8	1	1,1
9	2	2,1
13	1	1,1
Total	95	100

D'après ce tableau, nous remarquons que Les lésions uniques sont les plus retrouvées soit un taux de 57.9%, IC₉₅ = [47% - 68%].

Les patients avec 2 ou trois lésions représentent respectivement 13,7% et 11.6%. Des nombres de plus importants de lésions ont été observés, mais avec des taux très faibles.



Figure 47 : Nombre de lésions
A : lésion unique ; B : Lésions multiples
(Photos personnelles)

Tableau XII : Répartition des résultats positifs selon la localisation des lésions

Localisation	Nombre de lésions	Taux
Membre inférieur	116	53,00%
Membre supérieur	56	25,60%
Face	37	16,90%
Tronc	10	4,60%
Total	219	100,00%

Nous avons dénombré un total de 219 lésions, uniques ou multiples, d'après ce tableau, la plupart de ces lésions sont retrouvées au niveau du membre inférieur avec 116 lésions, suivi du membre supérieur avec 56 lésions, les lésions de la face représentent un taux de 16,9%, par ailleurs, la localisation au niveau du tronc est la moins fréquente, ($p < 0.001$).

Tableau XIII : Répartition des cas de LC selon la localisation au niveau de la face

Localisation de la face	Effectif	Taux %
Joue	17	45,94 %
Front	7	18,91 %
Nez	6	16,21 %
Menton	3	8,10 %
Oreille	3	8,10 %
Paupière	1	2,70 %
Total	37	100 %

Selon ce tableau, nous notons que pour les lésions siégeant au niveau du visage, la joue est la localisation prédominante avec 17 lésions soit 45,94 % suivi du front et du nez, les autres localisations tels que le menton, paupières et les oreilles représentent un taux minime.

Tableau XIV : Répartition des LC selon la localisation et le Diamètre des lésions

Localisation	Diamètre (cm)
Face	1,99
Membre inférieur	2,34
Membre supérieur	2,74
Tronc	3,05

Nous remarquons que Les lésions de gros diamètre sont retrouvées au niveau du tronc, les plus petites, au niveau de la face. La différence de taille entre les lésions de la face et celles du tronc, ainsi que celles du membre supérieur et inférieur est très significative ($p = 0.005$).



Figure 48 : Taille des lésions

A : Petite lésion sur la face ; B : lésion de grande taille sur le membre supérieur (Photos personnelles)

Partie pratique

Tableau XV : Répartition des cas de LC selon l'Age des patients et selon la localisation

Localisation	Age moyen
Membre inférieur	30,3 ans
Membre supérieur	43,1 ans
Tronc	44,9 ans
Visage	16,7 ans

On remarque que la localisation au niveau de la face est retrouvée principalement chez les jeunes sujets (âge moyen 16,7 ans), contrairement à la localisation au niveau des membres supérieurs et le tronc où la moyenne d'âge est respectivement de 43,1 ans et 44.9 ans.

Le test de Kruskal-Wallis nous confirme que cette différence est très significative ($p < 0.001$).

Pour une meilleure compréhension de la distribution des lésions par tranche d'âge, nous avons élaboré le tableau suivant.

Tableau XVI : Localisation des lésion selon les tranches d'age

Localisation	Tranches d'âge en année									
	(0,5]		(5,10]		(10,40]		(40,60]		(60,80]	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Membre inférieur	3	18.8%	5	55.6%	15	39.5%	7	30.4%	3	33.3%
Membre supérieur et inférieur	0	0.0%	0	0.0%	4	10.5%	2	8.7%	0	0.0%
Membre supérieur	0	0.0%	2	22.2%	7	18.4%	9	39.1%	4	44.4%
Multiple	0	0.0%	1	11.1%	2	5.3%	3	13.0%	0	0.0%
Visage	13	81.2%	1	11.1%	10	26.3%	2	8.7%	2	22.2%
Total	16	100%	9	100%	38	100%	23	100%	9	100%

Nous remarquons que les enfants de moins de 5 ans sont au nombre de 16, la localisation des lésions au niveau du visage est la plus fréquente et représente 81.2% des cas. Pour les tranches d'âge (40 -60 ans) et (60 – 80 ans), la localisation au niveau du membre supérieur est la prédominante. Le test du Khi2 confirme une différence significative entre la distribution des lésions suivant les classes d'âge ($p = 0.0018$).

Tableau XVII : Répartition des lésions suivant la localisation et le sexe des patients

localisation	Féminin	Masculin	% Féminin	% Masculin
Face	11	15	34,4%	23,8%
Généralisée	0	2	0%	3,2%
Deux Membres	2	5	6,3%	7,9%
Membre inférieur	12	25	37,5%	39,7%
Membre supérieur	7	15	21,9%	23,8%
Tronc	0	1	0%	1,6%
Total	32	63	100%	100%

Le test du Kh2 ne donne aucune différence significative dans la distribution des lésions chez les hommes et les femmes ($p = 0,77$).

Nous avons constaté au cours de notre étude que les patients présentaient des lésions d'aspect variable et polymorphe, ces dernières sont réparties selon leur aspect clinique et sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVIII : Répartition des lésions cutanées selon leurs aspects clinique

Aspect	Effectif	Taux %
Ulcéro croûteuse	36	37,9
Inflammatoire	20	21,1
Croûteuse	11	11,6
Ulcérée	10	10,5
Autre (*)	6	6,3
Nodulaire	4	4,2
Squameuse	3	3,2
Papuleuse	2	2,1
Verruqueuse	2	2,1
Lupoïde	1	1,1

(*) : érythémateuse, érysipeloïde, plaque infiltrée, sporotrichoïde

Partie pratique

Nous notons que les lésions ulcéro-croûteuses constituent l'aspect clinique de la leishmaniose cutanée le plus fréquent avec un taux de 37.9%, suivi de la forme inflammatoire soit un taux de 21,1, viennent ensuite les formes croûteuses et ulcérées avec des taux respectivement de 11,6 et 10,5.

Il est à noter que le polymorphisme clinique des lésions est nettement observé au cours de notre étude.

En plus des formes mentionnées dans le tableau ci-dessus, nous avons également observé d'autres présentations cliniques telles que la forme sporotrichoïde, érythémateuse, des plaques infiltrées ainsi qu'une forme érysipéloïde.

Suite à l'identification par biologie moléculaire de toutes les espèces de *Leishmania*, 3 espèces ont été identifiées au cours de notre travail, il s'agit de *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica* (*syn killicki*).

La prévalence des espèces est détaillée dans le tableau ci-dessous

Tableau XIX : Prévalence des différentes espèces de *Leishmania*

Espèce	Effectif
<i>L. infantum</i>	45
<i>L. major</i>	40
<i>L. tropica</i>	2
Non identifiée	8
Total	95

D'après ce tableau, nous remarquons que l'espèce *L. infantum* prédomine avec 45 cas contre 40 cas de l'espèce major, par ailleurs *L. tropica* est identifié chez 2 patients.

Nous nous sommes intéressés durant notre étude aux particularités cliniques des lésions engendrées par les trois espèces, pour cela, nous avons étudié le nombre de lésions (Tableau XX), leurs localisations (Tableau XXI), leurs taille (Tableau XXII), leurs durées d'évolution (Tableau XXIII) ainsi que leurs aspects cliniques de chaque espèce (Tableau XXIV).

Tableau XX : Répartition du nombre de lésions selon l'espèce de *Leishmania*

Espèce	Lésions multiples	Lésion unique	Total	Taux de lésions uniques	Taux de lésions multiples
<i>L. infantum</i>	9	36	45	80 %	20 %
<i>L. major</i>	25	15	40	38%	62 %
<i>L. tropica</i>	0	2	2	100%	0,00%
Non identifiée	5	3	8	37,5 %	62,5 %

On peut noter que les patients infectés par *L. infantum* présentaient généralement une lésion unique, soit un taux de 80 % contre seulement 38% pour *L. major*, la différence est très significative ($p < 0.001$). Les deux cas infectés par *L. tropica* ont présenté une lésion unique.

Tableau XXI : Répartition des cas de LC selon la localisation et selon l'espèce en cause

Espèce	Visage	Membre inférieur	Membre supérieur	Tronc	Total
<i>L. infantum</i>	23	11	11	0	45
<i>L. major</i>	6	21	12	1	40
<i>L. tropica</i>	1	1	0	0	2
Non identifiée	0	3	4	1	8
Total	30	33	24	1	95

D'après ce tableau, on note que les 3 espèces sont responsables de lésions siégeant sur plusieurs parties du corps, en effet, la localisation privilégiée de *L. infantum* est bien le visage avec 23 cas, suivi des membres supérieurs et inférieurs, contrairement à *L. major* dont les lésions étaient survenues essentiellement au niveau des membres inférieurs avec 21 cas suivis des membres supérieurs avec 12 cas mais n'épargnant pas le visage. Quant à *L. tropica*, les 2 cas sont survenus au niveau du visage et les membres inférieurs.

Le diamètre de chaque lésion est mesuré à l'aide d'un pied à coulisse, chez nos patients, il varie entre, moins d'un centimètre à 7 centimètres avec une moyenne de 2.4 cm (Tableau XXII).

Tableau XXII : Distribution des cas positifs selon la taille des lésions et l'espèce de *Leishmania*

Espèce	Taille en cm
<i>L. infantum</i>	1,96
<i>L. major</i>	2,71
<i>L. tropica</i>	2,25
Non fait	2,25

Si nous considérons la taille des lésions suivant l'espèce de *Leishmania*, on peut noter que les lésions dues à *Leishmania major* sont plus grandes que celles dues à *Leishmania infantum* (2.71 cm vs 1.96 cm en moyenne), cette différence est très significative, le test de Kruskal-Wallis nous donne un *p-value* < 0,001.

Concernant la durée moyenne d'évolution des lésions, elle est d'environ 5 mois avec un minimum de 1 mois et un maximum de 4 années (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Répartition des résultats cutanés positifs selon la durée d'évolution de la lésion

Espèce	Durée d'évolution en mois
<i>L. infantum</i>	6,44
<i>L. major</i>	3,27
<i>L. tropica</i>	2
Non identifiée	4

Si nous comparons la durée d'évolution des lésions en fonction de l'espèce de *Leishmania* en cause, nous constatons que la durée moyenne la plus longue est observée pour les lésions dues à *Leishmania infantum* et la durée la plus courte est observée pour *L. tropica* et *L. major* ($p < 0,001$).

Concernant la nature des lésions, les différents aspects cliniques sont représentés dans le tableau XXIV.

Tableau XXIV : Répartition des cas de LC selon l'aspect clinique des lésions et l'espèce de *Leishmania*

Aspect	<i>L. infantum</i>	<i>L. major</i>	<i>L. tropica</i>	Non identifié	Total
Inflammatoire	19	0	0	1	20
Ulcéro-croûteuse	5	26	2	3	36
Nodulaire	4	0	0	0	4
Lupoïde	1	0	0	0	1
Croûteuse	5	5	0	1	11
Papuleuse	2	0	0	0	2
Squameuse	3	0	0	0	3
Ulcérée	2	7	0	1	10
Verruqueuse	1	0	0	1	2
Autre	3	2	0	1	6
Total	45	40	2	8	95

D'après ce tableau, un polymorphisme lésionnel des LC est observé pour l'espèce *L. infantum* ou la forme inflammatoire prédomine avec 19 cas, suivis de la forme croûteuse avec 5 cas, d'autres formes cliniques sont aussi retrouvées comme la forme ulcéro croûteuse, papuleuse ...ect.

Concernant *L. major*, l'aspect ulcéro-croûteux est la forme clinique la plus fréquente des lésions avec 26 cas suivi de la forme ulcérée et croûteuse avec respectivement 7 cas et 5cas, quant à *L. tropica*, les 2 cas ont présenté la forme ulcéro-croûteuse.

Cette distribution de l'aspect des lésions suivant l'espèce de *Leishmania* est très significative ($p < 0.001$)

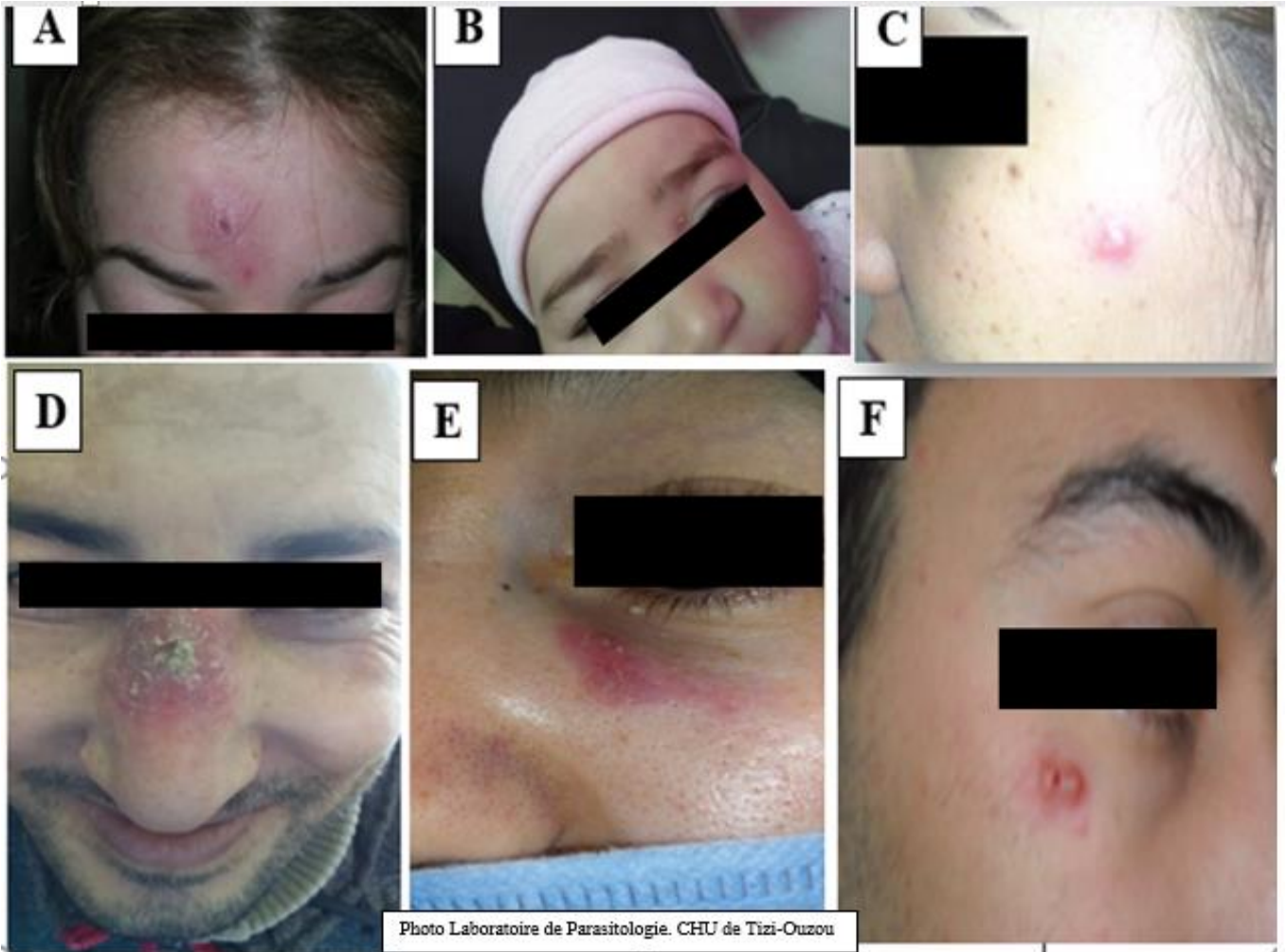


Figure 49 : Quelques aspects cliniques dus à *L. infantum*
A : Forme inflammatoire ; B-C : Forme papuleuse ; D : Forme ulcéro-croûteuse ; E : Forme Erythémato-squameuse ; F : Forme lupoïde
(Photos personnelles)



Figure 50 : Quelques aspects cliniques dus à *L. major*

A-B-C-D : Forme ulcéro-croûteuse ; E : : Forme ulcérée ; F : Forme croûteuse ; G : plaque infiltrée
(Photos personnelles)

Le résultat de l'identification des espèces de *Leishmania* a été aussi exploité selon l'âge des patients, Ainsi les résultats obtenus en fonction de l'espèce en cause sont représentés dans le tableau XXV.

Tableau XXV : Répartition des cas de LC selon les espèces et selon l'Age des patients

Espèce	Age moyen en année
<i>L. infantum</i>	26,3
<i>L. major</i>	32,6
<i>L. tropica</i>	41,5
Non fait	51,6

Selon ce tableau, on note que *L. infantum* touche la tranche d'âge jeune dont L'âge moyen est de 26.3 ans. Quant à *L. major*, l'âge moyen des patients infectés par cette espèce est de 32.6 ans. Pour *L. tropica*, L'âge moyen des patients est de 41,5, La différence est significative ($p = 0.02$).

Concernant le diagnostic de la LC, trois techniques furent utilisées : l'examen direct, la culture sur les milieux NNN ou blanc d'œuf et la PCR.

Il faut toutefois noter que les 300 patients n'ont pas bénéficié des 3 techniques à la fois et tous les patients diagnostiqués positifs par une seule technique sont considérés comme atteints de LC, les résultats sont représentés dans le tableau XXVI.

Tableau XXVI : Répartition des prélèvements cutanés selon les différentes Techniques de diagnostic utilisées

Technique	Effectif des prélèvements
Examen direct	300
Culture	169
PCR	298

Ce tableau montre que l'examen direct a été effectué pour l'ensemble des patients, tandis que la PCR a été réalisée sur 298 prélèvements. En revanche, seulement 169 prélèvements ont été mis en culture sur les milieux spécifiques.

Dans le but d'étudier l'apport des 3 méthodes dans le diagnostic de la LC, nous avons dressé un tableau comparant les différents taux de positivité de chaque technique (Tableau XXVII).

Partie pratique

Tableau XXVII : Répartition des résultats positifs suivant les différentes Techniques utilisées

Diagnostic	Positif	Négatif	Taux de positifs
Examen direct	74	226	24,70%
Culture	33	136	19,50%
PCR	90	208	30,20 %
Par une des trois	95	205	31,70%

Sachant que le taux global de positivité est de 31,7%, on note que parmi ces techniques, c'est la PCR qui a donné un taux de positivité proche du taux global soit 30,2 %.

L'examen direct et la culture ont donné des taux inférieurs au taux global soit respectivement 24,7% et 19,5%.

Nos résultats sont aussi exploités pour apprécier la place de chaque technique dans le diagnostic positif de la LC, pour cela, nous avons comparé l'examen direct et la culture puis l'examen direct et la PCR, les résultats sont représentés dans les tableaux XXVIII.

Tableau XXVIII : comparaison de l'examen direct et de la culture

Diagnostic	Culture	Examen direct
Positif	33	28
Négatif	131	141
Contaminée	5	0
Total	169	169

Sur les 169 prélèvements qui ont bénéficié des deux méthodes de diagnostic à savoir l'examen direct et la culture, 28 étaient positifs à l'examen direct et 33 étaient positif par la culture, de ce fait, nous constatons que la culture a corrigé 5 prélèvements qui étaient négatifs à l'examen direct.

Tableau XXIX : Comparaison des résultats de la PCR et de l'examen direct/culture

Diagnostic	PCR	Examen direct /Culture
Positif	90	82
Négatif	208	216
Total	298	298

Partie pratique

A travers ce tableau, nous notons que l'effectif des prélèvements positifs par examen direct et ou culture est de 82 cas, tandis que ceux qui étaient positifs par PCR est de 90cas, en effet la PCR a redressé 8 cas de LC.

Afin de connaitre la répartition géographique de tous les cas de LC diagnostiquée, nous nous sommes intéressés au lieu de résidence et au lieu de séjour de chaque patient atteint,

La prévalence globale de la LC est représentée dans le tableau XXX.

Tableau XXX : Prévalence de la LC selon l'origine géographique des patients

Origine	Positif	Négatif	Total	Prévalence
Hors Tizi Ouzou	24	24	48	50,00%
Tizi Ouzou	71	181	252	28,20%
Total	95	205	300	31,70%

Sur les 300 malades examinés, suspects de LC, 252 proviennent de la région de Tizi Ouzou et 48 d'autres régions d'Algérie. La prévalence pour les patients originaires de Tizi Ouzou est de 28,2%, IC₉₅ = [22,7% - 34,2%], alors que ce taux est de 50%, IC₉₅ = [35,2% - 64,8%] pour les patients hors département. Il semble que la prévalence de la leishmaniose cutanée est plus faible dans la région de Tizi Ouzou ($p = 0,004$).

Concernant les patients venant d'autres régions d'Algérie, leur provenance ainsi que la prévalence de la LC sont illustrées dans le tableau XXXI.

Tableau XXXI : Répartition des patients selon leurs provenances

Département	Négatif	Positif	Total	Prévalence
Alger	2	2	4	50%
BBA	1	0	1	0%
Bouira	4	4	8	50%
Boumerdes	11	17	28	61%
Est	2	1	3	33%
Nigeria	1	0	1	0%
Ouest	2	0	2	0%
Tunisie	1	0	1	0%
Total	24	24	48	50%

Partie pratique

Nous notons que la prévalence n'est pas homogène. Le nombre de patients examinés est très faible ce qui ne nous permet pas d'estimer le véritable taux des prévalences, hormis la région de Boumerdes avec 28 patients où nous avons enregistré un taux de positivité de 61%, $IC_{95} = [40,6\% - 78,5\%]$, le nombre de cas pour les autres régions est anecdotique.

Afin d'estimer la prévalence de la LC dans la wilaya de Tizi Ouzou, nous avons étudié les cas positifs chez les patients résidents dans la wilaya de Tizi Ouzou, avec ou sans notion de séjour en dehors de la wilaya, ainsi les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous

Tableau XXXII : Répartition des cas positifs selon la notion de séjour

Séjour	Nombre de positifs	Nombre de négatifs	Total	Taux Positif
Aucun séjour	32	157	189	17%
Est	4	7	11	36%
Grand-Sud	4	5	9	44%
Ouest	2	3	5	40%
Haut-Plateaux/Sud	29	9	38	76%
Total	71	181	252	28,20%

Selon ce tableau, parmi les 252 patients résidant dans la wilaya de Tizi Ouzou, 189 avouent n'avoir jamais quitté le territoire de la wilaya, de ce fait, ils ont contracté la LC dans la wilaya de Tizi Ouzou ce qui fait un taux de positivité de 17 %.

Nous rapportons donc au cours de notre étude que la prévalence de la leishmaniose cutanée dans la région de Tizi-Ouzou est de 17 %.

Pour les patients qui ont séjourné hors de la wilaya, la prévalence la plus élevée est retrouvée chez les sujets qui se sont déplacé dans les Haut-Plateaux, notamment M'sila et Boussaâda (76%), viennent ensuite le Grand-Sud et l'Ouest du Pays avec respectivement 44% et 40%. Cette différence de distribution de la prévalence selon la notion de séjour est très significative ($p < 0,001$).

Concernant la distribution géographique des espèces de *Leishmania*, elle est représentée dans le tableau ci-dessous, suivant le lieu de séjour des patients.

Tableau XXXIII : Distribution des espèces du genre *Leishmania* selon le lieu de séjour

Lieu	<i>L. infantum</i>	<i>L. major</i>	<i>L. tropica</i>	Non identifié	Total
Aucun séjour	40	3	0	1	44
Est ⁽¹⁾	2	4	0	1	7
Grand-Sud ⁽²⁾	0	5	0	2	7
Haut-Plateaux ⁽³⁾	2	10	0	3	15
Nord -Sahara ⁽⁴⁾	0	18	2	1	21
Ouest ⁽⁵⁾	1	0	0	0	1
Total	45	40	2	8	95

(1) : Annaba – Jijel – Souk ahras – Boussaâda

(2) : Adrar – Tamanrasset – Tindouf - Illizi

(3) : M’Sila - Bordj Bou Arreridj – Sétif – Oum El Bouaghi – Batna – Khenchela –Tissemsilt - Tiaret Saida – Naâma – El Bayadh.

(4) : Biskra - Ghardaïa – Touggourt –Bechar

(5) : Ain Defla – Sidi Bel Abbas – Ain Temouchent

Parmi les patients ayant signalé un séjour en dehors de la région de Tizi Ouzou, 21 ont séjourné dans le Nord –Sahara, Parmi eux, 18 ont été infectés par *Leishmania major* et 2 par *Leishmania tropica*, cette dernière espèce est isolée à Ghardaïa. Concernant la région des Haut-Plateaux, 15 patients ont présenté une LC, 10 étaient affectés par *Leishmania major*, et 2 par *Leishmania infantum*.

En ce qui concerne les 5 patients qui s’étaient déplacés dans le Grand-Sud, tous les 5 étaient infectés par *Leishmania major*.

Parmi les 7 patients ayant séjourné dans l’Est du pays, 4 présentaient une leishmaniose cutanée due à *Leishmania major* et 2 à *Leishmania infantum*. Quant au patient ayant séjourné dans l’Ouest du pays, il a présenté une leishmaniose cutanée due à *Leishmania infantum*.

Par ailleurs, sur les 44 patients n’ayant jamais quitté la région de Kabylie, 40 sont infectés par *L. infantum*, en revanche, 3 patients ont présenté une leishmaniose cutanée zoonotique à *L. major*, ce qui plaide pour introduction de *Leishmania major* dans la région de Tizi-Ouzou.

Concernant ces 3 patients (Figure 51), ils ne présentaient aucune notion de séjour durant les 3 dernières années précédant leurs prélèvements, ce qui fait qu’ils ont contracté la LC dans leur entourage

Figure 52 : Répartition des différentes espèces de *Leishmania* dans la wilaya de Tizi-Ouzou

3.2 Cas cliniques

Cas clinique N°1 : Leishmaniose cutanée de type sporotrichoïde due à *L. major*.



(Photo personnelle)

Il s'agit d'un patient âgé de 42ans, originaire de Makouda (Tizi-Ouzou), fonctionnaire à M'sila, sans antécédents pathologiques particuliers.

Ce patient a présenté deux lésions primitives ulcéro-croûteuses associés à des nodules sporotrichoïdes apparus 3 semaines après les lésions initiales.

Devant la confirmation parasitologique de la leishmaniose cutanée, un traitement par le Glucantime en intra musculaire a été instauré.

Au cours de son hospitalisation, les lésions primitives ont cicatrisé mais deux nouveaux petits nodules sont apparus.



(Photo personnelle)

La forme sporotrichoïde de la leishmaniose cutanée est définie par la présence de nodules dermo-hypodermiques étagés le long d'un trajet lymphatique à distance de la ou des lésions primitives d'inoculation. Cette forme clinique est habituellement considérée comme rare (Saïd et al, 2014).

Partie pratique

Diverses études ont révélé la possibilité d'une dissémination sous forme de nodules sporotrichoïdes, de papules satellites ou d'indurations sous-cutanées (Al quarshi et al, 2000 ; Masmoudi et al, 2005 ; Kibbi et al, 1987). Les zones généralement touchées sont les membres supérieurs et inférieurs. Il est important de différencier la LC sporotrichoïde des autres infections fongiques (comme la sporotrichose) et des infections bactériennes, notamment celles dues à *Mycobacterium marinum* (Kostman et al, 1993).

Evolution après traitement

Evolution Favorable avec présence de cicatrices brunâtres inesthétiques.

Cas clinique N°2 : Leishmaniose cutanée de type lupoïde due à *L. infantum*



(Photo personnelle)

Il s'agit d'une femme âgée de 66 ans, demeurant à Tizi-Rached (Tizi Ouzou).

Cette patiente est hypertendue, diabétique sous traitement, a présenté un placard érythémateux infiltré de l'oreille droite avec un aspect lupoïde à la vitro pression évoluant depuis 02 ans, mise sous corticothérapie (à titre externe) pour une sarcoïdose cutanée.

L'examen parasitologique de la lésion a objectivé :

- La présence de formes amastigotes de *Leishmania. sp.*

Partie pratique

- La présence de très nombreux filaments mycéliens

Avec présence de très nombreux *Demodex sp* au niveau du front et des joues.

La patiente est hospitalisée au niveau du service de Dermatologie du CHU de Tizi-Ouzou,

mise sous : - Anti fongiques

- Anti biotiques devant la surinfection

- Glucantime à 20 mg par Kg par jour en intra musculaire.

Evolution post thérapeutique

- A J 8 : diminution discrète de l'infiltration ;
- A J 11 : bonne évolution des lésions ;
- A J 14 : très bonne amélioration ;
- A J 18 (J 15 de la dose totale) : très bonne évolution clinique avec régression de l'infiltration et de l'érythème.



Evolution après traitement

La forme lupoïde est peu fréquente, elle est principalement localisée au niveau du visage, en particulier sur le dos du nez et les joues, bien que d'autres localisations aient été également observées.

La lésion réalise un placard papuleux ou papulo-squameux érythémateux infiltré avec apparition de grains jaunâtres lupoïdes à la vitro pression.

Partie pratique

La LC lupoïde induit souvent des erreurs diagnostiques car elle pose le plus de diagnostics différentiels, tant sur le plan clinique qu'histologique, notamment avec le lupus tuberculeux (Landau et al, 1996 ; Masmoudi et al, 2007).

Cas clinique N°3 : Leishmaniose cutanée disséminée due à *L. major*.



A : au niveau de l'avant bras ; B : au niveau de l'épaule ; C : au niveau de la main
D : au niveau du front (Photos personnelles)

Il s'agit d'un patient de 46 ans, présentant diverses lésions sur plusieurs localisations avec des aspects variés.

Au niveau de sa main droite, il a présenté une plaque infiltrée sans ulcérations.

Au niveau du front, il s'agit d'une lésion en plaque non ulcérée.

Au niveau du bras et de l'épaule, il s'agit de plusieurs papules riches en leishmanies ce qui évoque une forme disséminée.

Dans la littérature, la LC disséminée est souvent confondue avec les leishmanioses cutanées diffuses, en effet, ce sont des leishmanioses cutanées localisées qui se caractérisent

Partie pratique

par un nombre de lésions supérieur à 10. Des cas comportant plusieurs centaines de lésions ont été rapportés (Mokni et al, 2014 ; Couppie et al, 2004).

Cas clinique N°4 : Leishmaniose cutanée due à *L. major* dans la région de Mekla, à propos de cinq patients.

Il s'agit de cinq voisins, âgés entre 5 ans et 65 ans, habitant le village Hadjadj dans la commune de Mekla.

Ces patients ont présenté des lésions multiples, dont le nombre varie de 2 à 9, ulcérées ou ulcéro-croûteuses, dont l'aspect clinique évoque la Leishmaniose cutanée zoonotique à *L. major*. Il convient de souligner que ces patients n'ont pas séjourné dans une zone d'endémie de *L. major*.

Tous les patients sont infectés durant le mois d'Aout de l'année 2011 et se sont présentés au laboratoire de parasitologie au mois de Decembre (après une durée d'évolution de 4 mois).

Ils ont rapporté une piqûre de moustiques douloureuse survenue dans leurs entourages familiaux.

Suite à la confirmation parasitologique de la leishmaniose cutanée, ces patients ont été hospitalisés au service des Maladies Infectieuses du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou.

Après avoir vérifié leurs examens pré-thérapeutiques, notamment les bilans sanguins (FNS, bilan rénal, bilan hépatique, crase sanguine), ainsi que l'ECG et le télé thorax, ces patients ont été traités par le Glucantime en intramusculaire en raison de la multiplicité des lésions et de leurs localisations au niveau du visage. À ce traitement anti leishmanien, des soins locaux ont été associés.

La description clinique de ces 5 patients est illustrée dans les photos ci-dessous

Patient N° 1 :



(Photo personnelle)

Partie pratique

Il s'agit d'une femme âgée de 65 ans, sans antécédents pathologiques particuliers.

L'examen clinique a révélé un placard érythémateux en aile de papillon, couvrant de façon symétrique la région centro-faciale (nez et joues), évoquant un érysipèle du visage, associé à deux lésions ulcéro-croûteuse.

La forme érysipéloïde est une forme particulière et rare de la LC (inférieur à 5 % dans la littérature) caractérisée par un placard érythémateux, infiltré et diffus de la face couvrant le nez et les deux joues ; la durée d'évolution est habituellement inférieure à un an, avec une atteinte préférentielle de la femme âgée (Masmoudi et al, 2007).

Les facteurs pouvant être impliqués dans l'apparition de cette forme particulière sont la fragilité cutanée au niveau de la face chez les sujets âgés, plus accentuée chez la femme âgée en raison des changements hormonaux de la ménopause et la réponse immunitaire de l'hôte (Masmoudi et al, 2007).

Evolution après traitement

Bonne évolution sans séquelles cicatricielles.



Patient N° 2 :



Partie pratique

(Photo personnelle)

Homme âgé de 54 ans, présentant 03 lésions ulcéreuses au niveau de l'oreille et du cou.

Evolution après traitement

Favorable sans sequelles cicatricielles.



(Photo personnelle)

Patient N° 3 :



Jeune homme âgé de 24 ans, qui a présenté 9 lésions au niveau des membres supérieurs et inférieurs d'aspect ulcéro crouteux .

Patient N° 4 :



(Photos personnelles)

Enfant âgé de 05 ans, présentant 5 lésions au niveau du visage avec plusieurs localisations : sur le front, l'oreille et sur le menton, d'aspect ulcéro-croûteux.

Patient N° 5 :



(Photo personnelle)

Jeune homme âgé de 27 ans, présentant 03 lésions, 2 lésions au niveau du cou et l'autre au niveau du dos de la main, d'aspect ulcéro-croûteux.

Ces cas cliniques illustrent la diversité des manifestations cliniques des leishmanioses cutanées, particulièrement dans la région de Tizi Ouzou et en Algérie de manière générale.

3.3 Résultats de l'enquête entomologique

Durant les périodes de juillet, août, septembre 2019 et le mois de juin 2021, 516 pièges ont été récupérés sur les 590 posés.

3.3.1 Nombre de phlébotomes capturés et identifiés par station

Sur l'ensemble des phlébotomes capturés seulement 2008 spécimens ont été examinés, le nombre de phlébotomes analysés, dans nos stations d'études est mentionné dans le tableau XXXIV.

Tableau XXXIV : Nombre total de phlébotomes analysés par station

Station	Nombre de Phlébotomes
Hadjadj	992
Akerrou	635
Redjaouna	188
Imkecherene	74
Boghni	71
Tifrit	48
Total	2008

3.3.2 Répartition des phlébotomes par sexe et par station

La séparation par sexe est basée essentiellement sur la morphologie de l'appareil génital le génitalia. Chez le mâle ; l'armature génitale très développée est allongée. Il comprend l'ensemble de style-coxite, les paramètres, les valves pénienues, les lobes latéraux et les crèques (Figure 53).



Figure 53 : Morphologie générale d'un phlébotome adulte mâle (G×10)
(Photo personnelle)

Partie pratique

Chez la femelle, l'appareil génital est simple, rudimentaire, il est représenté par les Spermathèques (figure 54).



Figure 54 : Spermathèques et base d'un phlébotome femelle
(Photo personnelle)

Les résultats de la composition des spécimens selon le sexe, pour l'ensemble des stations, sont présentés dans le tableau XXXV.

Tableau XXXV : Nombre de phlébotomes capturés, identifiés par sexe et par station.

Station	Mâles	Femelles	Abimés	Total
Akerrou	392	136	107	635
Hadjadj	635	218	139	992
Imekecherene	54	20	0	74
Redjaouna	169	15	4	188
Boghni	49	18	4	71
Tifrit	26	5	17	48
Total	1325	412	271	2008

D'après ce tableau, on remarque que la sex-ratio est en faveur des mâles pour toutes les stations, ainsi, sur la totalité des phlébotomes capturés, le nombre de mâles est quasiment le triple de celui des femelles avec 1325 individus mâles contre seulement 412 femelles soit 76, 28 % pour les mâles contre 23, 72 % pour les femelles (Figure 62).

3.3.3 Répartition des phlébotomes par genre, sous-genre et espèces

L'analyse systématique des phlébotomes, principaux vecteurs des leishmanioses, dans la région de Tizi-Ouzou a fait ressortir dix espèces appartenant aux deux genres *Phlebotomus* et *Sergentomyia*. La répartition de ces deux genres est illustrée dans la figure 55.

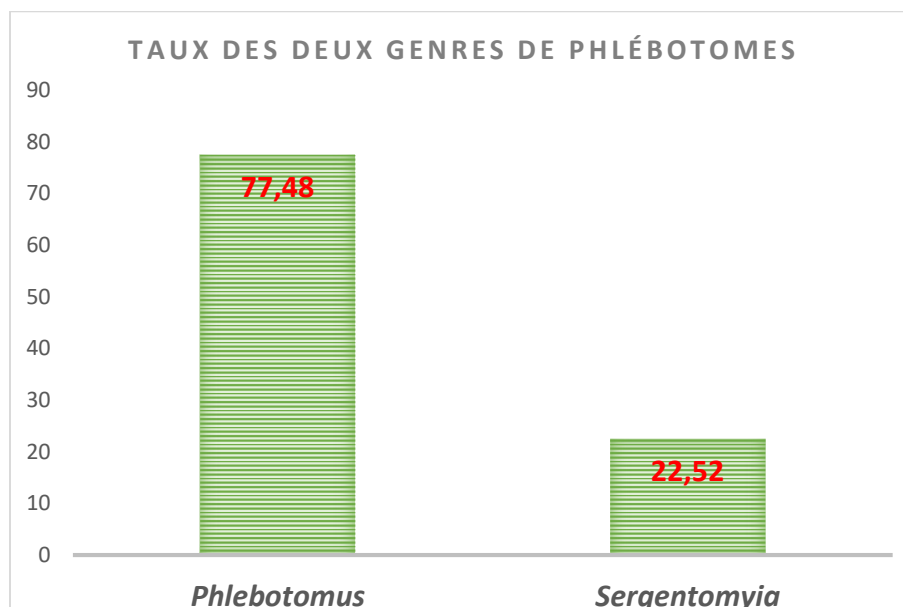


Figure 55 : Répartition des phlébotomes par genre

Cette figure nous montre une prédominance du genre *Phlebotomus* avec 77,48 % des phlébotomes capturés, parmi lequel se recrutent la quasi-totalité des espèces d'intérêt médical contre 22,52 % représenté par le genre *Sergentomyia*.

La répartition des phlébotomes par sous genre et par espèce ainsi que l'abondance numérique des espèces sont représentés dans le tableau XXXVI.

Tableau XXXVI : Répartition des phlébotomes par sous-genre et espèces

Genres	Sous-genres	Espèces	Nombre
<i>Phlebotomus</i>	<i>Phlebotomus</i>	<i>Phlebotomus papatasi</i>	8
		<i>Phlebotomus bergerotti</i>	6
	<i>Paraphlebotomus</i>	<i>Phlebotomus sergenti</i>	62
	<i>Larroussius</i>	<i>Phlebotomus ariasi</i>	3
		<i>Phlebotomus longicuspis</i>	126
		<i>Phlebotomus perfiliewi</i>	10
			<i>Phlebotomus perniciosus</i>
<i>Sergentomyia</i>	<i>Sergentomyia</i>	<i>Sergentomyia antennata</i>	58
		<i>Sergentomyia fallax</i>	62
		<i>Sergentomyia minuta parroti</i>	265

Nous remarquons que Le genre *Phlebotomus* est largement prédominant, et est représenté par 7 espèces (*P. papatasi*, *P. bergeroti*, *P. sergenti*, *P. perniciosus*, *P. perfiliewi*, *P. ariasi*, *P. longicuspis*, ou *P. perniciosus* est la mieux représentée alors que le genre *Sergentomyia* est représenté par 3 espèces (*S. antennata*, *S. fallax* et *S. minuta parroti*).

Les prospections entomologiques ont montré que la distribution des différentes espèces de phlébotomes n'est pas homogène dans les stations d'étude.

La présence et l'absence des espèces dans chaque station est illustrée dans le tableau XXXVII.

Tableau XXXVII : Répartition des espèces par station. (Oui) : Présence, (Non) : Absence.

Espèces	Akerrou	Hadjadj	Imkechrene	Redjaouna	Tifrit	Boghni
<i>P. papatasi</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
<i>P. bergeroti</i>	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
<i>P. sergenti</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>P. ariasi</i>	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non
<i>P. longicuspis</i>	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
<i>P. perfiliewi</i>	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
<i>P. perniciosus</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>S. antennata</i>	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui
<i>S. fallax</i>	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
<i>S. minuta</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Total	10	8	6	7	4	6

Selon ce tableau, nous notons que l'espèce *perniciosus*, principal vecteur de *L. infantum* est présente dans toutes les stations d'étude, l'espèce *P. perfiliewi* est présente dans toutes les stations sauf Redjaouna, Thifrit et Boghni quant à l'espèce *P. papatasi* vecteur de *L. major*, elle est retrouvée à Akerrou, Imekechrene et Redjaouna, elle est absente dans les autres stations.

Chaque individu est identifié selon des clés de détermination des phlébotomes d'Algérie établie par Dedet et al (1984) et Boussa (2008), Voir Annexe 8.

L'étude microscopique des spécimens est basée sur l'observation des morphologies externes et internes des phlébotomes adultes.

Phlebotomus (Larrousius) longicuspis

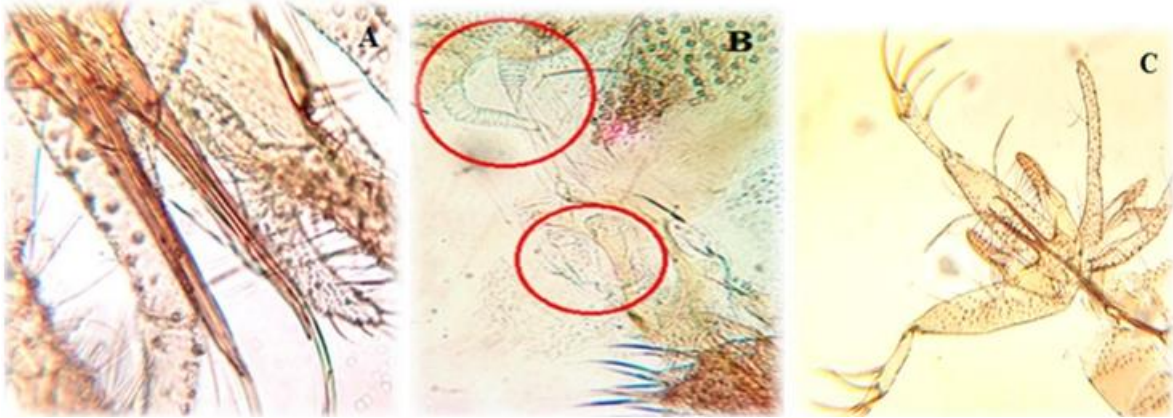


Figure 56 : Critères d'identification morphologique de *Phlebotomus longicuspis* (Photo personnelle)

A : valve pénienne est incurvée à son extrémité chez le mâle ($\times 40$) ; B : Spermathèques et bases ($\times 40$) chez la femelle ; C : Génitalia chez le mâle, Le style est composé de 5 épines bien développées ($\times 10$)

Phlebotomus (Larrousius) perniciosus

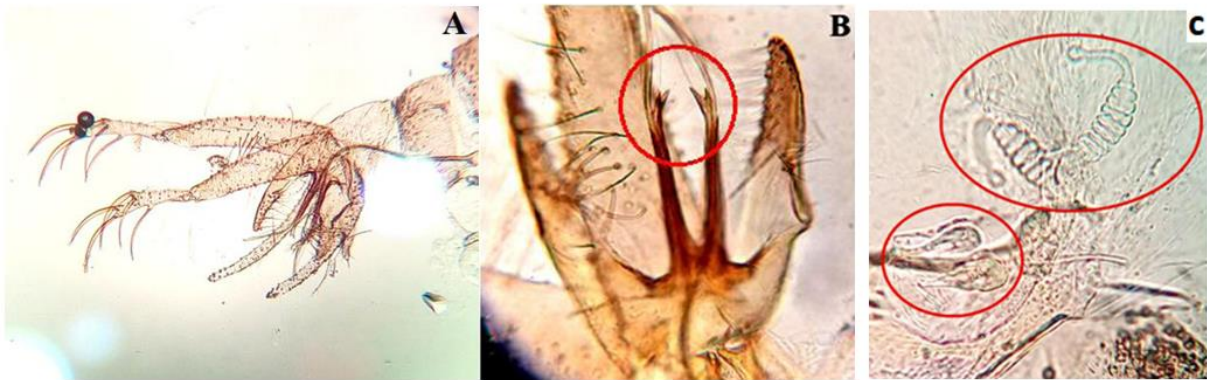


Figure 57 : Critères d'identification morphologique de *Phlebotomus perniciosus* (Photo personnelle)

A : Génitalia du mâle ($\times 10$) ; B : Fourches terminales des valves péniennes bifurquées à extrémités pointues ; C : Génitalia femelle (Spermathèques)

Phlebotomus (Larrousius) perfiliewi et *Phlebotomus (Larrousius) ariasi*

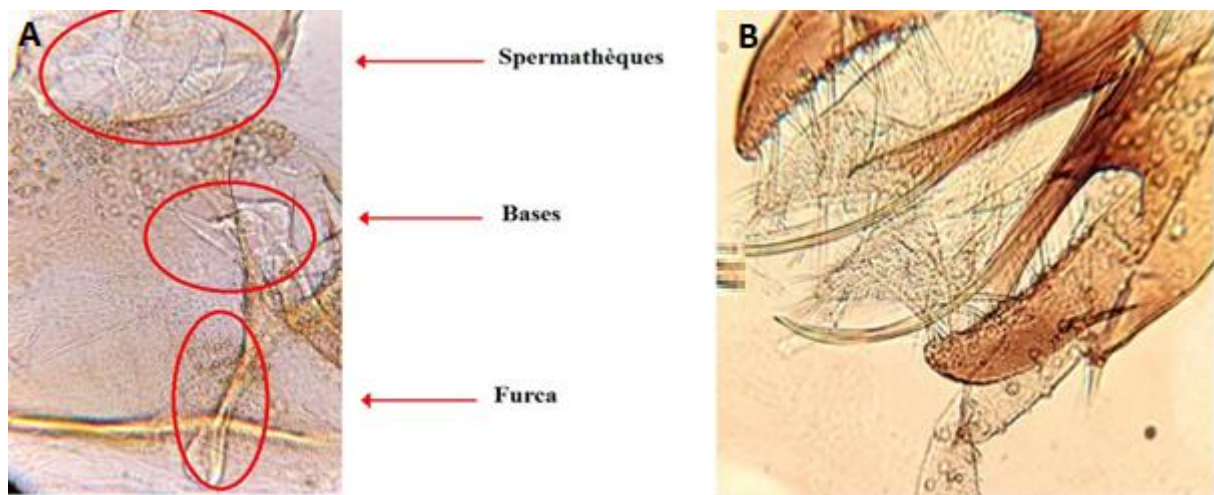


Figure 58 : Critères d'identification morphologique de *P. Perfiliewi* et *P. ariasi* (Photo personnelle)

A : *P. perfiliewi* femelle ; B : *P. ariasi* mâle

Pour *P. perfiliewi* femelle, le corps de la spermathèque, comporte une quinzaine d'anneaux, porte un processus terminal grêle avec un cou rétréci à la partie distale et une petite tête (Figure 58).

Pour *P. ariasi* mâle, la valve copulatrice est allongée et renflée en battant de cloche (Figure 58).

Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi (Figure 59)

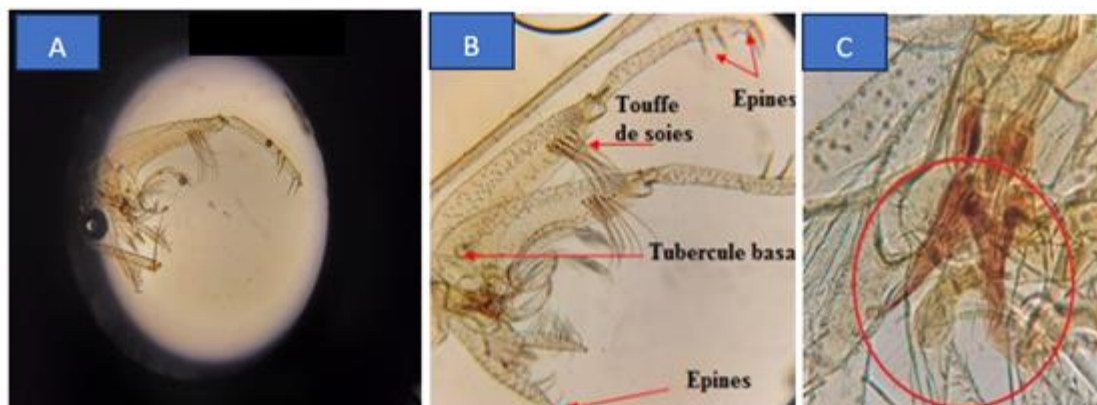


Figure 59 : Critères d'identifications morphologiques de *Phlebotomus papatasi* mâle (Photo personnelle)

A : Genitalia mâle ($\times 10$) ; B : Genitalia mâle ($\times 40$) ; C : Valves pénienne ($\times 40$)

Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti



Figure 60 : Critères d'identifications morphologiques de *Phlebotomus sergenti* (Photo personnelle)

A : Génitalia mâle, Le style est court et trapus, porte 4 épines dont une terminale et trois autres insérées à des niveaux différents (×10) ; B : Valves péniennes en cône court et légèrement recourbés (×40) ; C : Spermatheques annelées, portant de trois à sept anneaux dont le terminal est dilaté et sans col (×40)

Sergentomyia (Sergentomyia) minuta

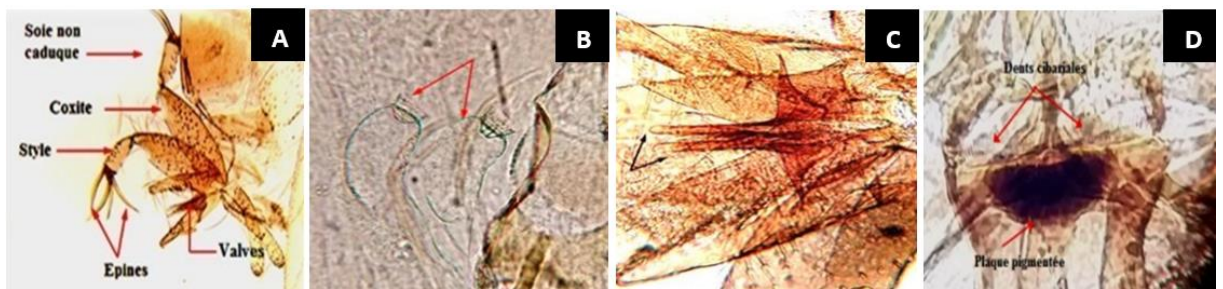


Figure 61 : : Critères d'identifications morphologiques de *Sergentomyia minuta* (Photo personnelle)

A : Génitalia mâle (×10) ; B : Spermatheques sont lisses et sans réservoir différencié (×40) ; C : valve pénienne épaisse digitiforme arrondie à l'apex). (×40) ; D : Cibarium femelle, (×40).

Sergentomyia (Sergentomyia) antennata

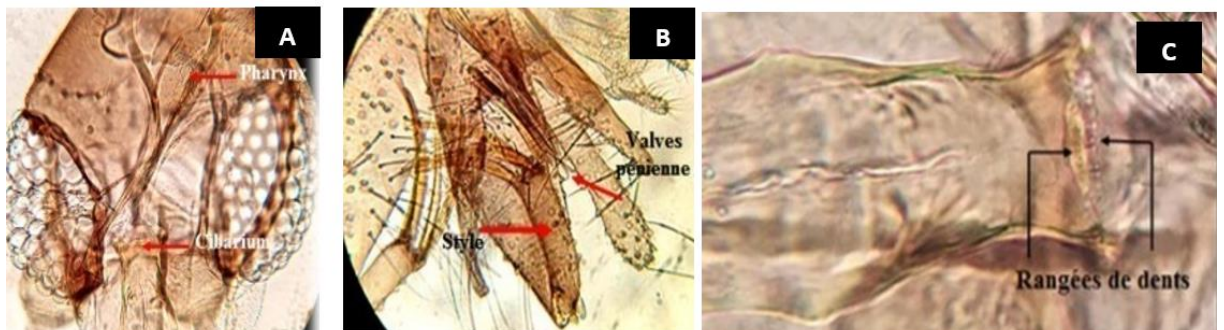


Figure 62 : Critères d'identifications morphologiques de *Sergentomyia antennata* (Photo personnelle)

A. Tête (×40) ; B. Valves péniennes, proche de celle de *Sergentomyia minuta* (×40) ; C. Cibarium porte une rangée irrégulière de 12-18 dents plus ou moins fortes (×40)

Sergentomyia (Sergentomyia) fallax

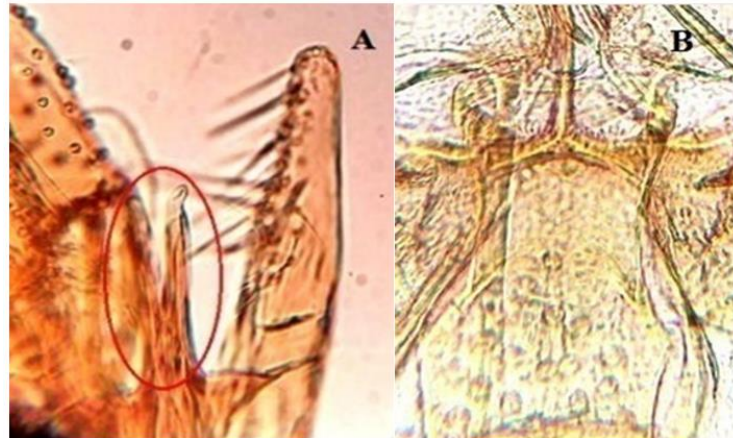


Figure 63 : Critères d'identifications morphologiques de *Sergentomyia fallax* (Photo personnelle)

A : Valves péniennes digitiformes (×40) ; B : Cibarium, armé, possède 15 à 18 dents aiguës (×40)

3.3.4 Résultat de la dynamique saisonnière

La répartition temporelle des phlébotomes (Etude de la dynamique saisonnière) au niveau de la station d'Akerrou (Mekla) nous a permis de dénombrer un total de 635 phlébotomes durant la période d'étude qui s'étale de juillet 2019 jusqu'à juin 2020. Cette dernière a été réalisée au cours de deux périodes distinctes, une période chaude et sèche ainsi qu'une période humide tempérée. Le résultat de cette répartition temporelle est illustré dans la figure 73.

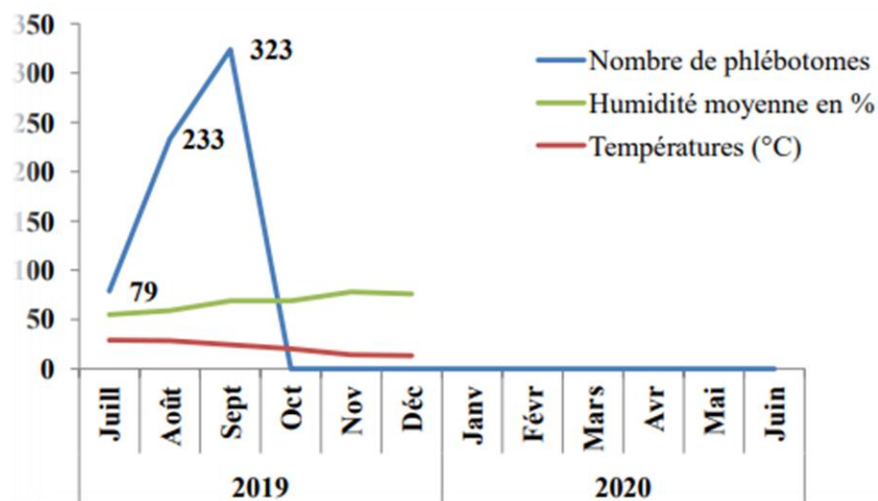


Figure 64 : Répartition temporelle des phlébotomes au niveau d'Akerrou durant la période de juillet 2019 à juin 2020

D'après le résultat de la dynamique saisonnière, nous remarquons que les phlébotomes sont actifs seulement durant la saison sèche et chaude qui s'étale de début Juillet à fin septembre.

Partie pratique

Nous avons procédé à la corrélation de la présence de certaines espèces de phlébotomes avec la présence des cas de LC due à *L. major* dans la région de Tizi-Ouzou, ainsi, les résultats sont présentés dans les tableaux et les figures ci-dessous

Tableau XXXVIII : Distribution des espèces de Phlébotomes selon les stations et selon la présence de *L. major*

Espèce	<i>P. papatasi</i>	<i>P. sergenti</i>	<i>P. ariasi</i>	<i>P. perfiliewi</i>	<i>P. perniciosus</i>	Nomre de cas de LC due à <i>L. major</i>
Mekla	3	45	2	9	976	5
Imkechren	3	14	0	1	54	2
Redjaouna	1	1	0	0	50	0
Tifrit	0	1	1	0	28	0
Boghni	1	1	0	0	1	0
Total	8	62	3	10	1109	7

3.3.5 Distribution de cas de LC à *L. major* et la présence de *Phlebotomus papatasi*

Le coefficient de corrélation $r = 0.94$ ($p < 0.01$), montre une forte corrélation positive entre la distribution des cas de leishmaniose cutanée due à *L. major* et la présence de *P. papatasi*, le test est très significatif. (Figure 65)

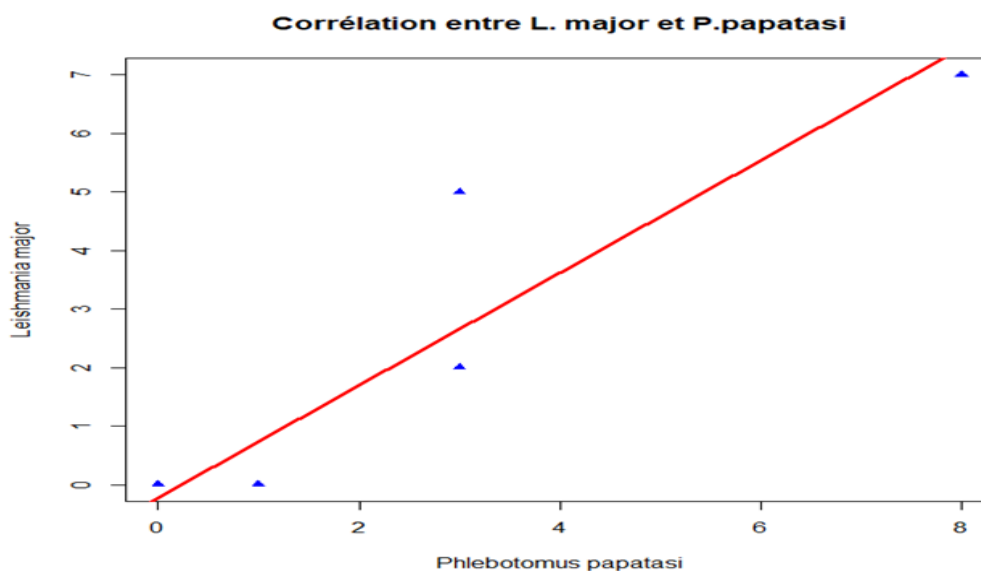


Figure 65 : Droite de régression entre la distribution de *L. major* et *P. papatasi*

Le coefficient de détermination $r^2 = 0.88$, ce qui signifie que la distribution de *P. papatasi* peut expliquer dans 88% des cas par la présence des cas de LC dues à *L. major*.

Discussion

4 Discussion

Les leishmanioses font partie des maladies qui sont anciennement connues en Algérie et constituent un problème majeur de santé publique.

Quatre formes cliniques sont répandues dans le pays à savoir, la leishmaniose cutanée zoonotique du Sud (LCZ), la leishmaniose cutanée sporadique du Nord (LCS), la leishmaniose cutanée anthroponotique (LCA) et la leishmaniose viscérale (Izri et al. 2021).

La région de Tizi-Ouzou, située au nord de l'Algérie, est reconnue depuis longtemps comme l'un des principaux foyers de la leishmaniose viscérale, de la leishmaniose canine et de la LCS et plus récemment de la leishmaniose cutanéomuqueuse, causée par *Leishmania infantum* (Seklaoui et al, 2024).

Peu d'études portant sur l'identification des souches de *Leishmania* sont effectuées dans cette région affectée par cette zoonose. De ce fait, les données disponibles demeurent limitées et incomplètes, ainsi, la prévalence et la distribution géographique ne sont pas connues.

Barchiche & Madiou, en 2009, ont rapporté une recrudescence de la LC dans la wilaya de Tizi-Ouzou. Par ailleurs, plusieurs enquêtes entomologiques ont été réalisées dans la région, montrant une grande diversité de la faune phlébotomienne (Mouloua, 2014 ; Alkan et al, 2015 ; Moureau et al, 2010 ; Berdjane-Brouk et al, 2012 ; Allal-Ikhlef et al, 2017).

Le présent travail est la première étude identifiant par PCR-Séquençage les espèces de *Leishmania* circulant dans la région. La caractérisation moléculaire a été réalisée à partir de lames de patients. Nous avons aussi étudié le profil épidémiologique des LC diagnostiquées au laboratoire de Parasitologie-Mycologie Médicale du CHU de Tizi-Ouzou et réalisé un inventaire des phlébotomes dans l'entourage de quelques patients atteints.

Pour discuter l'ensemble des résultats obtenus, nous allons commencer d'abord par discuter les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques des LC ensuite discuter les résultats de l'enquête entomologique.

Etude des Leishmanioses cutanées

Durant notre période d'étude s'étalant sur sept ans, nous avons reçu 300 patients suspects de LC, adressés pour une confirmation parasitologique.

L'étude des sérosités cutanées prélevées chez ces patients, réalisée par examen microscopique direct des frottis colorés ou par mise en culture sur les milieux spécifiques et ou par PCR-Séquençage a révélé 95 patients positifs soit un taux de positivité de 31.7%.

Prévalence de la leishmaniose cutanée

Au niveau national, plusieurs études concernant l'épidémiologie de la LC ont été menées, certaines rapportent une forte prévalence de cette maladie comme c'est le cas de l'étude récente de MESSAHHEL et al, en 2021, effectuée à Batna qui a enregistré 9259 cas de LC sur une période de 11 ans avec une moyenne de 841,73 cas par an, ainsi que l'étude de Benikhlef et al, en 2021 qui a rapporté un nombre moyen d'environ 3000 cas par an dans la région de M'Sila.

Notre résultat de 95 cas durant 7 ans est de loin inférieur aux résultats de ces études, il est à noter que ces régions (M'sila et Batna) sont anciennement connues comme étant fortement endémique de la LCZ à *L. major* (HARRAT et al, 1995).

En 2009, dans la région d'Annaba, Mansouri a mentionné un taux de positivité de 43,31% (Mansouri, 2009) et en 2006, Djeddar Mihoubi, dans la région de Constantine, un taux de positivité de 42%. (Djeddar, 2006).

Notre résultat est probablement sous-estimé du fait que certains patients préféreraient se rendre dans des laboratoires privés, ou même de laisser leurs lésions sans traitement jusqu'à guérison spontanée, Plutôt que de passer par le laboratoire de Parasitologie du CHU.

Barchiche et Madiou (2009) avaient noté de 1990 à 2007, dans la wilaya de Tizi-Ouzou une fluctuation du nombre de cas d'années en années. En effet, ils avaient enregistré un pic de 108 cas en 1998 suivi d'une diminution progressive avec 28 cas de LC en 2006.

Cette régression du nombre de cas observée dans notre série est probablement le résultat des campagnes de lutte, menées dans la région notamment le programme national de lutte contre les leishmanioses à partir du début de l'année 2006. La lutte a concerné le vecteur par aspersion de deltaméthrine dans les zones touchées et le réservoir par l'abattage des chiens errants dans toute la région.

Bachi et al, en 2019, a mentionné un taux de positivité de 15,4% lors d'une étude réalisée à l'Institut Pasteur d'Algérie, inférieur à notre résultat.

Ceci est probablement due aux multiples facteurs intervenant dans les épidémies de CL, tels que ceux liés aux mesures de contrôle, aux changements environnementaux ou au statut socio-économique (Oryan et Akbari, 2016 ; Messahel et al, 2021).

Au niveau des autres pays du Maghreb, la LC constitue aussi un problème de santé publique et elle est considérée comme une maladie émergente depuis les années 80 (Chacara et al, 2014 ; Aoun & Bouratbine, 2014). Par ailleurs l'incidence et la répartition géographique des différentes formes cliniques ainsi que la fréquence des différentes espèces en cause varient au sein de chaque pays (Aoun & Bouratbine, 2014 ; Bachi et al, 2019).

Discussion

En Tunisie, la LC constitue un enjeu majeur de santé publique en raison de son taux d'incidence élevé, qui dépasse parfois les 5000 cas par an (Aoun et al, 2009).

Au Maroc, En effet, (Laboudi, 2017) a noté une augmentation de nombre de cas de LC entre 2004 et 2010.

Dynamique annuelle et saisonnière de la LC

Notre étude menée de 2015 à 2021, nous a permis de noter que le nombre de cas de LC a présenté une augmentation sensible de 2015 à 2019, avec seulement 6 cas en 2015 et 22 cas en 2019, suivi d'une régression de 2019 à 2021, passant de 22 cas à 8 cas seulement en 2021.

Nos résultats peuvent s'expliquer par le fait que durant les deux années 2015 - 2016, le laboratoire de parasitologie était une unité du service de Microbiologie et n'était pas encore érigé en service autonome et le recrutement des patients était très faible, par contre la régression notée durant les années 2020 et 2021 coïncide avec la pandémie COVID, il est probable que le nombre de cas diagnostiqués soit sous-estimé en raison du faible recours des patients aux soins non urgents.

Dans notre série, en termes de saisons, c'est en automne et en hiver qu'est enregistré le plus grand nombre de cas et que l'incidence est la plus élevée. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Benelmouffok en Algérie qui a étudié la LC sur une période de 4 ans, dans 6 wilayas du pays et qui a noté que les taux les plus élevés ont été enregistrés en automne et en hiver (Benelmouffok et al, 2017). Notre résultat concorde également avec d'autres études menées dans différents pays tels au Maroc, une étude récente sur l'épidémiologie de la LC qui rapporte que la majorité des cas sont diagnostiqués à la période automno-hivernale (Ghamgui et al ; 2023), l'étude effectuée en Tunisie, de 2007 à 2020 qui a mentionné une prépondérance hivernale de la LC (Cheikhrouho et al, 2021).

Par ailleurs, pour Bensaid et al, 2006, et Barchiche & Madiou, 2009, il n'y a pas de saison de prédilection.

Concernant l'évolution mensuelle des LC, nous notons que la maladie est enregistrée durant tous les mois de l'année avec une distribution hétérogène. Il y a eu des différences significatives entre les mois, la fréquence maximale de la LC était observée durant les mois suivants : décembre, janvier et février avec respectivement 18, 12 et 16 cas puis diminue progressivement pour atteindre son minimum durant les mois de l'été.

Des résultats similaires ont été observés dans plusieurs études menées en Algérie et dans plusieurs régions du monde, indiquant que les cas les plus fréquents étant observés entre novembre et février, à savoir l'étude menée de 2010 à 2020 dans la wilaya de Batna par

Discussion

Messahel et collaborateurs, en Iran (Nazari et al., 2017 ; Jorjani et al., 2019) et en Libye (Belal et al., 2012). En effet L'activité saisonnière des phlébotomes et la longue période d'incubation de l'infection à *Leishmania* peuvent expliquer nos résultats. Ceci est probablement due au cycle de vie du phlébotome, il est à noter que les phlébotomes ont connu plusieurs pics d'activité en Algérie, selon la région d'étude, (Ramdane et al., 2018 ; Gherbi et al., 2020 ; Taleb & Bradai, 2014)) Cependant, si la piqure a eu lieu lors d'un pic de phlébotome en juillet-aout, après une période d'incubation variable, les cas deviennent apparents au mois de décembre et plus ce qui justifie nos résultats et rejoint le constat fait par Zait et Hamrioui (2009), qui mentionnent que les personnes infectées ne consultaient pas avant une incubation moyenne de 3 mois (Zait et Hamrioui, 2009 ; Mokni 2019).

Prévalence de la LC suivant l'âge des patients

À travers l'analyse de nos données, nous avons constaté que la LC touche toutes les tranches d'âge, des nourrissons aux personnes âgées. La majorité des cas étant rapportée chez les enfants dont la tranche d'âge est de 0 à 10 ans avec un taux de positivité de 26,3%, tandis que les patients âgés de 60 ans et plus constituent la tranche d'âge la moins affectée, soit un taux de positivité de 9,5 %, ce qui est en accord avec les résultats de Barchiche & Madiou en 2009 dans la même région, l'étude de Zait et al en 2009, l'étude de Gaouaoui et al. (2017) à Biskra ainsi que d'autres études menées dans d'autres pays, comme en Iran (Jorjani et al., 2019 ; Karami et al, 2013), au Maroc (Faiza et al. 2015), en Tunisie, Kammoun et al qui a enregistré 188 nourrissons dont l'âge est inférieur à deux ans, sur une période de 4 ans (2016-2020) (Kammoun et al, 2021).

Cependant, nos résultats ne concordent pas avec l'étude de Mansouri, 2009 à Annaba qui a noté que les adultes âgés entre 15 à 30 ans sont majoritaires, un constat similaire est établi par Fendri et al., lors d'une étude menée à Constantine durant 5 ans et qui rapporte que la tranche d'âge la plus touchée est celle de 20 à 30 ans (Fendri et al, 2012), en Tunisie, Ghamgui et al note que la majorité des cas de LC diagnostiqués sont des adultes âgés de 15 à 59 ans (Ghamgui et al ; 2023)

Nos résultats peuvent s'expliquer par le fait que les enfants n'ont probablement pas développé d'immunité contre la maladie, parce qu'ils n'ont pas été exposés auparavant au parasite. En revanche, le faible taux d'infection observé dans les autres classes d'âge pourrait être attribué au fait que les adultes ont acquis une immunité à vie contre le parasite, suite à une infection survenue à un moment donné de leur vie, sachant que notre région est endémique de la LC.

Prévalence de la LC suivant le sexe

Nous avons rapporté dans notre série qu'il n'y a pas de différence significative de la LC qui serait liée au sexe, en effet cette maladie touche aussi bien les hommes que les femmes, ce constat est rapporté par plusieurs auteurs (Belazzoug et al, 1985 ; Aoun et al, 2000 ; Mokni et al, 2014).

Par ailleurs certaines études antérieures réalisées en Algérie montrent une prédominance masculine (Khezzani et Bouchemal, 2016 ; Gaouaoui et al., 2017 ; Hamiroune et al., 2019) et dans d'autres pays comme l'Iran (Jorjani et al., 2019), la Tunisie (Ghamgui et al, 2023), la Libye (Abdellatif et al., 2013), tandis que la prédominance féminine est observée dans l'étude menée en Algérie à Oran (Bettayeb et al, 2016), en Tunisie (El Aasri et al, 2016), au Maroc (Laboudi, 2017 ; Nabah et al, 2022).

Notre résultat pourrait être expliqué par le fait que les femmes et les hommes sont tous les deux impliqués dans les activités favorisant la transmission de la maladie et sont tous les deux exposés aux piqûres des phlébotomes.

Prévalence de la LC selon l'origine géographique des patients

Pour déterminer la répartition géographique de l'ensemble des cas de LC, nous avons mentionné le lieu de résidence ainsi que le lieu de séjour de chaque patient atteint.

Parmi les 300 patients examinés, suspects de LC, 252 proviennent de la région de Tizi Ouzou et 48 d'autres régions d'Algérie. La prévalence chez les patients originaires de Tizi Ouzou est de 28,2%, tandis qu'elle atteint 50% chez les patients venant d'autres départements. Il semble que la prévalence de la leishmaniose cutanée est significativement plus faible dans la région de Tizi Ouzou.

Sur les 252 patients résidant dans la wilaya de Tizi Ouzou, 189 déclarent n'avoir jamais quitté le territoire de la wilaya. Ainsi, ils ont contracté la LC dans leurs wilayas de résidence, ce qui donne un taux de positivité de 17%. Il ressort de notre étude que la prévalence de la leishmaniose cutanée dans la région de Tizi Ouzou est donc de 17%.

Ces cas sont répartis à travers tout le territoire de la wilaya, du Nord au Sud et de l'Est à l'Ouest. En dehors des anciens foyers réputés pour leurs endémicités pour la leishmaniose tels que Draa El Mizan et Boghni, nous avons enregistré des cas à Tigzirt, Azeffoun, Iflissen Bouzegane, Iferhounene, Yakourene, Freha, Mekla, Beni Douala, Matkas, Tizi Rached, Redjaouna, Bouhinoun, Tadmait, Ouaguenoune et Sidi Naamane.

En effet, le plus grand nombre de cas a été enregistré au niveau du littoral ce qui rejoint l'étude de Barchiche & Madiou, en 2009 dans la même région, qui a rapporté l'apparition de nouveaux foyers à Tigzirt et Azeffoun.

Discussion

Pour les patients ayant séjourné en dehors de la wilaya, la prévalence la plus élevée est observée chez ceux ayant séjourné dans le Nord-Sahara, en particulier à Biskra (20 cas). Vient ensuite les Haut-Plateaux (15 cas) suivi de l'est et du grand sud du pays, avec respectivement 7 et 5 cas.

Prévalence des espèces de *Leishmania*

Suite à l'identification des différentes espèces de *Leishmania* par biologie moléculaire, notre étude a permis de mettre en évidence trois espèces : *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica* (*syn. killicki*).

Il est à noter que ces trois espèces ont été déjà identifiées en Algérie, lors d'études menées dans différentes régions du pays, Bachi et al, 2019, à l'IPA, Mansouri et al, 2012 dans la région d'Annaba, leurs travaux ont permis d'isoler les trois espèces, quant à Izri et al, 2014, dans la wilaya de Tipaza avaient identifié les deux espèces : *L. infantum* et *L. tropica* (*syn. killicki*).

De plus, ces trois espèces ont été également identifiées dans les autres pays de l'Afrique du Nord (Mansouri et al, 2012). Cependant la présentation des lésions varie légèrement en fonction de l'espèce (Tabbabi, 2019).

En Tunisie, Kallel et al en 2005 et Aoun et al en 2008, avaient également identifié ces mêmes espèces.

Dans notre série, *L. infantum* a été identifié dans 45 cas, *L. major* dans 40 cas et *L. tropica* (*syn. Killicki*) chez 2 patients. En revanche, huit espèces n'ont pas pu être identifiées. Il s'agit : de deux cas positifs exclus de l'étude en raison d'un doute concernant les numéros des lames, de trois cas positifs à l'examen direct ayant donné un résultat négatif à la PCR et de trois cas présentant une PCR positive sans identification précise de l'espèce.

La prédominance de *L. infantum* rejoint les données de la littérature, en effet, cette espèce est spécifiquement associée à la Leishmaniose cutanée sporadique du Nord (Izri & Belazzoug, 2007 ; Bachi, 2006 ; Harrat et al, 1995), cette dernière a été décrite pour la première fois dans la région de Ténès (Belazzoug et al, 1985) et coexiste géographiquement avec la leishmaniose canine et la leishmaniose viscérale infantile (Harrat et al, 1996). La LCS est transmise par *Phlebotomus perfiliewi* (Izri & Belazzoug, 1993) et admet le chien comme réservoir (Belazzoug et al, 1985).

Elle est désignée par Sergent et Guéridon sous le nom du "Clou de Mila" pour la distinguer de la LCZ. La LCS est limitée au nord du pays et touche l'ensemble du littoral et du Tell, Les zones les plus touchées sont Tizi-Ouzou, Ténès, Bordj Menaïel, Bouira, Meftah, Larbaa et Alger (Bachi, 2006).

Discussion

L. tropica (*syn. killicki*), a été isolée dans notre série chez deux patients ayant tous les deux séjourné à Ghardaïa. Il convient de souligner que *L. tropica* était restée inconnue en Algérie, avant son identification pour la première fois dans le foyer de Ghardaïa (Harrat et al, 2009), par la suite, elle a été identifiée dans d'autres régions en Algérie telles que Constantine (Djezzar-Mihoubi, 2006) Annaba (Mansouri et al, 2012), Tipaza (Izri et al ,2014) et tout dernièrement dans la wilaya de Blida (Bachi et al, 2019).

Quant à *Leishmania major*, dans notre étude, elle a été identifiée chez 40 patients.

Parmi les 40 cas, 37 patients avaient séjourné en zone d'endémie de *L. major*, en revanche 3 patients n'avaient pas de notion de séjour en zone d'endémie de *cette espèce*, durant les 3 dernières années précédant leurs prélèvements.

Il s'agit de deux sœurs âgées de 16 et 18 ans, originaires et résidentes au village Imkechrene dans la commune de Ait Aissa Mimoune.

Ces patientes avaient présenté des lésions multiples d'aspect ulcéro crouteux au niveau des membres inférieurs.

Le troisième patient âgé de 56 ans, originaire de Sidi Naamane, commune de Draa Ben Khedda, avait présenté une lésion unique ulcéreuse au niveau du dos de sa main.

Il convient de préciser que cinq autres patients atteints de LC, diagnostiqués en 2011 et l'identification par PCR-Séquençage de leurs prélèvements a été en faveur de *L. major*, en effet, ces patients habitaient tous le même village Hadjadj dans la région de Mekla et ne présentaient pas d'antécédents de séjour dans les zones d'endémie de *L. major* (voir cas clinique N°4).

Ainsi, nous enregistrons 8 cas de LC due à *L. major* dans la région de Tizi-Ouzou, ceci met l'accent sur l'introduction de cette espèce dans notre région qui est jusque-là indemne.

Nos 8 patients sont issues d'un milieu rural (Imekecherene et Sidi Naamane) et semi urbain (Hadjadj).

De plus, ils avaient présenté des lésions de formes ulcérée ou ulcéro-crouteuse, cliniquement faisant évoquer la LCZ.

Le fait remarquable chez ces patients est l'absence de cicatrices inesthétiques avec ou sans traitement anti leishmanien.

En Algérie, *Leishmania major* est de loin l'espèce la plus fréquente (Harrat et al,1996), en Libye et en Tunisie également, représentant plus de 90 % des cas enregistrés (Aoun & Bouratbine, 2014), fréquente aussi en Afrique de l'Ouest (Cissé et al, 2020). Elle est principalement présente dans les zones rurales des régions semi-arides, arides et sahariennes. (Aoun & Bouratbine, 2014 ; Harrat et al 1996). Cette espèce est responsable de la LCZ qui est

Discussion

une forme ancienne, décrite pour la première fois en 1860 par Hamel, transmise par *Phlebotomus papatasi* (Izri et al,1992) et admet comme réservoir les Gerbillidés.

Dans notre pays, pendant longtemps, les foyers endémiques de *Leishmania major* et de *L. infantum* ont été géographiquement séparés par les montagnes de l'Atlas tellien, qui représentent une barrière naturelle (Bourdissa et al. 2012 ; Bachi et al, 2019).

Ces dernières années, des cas de LC à *L. major* ont été signalés dans la partie nord des montagnes de l'Atlas Tellien, suggérant l'émergence de nouveaux foyers de LCZ dans ces régions.

En effet, Bourdissa et al, 2012, avaient identifié *L. major* chez des patients originaires de la localité d'El M'hir dans la wilaya de Bordj- Bou-Arridj ainsi que chez des rongeurs et chez des phlébotomes de la même région (Bourdissa et al. 2012).

Mansouri, 2009, avait identifié *L. major* dans la wilaya de Guelma et de de Souk Ahras ce qui soutient l'idée de cette extension.

Bachi et al, 2019, avaient également identifié des souches de cette espèce provenant du Nord du pays et même des villes côtières.

La découverte de *L. major* dans notre étude, au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou, rejoint les travaux cités précédemment, qui indiquent une progression de *L. major* vers le Nord du pays. Ainsi, il s'agit du premier rapport décrivant l'identification de cette espèce en Kabylie.

A travers nos cas de *L. major*, il semble que cette maladie affecte principalement les populations rurales et semi-urbaines où l'élevage ovin et bovin est pratiqué, ce qui contribue à l'augmentation de la densité du vecteur.

De plus, l'aspect primitif des habitations, le développement agricole et l'urbanisation dans ces zones augmenterait le contact de l'homme avec le réservoir animal et le vecteur (Izri et al, 2006 ; Mhamdi, 2013).

L'interaction entre les populations de rongeurs et les phlébotomes, modifiée par les conditions environnementales spécifiques de la région de Kabylie, telles que la température, l'humidité et la végétation, influence à la fois la densité et le comportement des phlébotomes. Ces conditions créent un environnement favorable à la coexistence de rongeurs réservoirs et des phlébotomes, facilitant ainsi le cycle de transmission de la maladie (Wasserberg et al,2002). La présence de terriers de rongeurs à proximité des habitations humaines augmente encore la probabilité de contact entre l'homme et les phlébotomes, entraînant ainsi des taux de transmission plus élevés.

Bien que le réservoir canin et les phlébotomes du sous-genre *Laroussius* aient été identifiés comme réservoirs et vecteurs de la LV dans cette région (Izri et al., 1990 ; Harrat et

Discussion

al., 1996), les connaissances restent limitées concernant les phlébotomes ainsi que les rongeurs, tels que les gerbilles et d'autres petits mammifères, qui joueraient le rôle de réservoirs de la LCZ dans cette zone.

L'espèce vectrice la plus impliquée est *Phlebotomus papatasi*, principal vecteur de *Leishmania major*. Sa présence a déjà été observée en Kabylie, où les températures élevées et les conditions environnementales spécifiques favorisent sa reproduction et sa survie (Izri et al., 1990, 2008 ; Mouloua, 2014). En effet, l'inventaire des phlébotomes dans la région de Mekla réalisé dans le présent travail montre une forte corrélation positive entre la distribution des cas de leishmaniose cutanée due à *L. major* et la présence de *P. papatasi*.

Concernant les rongeurs, bien que leurs répartitions géographiques soit peu connue dans la région, *Psammomys obesus* a été identifié comme le principal réservoir de la LCZ à El M'hir (Boudrissa et al., 2021).

Il est à noter que l'épidémiologie de la LCZ dans la région de Kabylie est influencée par divers facteurs écologiques, environnementaux et socio-économiques, par ailleurs Ces observations pourraient être étayées par des études sur les phlébotomes vecteurs et les réservoirs animaux dans cette région et pourraient servir de base pour de futures stratégies de lutte.

Etude des caractéristiques cliniques des lésions

La leishmaniose cutanée (LC) se distingue par un polymorphisme clinique, ce qui peut entraîner un retard diagnostique (Kouki et al, 2021), en effet, en dehors des formes classiques habituelles, plusieurs formes atypiques et inhabituelles peuvent se présenter.

Etude des lésions selon le nombre et la localisation

Concernant le nombre de lésions, Les lésions uniques sont les plus retrouvées dans notre série, soit un taux de 57.9%. En effet, l'unicité des lésions est rapportée par plusieurs auteurs et est attribuée à la LCS (Belazzoug et al, 1985 ; Izri & Belazzoug, 2007 ; Mansouri, 2009 ; Barchiche & Madiou, 2009 ; Fendri et al, 2012).

Quant à leurs localisations, les lésions siègent préférentiellement au niveau des membres, essentiellement aux membres inférieurs soit un taux de 53% suivi des membres supérieurs puis de la face et enfin du tronc. Notre résultat rejoint plusieurs auteurs (Ghamgui et al, 2023 ; cheikhrouhou et al, 2021 ; Kone et al, 2012 ; Aoun et al, 2009).

Au niveau de la face, la joue représente la localisation la plus retrouvée, en effet, des résultats similaires ont été rapportés lors des études menées en Algérie ou bien dans d'autres pays (Mansouri, 2009 ; Barchiche & Madiou, 2009 ; Aoun et al, 2000 ; Masmoudi et al, 2005).

Etude des lésions selon la taille et la localisation

A travers l'étude des caractéristiques cliniques des lésions, nous avons noté que la différence de taille entre les lésions est très significative. En effet, les lésions de petite taille sont localisées au niveau du visage tandis que les grandes lésions sont situées au niveau du tronc et au niveau des membres, ceci est rapporté par certains auteurs.

De plus, la localisation au niveau de la face est retrouvée principalement chez les jeunes sujets (âge moyen 16,7 ans), contrairement à la localisation au niveau des membres et le tronc où la moyenne d'âge est respectivement de 43,1 ans et 44.9 ans.

En ce qui concerne la distribution des lésions chez les femmes et chez les hommes, le test de Kh2 ne donne aucune différence significative dans la répartition des lésions, en effet les phlébotomes piquent au niveau des parties découvertes du corps.

Etude des lésions selon l'aspect clinique

Concernant l'aspect clinique, les lésions ulcéro-croûteuses constituent l'aspect de la leishmaniose cutanée le plus fréquent avec un taux de 37.9%, suivi de la forme inflammatoire soit un taux de 21,1%, viennent ensuite les formes croûteuses et ulcérées avec des taux respectivement de 11,6% et 10,5%.

Il convient de souligner que le polymorphisme clinique des lésions est clairement observé dans notre étude et les formes atypiques de la LC ne sont pas rares. Il faut évoquer la LC devant toute lésion traînante chez tout patient provenant d'une zone d'endémie leishmanienne (Kouki et al, 2021).

En effet, les lésions causées par les 3 espèces se distinguent sur le plan clinique.

Les leishmanioses cutanées dues à *L. infantum* sont principalement localisés au niveau de la face, sont uniques dans 80 % des cas et sont de petites taille avec une taille moyenne de 1,96cm.

La forme clinique qui prédomine est la forme inflammatoire.

En revanche, les lésions causées par *L. major* sont majoritairement localisées sur les membres, principalement sur les membres inférieurs, mais n'épargnant pas le visage. Elles sont multiples dans 62 % des cas. De plus, elles sont de grande taille comparativement à *L. infantum*, avec une taille moyenne de 2.71 cm et l'aspect clinique dominant est l'aspect ulcéro croûteux.

Quant à la durée moyenne d'évolution des lésions, elle est longue pour *L. infantum* et beaucoup plus courte pour *L. major*.

Discussion

L. Infantum concerne principalement la tranche d'âge jeune, avec un âge moyen de 26,3 ans, tandis que pour *L. major*, l'âge moyen des patients infectés était de 32,6 ans.

Nos résultats obtenus pour la LC à *L. infantum* rejoignent les données de la littérature, en effet les études rapportent que les lésions sont dans la majorité des cas uniques et localisées dans 75 à 90 % des cas sur le visage. Leur taille est généralement petite, variant de 10 à 20 mm avec une durée d'évolution plus longue comparativement à *L. major*. Toutefois, les lésions de plus grande taille ne sont pas rares (Bellazoug et al, 1985 ; Bachi, 2006 ; Izri & Belazzoug, 2007 ; Trabelsi, 2000 ; Mokni, 2019).

En ce qui concerne les lésions dues à *L. major*, notre résultat rejoint aussi les auteurs qui décrivent les formes dues à cette espèce comme étant souvent des lésions multiples d'une courte durée d'évolution, survenant habituellement au niveau des membres mais n'épargnant pas le visage, caractérisées par l'aspect ulcéro croûteux dans la majorité des cas (Mokni et al, 2014 ; Bachi, 2006 ; cheikhrouhou et al, 2021 ; Ghamgui et al, 2023)

Pour *L. tropica*, dans notre série, les lésions étaient uniques chez les deux patients, localisée, l'une au niveau du visage et l'autre au niveau du membre inférieur, de grande taille (la taille moyenne était de 2,25 cm) et d'aspect ulcero croûteux, ce qui rejoint certains auteurs qui notent que les lésions dues à cette espèce sont uniques dans 70 % des cas, et l'atteinte du visage est observée chez 50 % des patients ainsi que les lésions se présentent généralement sous forme de nodules ulcéro-croûteux, de grande taille (Mokni et al, 2014). La durée d'évolution rapportée par nos patients était courte ce qui est en désaccord avec la littérature.

La prévalence selon les techniques de diagnostic

Il convient de souligner que 3 techniques de diagnostic furent utilisées, à savoir, l'examen microscopique direct des frottis colorés, la mise en culture sur les milieux NNN ou blanc d'oeufs ainsi que la PCR-Séquençage.

L'examen microscopique des frottis colorés est effectué pour tous les prélèvements, la culture est réalisée chez 169 patients tandis que la PCR est effectuée pour 298 prélèvements.

Nos résultats ont démontré un taux de positivité de 24,7% pour l'examen direct et un taux de 19,5% pour la culture, inférieur au taux globale qui est de 31,7%, en effet ces méthodes parasitologiques, selon certains auteurs, présentent plusieurs limites en termes de taux de positivité et de sensibilité, Cette faible performance est principalement due à une charge parasitaire faible ou à une répartition irrégulière des amastigotes au sein des lésions (Izri et al, 2021 ; Mouttaki et al, 2014).

Discussion

Rajoutant à cela, dans notre étude, ce faible taux de positivité de la culture est lié à d'autres paramètres tels que les contaminations microbiennes, la mauvaise qualité de la gélose et parfois à l'instabilité de la température de l'étuve.

Concernant la PCR, elle a donné un taux de positivité de 30,2 %, proche du taux global, Ce résultat démontre clairement l'efficacité du diagnostic moléculaire pour détecter l'ADN leishmanien dans les sérosités cutanées. Cette méthode a révolutionné le diagnostic de la leishmaniose cutanée en raison de sa sensibilité et de sa spécificité par rapport aux méthodes diagnostiques traditionnelles (Moreira et al,2018).

Notre résultat rejoint certains auteurs qui rapportent une spécificité de la PCR proche de 100% (Izri & Belazzoug, 2007), par ailleurs, dans notre séries, trois PCR ont été négatives correspondant à des examens directs positifs, ce ci est en accord avec d'autres auteurs qui notent que la richesse des lames en amastigotes influence beaucoup les résultats de la PCR (Kazemi-Rad et al, 2008).

Malgré le faible taux de positivité de la culture, elle a pu corriger cinq examens directs négatifs.

Quant à la PCR, elle a redressé huit cas de leishmaniose cutanée ce qui justifie l'intérêt et l'importance du diagnostic moléculaire en association avec les autres méthodes de diagnostic.

Inventaire des phlébotomes

Lors de l'enquête menée en vue de réaliser un inventaire des phlébotomes dans la région de Tizi-Ouzou, nous avons choisi six stations réparties sur différents étages de la région de Tizi-Ouzou, il s'agit des stations de Akerrou, Hadjadj, Imchekrene, Redjaouna, Tifrit Nath El Hadj et Boghni.

Étant donné que toutes les stations n'ont pas bénéficié du même nombre de nuits de piégeage ni de la même période de capture, il n'est pas possible de comparer directement la densité des phlébotomes entre les stations. Par conséquent, nous allons nous intéresser aux espèces présentes dans chaque station puis les corrélérer avec la présence de cas de leishmanioses cutanés dues à *L. major*, survenus chez des patients ne présentant pas de notion de séjour en zone d'endémie de cette espèce.

Après identification de nos échantillons, nous avons classé les différents spécimens selon le sexe, le genre et l'espèce.

La classification par sexe a montré que le sex-ratio est en faveur des mâles, dans toutes les stations. En effet, parmi l'ensemble des phlébotomes capturés, le nombre de mâles est

Discussion

presque trois fois supérieur à celui des femelles, avec 1325 mâles contre seulement 412 femelles, soit 76 % pour les mâles et 24 % pour les femelles.

Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que, pendant leur période d'activité, les femelles se gorgent de sang, ce qui entrave leurs déplacements ; de plus, elles meurent en grand nombre, le plus souvent d'épuisement lors de la ponte des œufs (Dolmatova et Demina, 1971).

Nos résultats concordent avec les études menées à Tizi- Ouzou (Berdjane-Brouk et al, 2011 ; Mouloua, 2014) et à Constantine (Frahtia-Benotmane, 2015).

La classification par genre et espèce a permis de révéler la présence de dix espèces réparties entre les genres *Phlebotomus* et *Sergentomyia*.

L'identification a révélé une prédominance du genre *Phlebotomus*, qui représente 77,48 % des phlébotomes capturés, comprenant la quasi-totalité des espèces d'intérêt médical (Dolmatova et Demina, 1971), tandis que le genre *Sergentomyia* constitue 22,52 % des captures.

Dans le genre *Phlebotomus*, trois sous-genres ont été identifiés : le sous-genre *Phlebotomus*, qui comprend les espèces *papatasi* et *bergeroti* ; le sous-genre *Laroussius*, qui regroupe quatre espèces, à savoir *P. perniciosus*, *P. longicuspis*, *P. ariasi* et *P. perfiliewi* ; et enfin, le sous-genre *Paraphlebotomus*, qui inclut l'espèce *sergenti*. Quant au genre *Sergentomyia*, il est représenté par le sous-genre *sergentomyia*, auquel sont associées trois espèces : *S. minuta parroti*, *S. fallax* et *S. antennata*.

Seules les espèces du genre *Phlebotomus* sont impliquées dans la transmission des leishmanioses humaines et les espèces identifiées dans le présent travail font partie de la liste des 24 espèces de phlébotomes recensées et connues en Algérie (Dedet et al., 1984, Berdjane-Brouk et al., 2011). Quant au genre *Sergentomyia*, son rôle dans la transmission de la leishmaniose n'a pas été décrit jusqu'à présent dans les pays du bassin méditerranéen.

Le genre *Phlebotomus* prédomine dans toutes les stations, à l'exception de celle de Boghni, ce qui pourrait probablement être due à une période de capture inadaptée et à un nombre limité de pièges.

Au sein de ce genre, on remarque une nette prédominance de l'espèce *P. perniciosus* qui est l'une des plus importantes sur le point épidémiologique vu son rôle majeur dans la transmission de *L. infantum* agent de la leishmaniose viscérale humaine (Izri et al., 1990).

Cette espèce est en effet la plus répandue dans le nord du pays, notamment sur le littoral et les hauts plateaux, avec une répartition géographique principalement centrée sur l'Atlas tellien (Sergent, 1914). Elle a été identifiée dans plusieurs région du pays.

Discussion

P. perniciosus est particulièrement constant en Kabylie et dans le Constantinois, zones caractérisées par un climat humide et subhumide, et où la leishmaniose viscérale est endémique (Louzir et al, 1999 ; Aoun et al, 2009).

Dans notre inventaire, l'espèce *P. longicuspis* occupe la deuxième position après *P. perniciosus* avec 126 spécimens. Elle est présente dans le tell algérien, les hauts plateaux, ainsi que dans les zones arides, semi-arides, humides et subhumides. Elle a été signalée pour la première fois en Algérie par Parrot en 1936 (Dedet et al, 1977).

En 1941, Parrot, Donatien et Plantureux ont démontré son rôle en tant que vecteur de la leishmaniose viscérale en Algérie (Rioux et al, 1972).

Selon certains auteurs, les quatre espèces, affiliées au sous genre *Larroussius* (*P. longicuspis*, *P. ariasi*, *P. perfiliewi* et *P. perniciosus*) sont des vecteurs de *L. infantum* dans les pays méditerranéens (Berdjane-Brouke et al, 2012 ; Guilvard et al, 1996 ; Killick-Kendrick, 1990 ; Marten-Sanchez et al, 1994).

Toujours au sein du genre *Phlebotomus*, *P. sergenti* occupe la troisième position, vient juste après *P. papatasi*. Ces deux espèces sont principalement retrouvées dans les régions de Mekla et Imekecherene, qui correspondent aux lieux de résidence des patients ayant présenté une LC à *L. major*.

En Algérie, *P. sergenti* présente une aire de répartition très étendue, étant signalée aussi bien au sud, dans le nord de l'Atlas saharien, les steppes présahariennes, qu'au Sahara central. Toutefois, sa densité reste généralement faible et à peu près similaire du sud au nord du pays (Dedet et al., 1984).

Quant à *P. papatasi*, elle a été signalée pour la première fois en Grèce (Athènes) en 1911 (Bounamous, 2010). Cette espèce, dont la répartition est très étendue à l'échelle mondiale (Lewis, 1982), est largement présente sur l'ensemble du territoire algérien. Elle est particulièrement abondante dans la zone steppique nord-saharienne, mais se rencontre également dans le tell et sur les hauts plateaux, bien que dans ces dernières régions, sa densité soit plus faible (Bailly-Choumara et al, 1971 ; Dedet et al, 1984).

Les résultats obtenus durant notre enquête montrent une corrélation positive entre la distribution des cas de leishmaniose cutanée due à *L. major* et la présence de *P. papatasi*.

Le coefficient de détermination $r^2 = 0.88$ pour *P. papatasi*, ce qui signifie que la distribution de *P. papatasi* peut expliquer dans 88% des cas par la présence des cas de LC à *L. major*.

Étant donné que *P. papatasi* est reconnu comme le principal vecteur de *L. major*, *P. sergenti*, son rôle vecteur pour *L. major* n'est pas encore démontré, il serait particulièrement

Discussion

pertinent de rechercher et d'identifier les leishmanies chez *P. papatasi* en procédant à la dissection des femelles.

Par ailleurs, le genre *Sergentomya*, dans notre inventaire est minoritaire, il représente 22,52 % des captures, ce genre de phlébotome jusqu'à présent, son implication dans la transmission des leishmanioses en Afrique du Nord n'a pas été décrite, en revanche, Berdjane-Brouk et al, 2012, au Mali, dans une zone endémique de la LCZ, ont démontré le rôle vecteur de *Sergentomyia darlingi* dans la transmission de *L. major* (Berdjane-Brouk et al, 2012).

Conclusion et perspectives

Conclusion

L'Algérie est parmi les pays les plus touchés au monde par la leishmaniose cutanée.

A ce jour, trois formes sont décrites, à savoir, la leishmaniose cutanée sporadique du Nord (LCS), la leishmaniose anthroponotique chronique (LCC) et la leishmaniose zoonotique du Sud (LCZ), cette dernière est de loin la plus fréquente et demeure un problème de santé publique.

La région de Tizi-Ouzou, par sa localisation au Nord de l'Algérie est concernée par la leishmaniose cutanée sporadique du Nord due à *L. infantum*.

Ces dernières années, on assiste à un bouleversement épidémiologique qui consiste à l'extension de la LCZ vers le nord du pays.

La caractérisation moléculaire des souches de *leishmania* dans notre région a mis en évidence trois espèces de leishmanies : *L. infantum* connu comme agent de la LCS ; *L. major*, isolée à partir de patients ayant un séjour en zone d'endémie de *L. major* ainsi que chez des patients originaires et résidents à Tizi- Ouzou ne présentant pas de notion de séjour ; *L. tropica* (*syn Killicki*), identifiée chez deux patients présentant un séjour à Ghardaïa, une région connue par son endémicité de cette espèce.

Il est à noter que de nombreux auteurs ont souligné l'influence des changements environnementaux et climatiques sur l'évolution de la maladie et son apparition dans certains foyers. De plus, la région de Tizi-Ouzou se distingue par une grande diversité d'environnements, offrant ainsi une multitude de biotopes adaptés à la faune phlébotomienne.

Par ailleurs, l'urbanisation rapide et souvent non planifiée, fait que la population s'expose davantage en investissant des biotopes sauvages où la transmission de la leishmaniose est particulièrement élevée.

Enfin, l'identification de *L. major* pour la première fois dans la région de Tizi-Ouzou confirme l'extension de cette espèce vers le nord du pays et met l'accent sur l'importance de déterminer son vecteur ainsi que son réservoir. Cela permettra d'actualiser la situation épidémiologique dans cette région et optimiser ainsi les stratégies de lutte.

Perspectives

Les résultats obtenus au cours de notre travail de thèse nous permettent de proposer un certain nombre de perspectives :

- Ces résultats méritent d'être complétés par d'autres études plus larges prenant en compte l'ensemble de la wilaya à savoir des études sur les phlébotomes vecteurs et sur les réservoirs animaux en utilisant des techniques plus sensibles comme les techniques de biologie moléculaire.
- Il serait intéressant de poursuivre ce travail en effectuant un typage iso enzymatique des souches de *Leishmania* afin de connaître les différents zymodèmes responsables des LC dans notre région.
- Il serait important d'approfondir l'étude des foyers de leishmaniose cutanée à *L. major* dans notre région, tant en ce qui concerne les vecteurs que les réservoirs de parasites, afin de mettre à jour la situation épidémiologique de cette zoonose.
- Compte tenu de l'émergence de cas de résistance au Glucantime®, principal traitement contre la leishmaniose en Algérie, il serait pertinent d'étudier la susceptibilité de cette molécule vis-à-vis des espèces de *Leishmania* présentes dans notre pays. Par ailleurs, il est essentiel de développer d'autres alternatives, notamment en recherchant de nouvelles molécules d'origine naturelle, telles que les extraits de certaines plantes médicinales présentant une activité leishmanicide.
- Concernant la lutte contre les leishmanioses, les diverses structures impliquées doivent intensifier et renforcer les mesures préventives à travers la lutte contre les vecteurs et les réservoirs du parasite.
- D'autre part, la sensibilisation de la population au problème d'hygiène, la lutte contre la pauvreté et les conditions d'insalubrité restent des actions importantes dans l'éradication de cette maladie.
- Sur le plan préventif, aucun vaccin n'est actuellement disponible contre la leishmaniose humaine, alors qu'un vaccin « Cani Leish® » existe pour la leishmaniose canine. Il devient donc essentiel d'intensifier les recherches pour élaborer un vaccin destiné à l'homme.

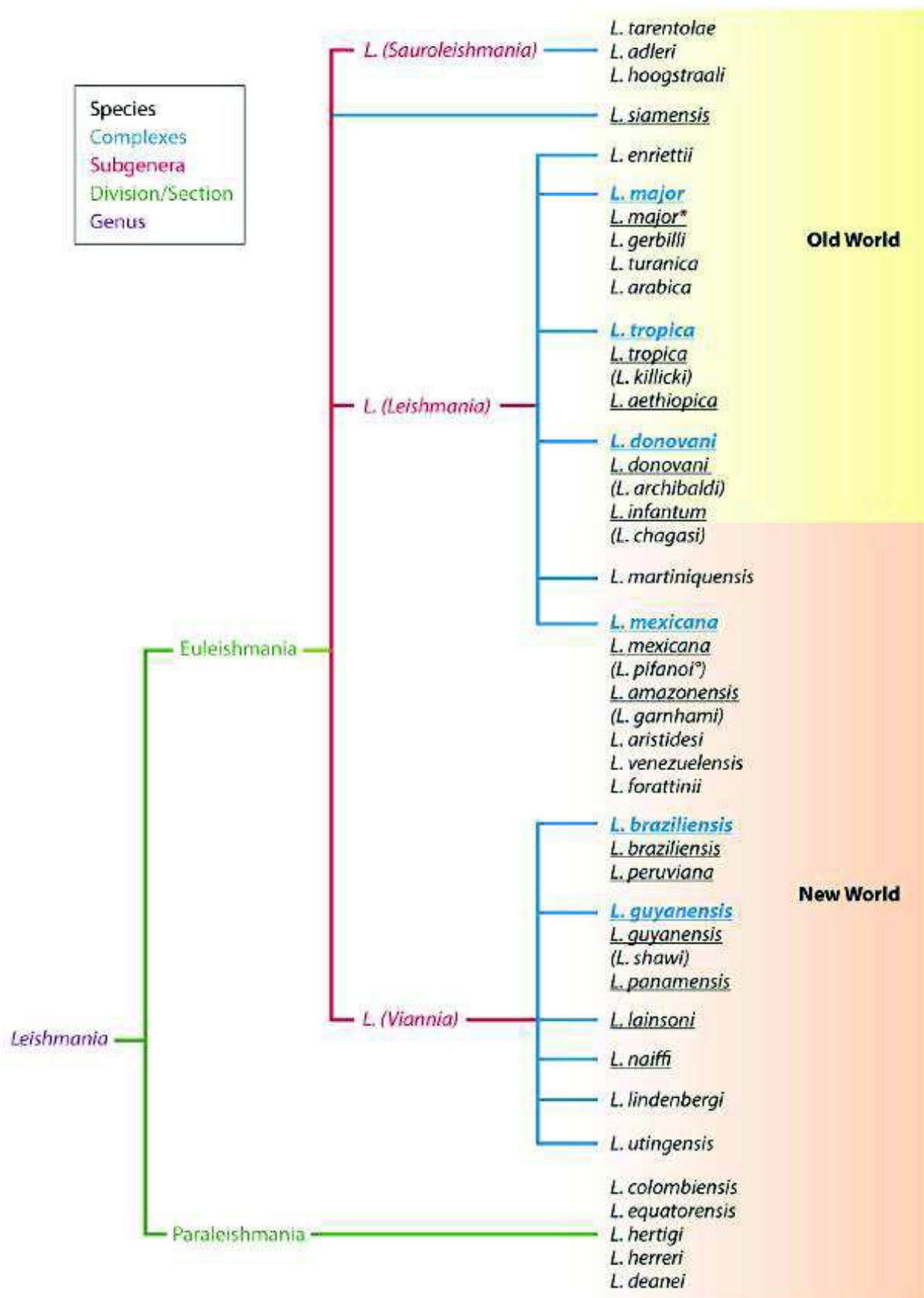
Annexes

ANNEXES

Annexe 1 : classification des Leishmania (Rioux et Lanotte, 1993).

	Complexe phylogénétique	Espèce	Complexe phylogénétique	Espèce
Sous genre <i>Leishmania</i>	<i>L. donovani</i>	- <i>L. donovani</i> - <i>L. archibaldi</i>	<i>L. gerbilli</i>	- <i>L. gerbilli</i>
	<i>L. infantum</i>	- <i>L. infantum</i>	<i>L. arabica</i>	- <i>L. Arabica</i>
	<i>L. tropica</i>	- <i>L. tropica</i>	<i>L. mexicana</i>	- <i>L. Mexicana</i>
	<i>L. killicki</i>	- <i>L. killicki</i>	<i>L. amazonensis</i>	- <i>L. amazonensis</i> - <i>L. aristidesi</i>
	<i>L. aethiopica</i>	- <i>L. aethiopica</i>	<i>L. enriettii</i>	- <i>L. enriettii</i>
	<i>L. major</i>	- <i>L. major</i>	<i>L. hertigi</i>	- <i>L. hertigi</i> - <i>L. deanei</i>
	<i>L. turanica</i>	- <i>L. turanica</i>		
	Sous genre <i>Viannia</i>	<i>L. braziliensis</i>	- <i>L. braziliensis</i> - <i>L. peruviana</i>	<i>L. naiffi</i>
<i>L. guyanensis</i>		- <i>L. guyanensis</i> - <i>L. panamensis</i> - <i>L. shawi</i>	<i>L. lainsoni</i>	- <i>L. lainsoni</i>

Annexe 2 : Taxonomie du genre *Leishmania* avec les différentes espèces dans l'ancien et le nouveau monde (Eddaikra Laama, 2016).



Annexe 3 : Répartition des phlébotomes en Algérie en fonction des étages bioclimatiques (D'après Dedet et al., 1984 ; Bellazoug, 1991).

Etage Humide	Etage sub-humide	Etage semi-aride	Etage aride	Etage Saharien
<i>Sergentomyia minuta</i> (*)	<i>Sergentomyia minuta</i> (*)	<i>Sergentomyia minuta</i>	<i>Sergentomyia minuta</i>	<i>Sergentomyia minuta</i>
<i>Phlebotomus perniciosus</i>	<i>Phlebotomus Perniciosus</i>	<i>Segentomyia fallax</i>	<i>Segentomyia fallax</i> (*)	<i>Segentomyia Fallax</i>
<i>Phlebotomus ariasi</i>	<i>Phlebotomus Longeroni</i>	<i>Phlebotomus chabaudi</i>	<i>Sergentomyia antennata</i>	<i>Sergentomyia Christophersi</i>
<i>Phlebotomus perfiliewi</i>	<i>Phlebotomus Perfiliewi</i>	<i>Phlebotomus perniciosus</i> (*)	<i>Sergentomyia dreyfussi</i>	<i>Sergentomyia Dreyfussi</i>
<i>Phlebotomus sergenti</i>	<i>Phlebotomus Sergenti</i>	<i>Phlebotomus longeroni</i>	<i>Paraphlebotomus alexandri</i>	<i>Phlebotomus Perfiliewi</i>
<i>Phlebotomus chadlii</i>	<i>Phlebotomus Chadlii</i>	<i>Phlebotomus perfiliewi</i>	<i>Phlebotomus perniciosus</i>	<i>Phlebotomus Sergenti</i>
<i>Phlebotomus longicuspis</i>	<i>Phlebotomus Longicuspis</i>	<i>Phlebotomus sergenti</i>	<i>Phlebotomus longeroni</i>	<i>Phlebotomus Chadlii</i>
<i>Phlebotomus papatasi</i>	<i>Phlebotomus Papatasi</i>	<i>Phlebotomus chadlii</i>	<i>Phlebotomus perfiliewi</i>	<i>Phlebotomus Longicuspis</i>
		<i>Phlebotomus longicuspis</i>	<i>Phlebotomus sergenti</i>	<i>Phlebotomus Papatasi</i>
		<i>Phlebotomus papatasi</i>	<i>Phlebotomus chadlii</i>	
			<i>Phlebotomus longicuspis</i>	
			<i>Phlebotomus papatasi</i>	

(*) Espèce prédominante.

Annexe 4 : Les espèces de phlébotomes vectrices de Leishmanioses. (Bates, 2007)

Espèces de phlébotomes	Distribution géographique	Espèces de <i>Leishmania</i>	Principales formes humaines
<i>Phlébotomus papatasi</i> <i>Phlébotomus dubosqi</i> <i>Phlébotomus salehi</i>	Asie Centrale et de l'Ouest, Afrique du Nord, Afrique du sahel, Afrique Centrale et de l'Ouest	<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>) <i>major</i>	Cutanée
<i>Phlébotomus sergenti</i>	Asie Centrale et de l'Est, Afrique du Nord	<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>) <i>tropica</i>	Cutanée (orientale)
<i>Phlébotomus longip.</i> <i>Phlébotomus pedifer</i>	Ethiopie, Kenya	<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>) <i>aethiopica</i>	Cutanée diffuse cutanée
<i>Phlébotomus argentipes</i> <i>Phlébotomus oriebtalis</i> <i>Phlébotomus martini</i>	Subcontinent indien, Afrique de l'Est	<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>) <i>donovani</i>	Viscérale (kala-azar)
<i>Phlébotomus ariasi</i> <i>Phlébotomus perniciosus</i>	Bassin méditerranéen, Asie Centrale de l'Ouest	<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>) <i>infantum</i>	Viscérale infantile
<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Amérique du Centre et du Sud	<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>) <i>infantum</i>	Viscérale infantile
<i>Lutzomyia olmeca olmeca</i>	Amérique centrale	<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>) <i>mexicana</i>	Cutanée ulcère de chicléros
<i>Lutzomyia flascutellata</i>	Amérique du Sud	<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>) <i>amazonensis</i>	Cutanée mucocutanée
<i>Lutzomyia wellcomei</i> , <i>Lutzomyia complexus</i> <i>Lutzomyia carrerai</i>	Amérique Centrale et du Sud	<i>Leishmania</i> (<i>Viannia</i>) <i>braziliensis</i>	Cutanée
<i>Lutzomyia peruensis</i> , <i>Lutzomyia verrucarum</i>	Pérou	<i>Leishmania</i> (<i>Viannia</i>) <i>peruviana</i>	Cutanée (uta)
<i>Lutzomyia umbratilis</i>	Amérique du sud	<i>Leishmania</i> (<i>Viannia</i>) <i>guyanensis</i>	Cutanée, souvent métastatique

Annexe 5 : Molécules thérapeutiques utilisées pour le traitement de la LC. (Nieva et al, 2021)

Molécule	Schéma thérapeutique	Voie d'administration	Espèces concernées	Effets secondaires
Antimoniiaux pentavalents	Intra lésionnel : 1-5 ml par session tous les 3-7 jours (1-5 infiltrations). 20 mg Sb5+/kg par jour par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 10-20 jours (ou 60 jours ou plus pour traiter la leishmaniose cutanée diffuse).	Intra lésionnel Intramusculaire ou intraveineuse	Toutes les espèces	Cardiotoxicité, hépatotoxicité, pancréatite, insuffisance rénale réversible, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, douleur abdominale, nausée, vomissements, troubles sanguins et injection douloureuse.
Amphotéricine B	Désoxycholate : 0,7 mg/kg par jour, par perfusion, pendant 25-30 doses Liposomal : 2-3 mg/kg par jour, par perfusion, jusqu'à 20-40 mg/kg dose totale	Intraveineuse Intraveineuse	<i>L.braziliensis</i>	Fièvre, nausée, vomissements, anémie, hypokaliémie, néphrotoxicité, hépatotoxicité, cardiotoxicité, hypersensibilité et anaphylaxie.
Miltefosine	2,5 mg/kg par jour pendant 28 jours	Orale	<i>L. mexicana</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i>	Vomissements, diarrhée, toxicité dans le système gastro-intestinal, toxicité dans le système hépatique, toxicité dans le système rénal, thrombophlébites et hémolyse.

<p>Paromomycine</p>	<p>Pommade à 15% de paromomycine/12% de chlorure de méthylbenzéthonium deux fois par jour pendant 20 jours 15 mg (11 mg base)/kg par jour par voie intramusculaire pendant 60 jours ou plus pour traiter la leishmaniose cutanée diffuse (avec traitement antimonial pentavalent comme ci-dessus)</p>	<p>Topique Intramusculaire</p>	<p>Toutes les espèces <i>L. aethiopica</i></p>	<p>Toxicité dans le système gastro-intestinal, ototoxicité, hépatotoxicité, instabilité vestibulaire et néphrotoxicité.</p>
<p>Pentamidine</p>	<p>Isethionate de pentamidine : injections intramusculaires ou brèves perfusions de 4 mg sel/kg par dose tous les deux jours pendant 3 doses.</p>	<p>Injections intramusculaires ou brèves perfusions</p>	<p><i>L.guyanensis</i> <i>L.panamensis</i></p>	<p>Néphrotoxicité, hypoglycémie, arythmies, tachycardie ventriculaire, réactions au site d'injection, étourdissements, hypotension sévère, syncope, éruption cutanée, troubles gastro-intestinaux et test de fonction hépatique anormal.</p>

Annexe 6 : Matériel Non biologique

Appareillage

- Autoclave
- Balance de précision
- Bain marie
- Congélateur - 20°C
- Etuve d'incubation réglée à 24°C
- Agitateur magnétique
- Hema-Tek
- Microscope optique
- Réfrigérateur

Verrerie

- Bâtonnet en verre
- Bêchers
- Epprouvettes
- Erlenmeyers
- Tubes à vis stériles
- Flacons à sirop
- Entonnoir

Produits chimiques

- Agar agar
- Chlorure de sodium
- Méthanol.
- Citrate de sodium
- Huile d'immersion
- May-Grunwald
- Giemsa.

Consommable et autres produits

- Vaccinostyles
- Tube vacutainer avec EDTA
- Pipettes Pasteur
- Gants
- Lames porte objet et lamelles
- Epicrâniennes
- Filtre 0.2 μm
- Urine humaine
- Milieux bactériologiques
- Sang de lapin
- Blancs d'œufs.
- Eau distillée
- Eau distillée stérile
- Eau physiologique
- Gentamycine
- Pénicilline G
- Lidocaïne gel 2%
- Alcool iodé
- Eau oxygénée
- Coton/ Compresse
- Poire
- Bec Bunsen
- Rasoir
- Papier aluminium
- Casserole
- Portoirs.
- Etiquettes

CHU Nedir Mohamed de TIZI-OUZOU
Service de Parasitologie-Mycologie Médicale

Date

Examen N°.....

Diagnostic de la Leishmaniose cutanée

Fiche de renseignements

Nom :.....

Prénom.....

Age.....

Adresse..... N° de Tel.....

Notion de Séjour dans une autre région :

Nombre de lésions

Aspect des lésions : ulcéro crouteuses inflammatoires ulcérées
 verruqueuses papulo nodulaire autre :

Localisation des lésions :

Diamètre des lésions inférieur à 1 cm de 1 à 2cm de 2 à 3cm
 supérieur à 3 cm

Durée d'évolution des lésions :

Résultat :

Examen direct du frottis cutané :

Mise en culture sur milieux NNN :

Annexe 8 : Critères d'identifications des phlébotomes

Genre *Phlebotomus* (Rondani 1843)

Ce genre est identifié selon les critères suivants :

- ✓ Soies des tergites abdominaux II et VI uniformément dressées.
- ✓ Armature buccale absente ou rudimentaire (Cibarium inerme) sans tache pigmentée.
- ✓ Style porteur de quatre ou cinq épines insérées à des niveaux différents et dépourvu de soie caduque.
- ✓ Coxite portant des soies longues sur la surface ventrale ou sur le lobe basal.
- ✓ Spermathèque annelée ou incomplètement segmentée.

***Phlebotomus (Larroussius) longicuspis* (Nitzulescu, 1930)**

➤ **Le mâle**

- ✓ La valve pénienne est incurvée à son extrémité et possède 18 à 31 soies au niveau du coxite (Benallal et al., 2017).
- ✓ Le style qui est composé de 5 épines bien développées, dont 2 terminales et situées à peu près au même niveau vers le milieu du segment.

➤ **La femelle**

Le corps de la spermathèque comporte 10 à 12 segments. Le processus terminal présente un cou grêle dont le diamètre diminue progressivement de la base à l'extrémité distale et une petite tête arrondie.

Au conduit strié de la spermathèque est annexé en dérivation un bulbe sub-terminal légèrement bilobé, à parois épaisses, délimitant des loges internes, qui s'ouvre largement dans le conduit jusqu'à l'abouchement avec l'atrium génital, si bien qu'il est difficile de dire si cette formation représente une annexe du conduit ou un diverticule du vagin (Leger et al., 1983)

***Phlebotomus (Larroussius) perniciosus* (Newstead, 1911)**

➤ **Le mâle**

- ✓ Le style est composé de 5 épines bien développées, dont 2 terminales et 3 situées à peu près au même niveau vers le milieu du segment.
- ✓ Les mâles de *Phlebotomus perniciosus* typique sont identifiés par des valves péniennes bifurquées à extrémités pointues. Alors, la fourche terminale des valves est très polymorphe à pointes égales ou inégale.
- ✓ Ils peuvent parfois présenter des formes atypiques avec des valves à pointe unique et par conséquent être facilement confondue avec *Phlebotomus longicuspis* qui possède un

édéage à extrémité simple effilée plus ou moins incurvée (Benallal et al., 2017 ; Berchi et al., 2007).

➤ **La femelle**

➤ Le corps de la spermathèque est composé de 7 à 12 anneaux. Le processus terminal présente un long cou avec une petite tête arrondie à l'extrémité.

➤ L'aspect de la spermathèque de *Phlebotomus perniciosus*, (corps, processus terminal et conduit) sont identiques à ceux de *Phlebotomus longicuspis*. Le seul caractère différentiel de ces deux espèces a été mis en évidence au niveau de la partie terminale du conduit de la spermathèque ; à savoir le réservoir dont les parois en sont très épaisses et réfringentes, la lumière est étroite, de forme conique, très pointue, s'ouvrant par un orifice circulaire dans la partie subterminale du conduit (Leger et al., 1983)

***Phlebotomus (Larrousius) perfiliewi* (Parrot, 1930)**

➤ **Le mâle**

✓ Le style est composé de 5 épines bien développées, dont 2 terminales et 3 situées à peu près au même niveau vers le milieu du segment.

✓ Valve pénienne à pavillon large, à extrémité distale spatulée, hyaline, taillée en biseau.

➤ **La femelle**

✓ Le corps de la spermathèque, qui comporte une quinzaine d'anneaux, porte un processus terminal grêle avec un cou rétréci à la partie distale et une petite tête plutôt ovale.

✓ Le conduit de la spermathèque est strié. Il débouche dans une grande poche asymétrique, aux parois épaisses et fripées. Les deux poches, indépendantes l'une de l'autre, s'ouvrent côte à côte dans l'atrium génital, par de larges orifices.

***Phlebotomus (Larrousius) ariasi* (Tonnoir, 1921)**

➤ **Le mâle**

✓ Le style est composé de 5 épines bien développées, dont 2 terminales et 3 situées à peu près au même niveau vers le milieu du segment.

✓ Pénis allongé et renflé en battant de cloche.

➤ **La Femelle**

✓ Le conduit de la spermathèque est lisse, dilaté et fusiforme dans sa partie terminale—aboutissant directement dans l'atrium génital. La paroi du conduit fait apparaître une structure gaufrée. Le réservoir est constitué de 10 à 14 anneaux. Le cou est court et trapu.

***Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi* (Scopoli, 1786)**

➤ **Le mâle**

✓ Phlébotome de grande taille jusqu'à 3 mm.

- ✓ Génitalia très développé.
- ✓ Style long et grêle portant cinq épines courtes dont trois terminales et deux disposées sur le tiers distal.
- ✓ Le coxite montre à l'apex une touffe de 12 soies longues et, bien différenciées, et à sa partie basale un petit tubercule donnant insertion à quelques soies courtes.
- ✓ Lobe latéral terminé par deux courtes épines.
- ✓ Valve pénienne en forme conique et mousse à son extrémité.

Phlebotomus (Phlebotomus) bergeroti (Parrot, 1934)

➤ **La femelle**

- ✓ Anneau terminal de la spermathèque plus grand que les autres.
- ✓ Spermathèque de cinq à huit anneaux.

Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti (Parrot, 1917)

➤ **Le mâle**

- Le style est court et trapus, porte 4 épines dont une terminale et, trois autres insérées à des niveaux différents.
- La valve pénienne en cône court à l'extrémité mousse et légèrement recourbé.
- Le lobe basal de taille moyenne peu élargi à l'apex à soies courtes.
- Le lobe latéral est plus long que le coxite

➤ **La femelle**

- ✓ Spermathèques annelées, portant de trois à sept anneaux dont le terminal est dilaté et sans col.
- ✓ Le pharynx postérieur présente une armature occupant moins d'un quart de la surface pharyngienne et il est formé de fortes écailles.

Genre *Sergentomyia* (Franca et Parrot, 1920)

Ce genre est identifié selon les critères suivants :

- ✓ Soies des tergites abdominaux II et VI uniformément couchées.
- ✓ Le cibarium armé avec une plage pigmentée plus ou moins développée.
- ✓ Les spermathèques annelées, segmentées ou tubulaires.
- ✓ Les styles porteurs de 4 longues épines et d'une petite soie ventrale Non caduque.

Sergentomyia (Sergentomyia) minuta (Adler et Theodor, 1927)

➤ **Le mâle**

- ✓ Au niveau de la tête on observe le cibarium armé des dents déposées sur une ligne droite légèrement concave en arrière.

✓ Le genitalia mâle de *S. minuta* est caractérisé par une valve pénienne épaisse digitiforme arrondie à l'apex.

✓ Le style court porte 4 épines terminales groupées et une soie Non caduque insérée au niveau du tiers apical.

➤ **La femelle**

✓ Chez la femelle de l'espèce l'armature cibariale est très développée. Elle est sous forme d'une rangée transversale régulière de 70 à 90 dents quadrangulaires, sur lesquelles se surimpose une plaque pigmentée ovalaire à grand axe transversal.

✓ Le pharynx porte de très fins denticules acérés.

✓ Les Spermathèques sont lisses et sans réservoir différencié.

Sergentomyia (Sergentomyia) antennata (Newstead, 1912)

➤ **Le mâle**

✓ L'armature génitale est proche de celle de *Sergentomyia minuta*.

✓ Le style trapu porte 4 épines apicales et une soie antérieure grêle insérée vers le point d'union.

✓ La valve pénienne digitiforme est renflée vers l'extrémité distale.

✓ Le cibarium porte une rangée irrégulière de 12-18 dents plus ou moins fortes, de morphologie très variable. Un peu en avant, une deuxième rangée, aussi irrégulière que la première porte de petits denticules parfois peu visibles. La plage pigmentée est circulaire avec le bord postérieur le plus souvent sinueux, ou d'aspect déchiqueté.

✓ Le pharynx présente dans sa partie postérieure des denticules assez forts.

Sergentomyia (Sergentomyia) fallax (Parrot, 1921)

➤ **Le mâle**

✓ Le style typiquement long et fin, porte 4 épines terminales et une soie interne insérée tous près des épines.

✓ La valve pénienne digitiforme, est légèrement renflée vers l'extrémité distale et un peu courte que la valve de *Sergentomyia antennata*.

✓ Le cibarium armé possède 15 à 18 dents aiguës, les médianes sont un peu plus courtes et disposées suivant un arc de cercle.

✓ Le pharynx présente de nombreux replis obliques d'avant en arrière avec de fines ponctuations peu nombreuses de l'extérieur vers l'intérieur

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abadías-Granado, I., Diago, A., Cerro, P. A., Palma-Ruiz, A. M., & Gilaberte, Y. (2021). Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 112(7), 601-618.
- Abdellatif, M. Z., El-Mabrouk, K., & Ewis, A. A. (2013). An epidemiological study of cutaneous leishmaniasis in Al-jabal Al-gharbi, Libya. *The Korean journal of parasitology*, 51(1), 75.
- Abonnenc, E. (1972). Les phlébotomes de la région éthiopienne (Diptera, Psychodidae). *Cahiers de l'ORSTOM, série Entomologie médicale et Parasitologie*, 55, 1-239.
- Adler, S., & Theodor, O. (1957). Transmission of disease agents by phlebotomine sand flies. 203-26. *Annual Review of Entomology*, 2, 203-226.
- Agence Nationale de développement de l'Investissement (ANDI),(2013).accessible sur : <http://www.andi.dz/index.php/fr/monographie-des-wilayas?id=101>.
- Akhoundi, M., Downing, T., Votýpka, J., Kuhls, K., Lukeš, J., Cannet, A., ... & Sereno, D. (2017). Leishmania infections : Molecular targets and diagnosis. *Molecular aspects of medicine*, 57, 1-29.
- Akhoundi, M., Kuhls, K., Cannet, A., Votýpka, J., Marty, P., Delaunay, P., & Sereno, D. (2016). A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of Leishmania parasites and sandflies. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(3), e0004349.
- Alkan, C., Allal-Ikhlef, A. B., Alwassouf, S., Baklouti, A., Piorowski, G., de Lamballerie, X., ... & Charrel, R. N. (2015). Virus isolation, genetic characterization and seroprevalence of Toscana virus in Algeria. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(11), 1040-e1.
- Al-Qurashi, A. R., Ghandour, A. M., Osman, M., & Al-Juma, M. (2000). Dissemination in cutaneous leishmaniasis due to Leishmania major in different ethnic groups in Saudi Arabia. *International journal of dermatology*, 39(11), 832-836.
- Allal-Ikhlef, A. B., Senouci, K., Benallal, K., Triki-Yamani, R., Harrat, Z., & Houti, L. (2017). Inventaire des phlébotomes dans le foyer leishmanien de Draa El Mizan, Kabylie. *Journal de la faculté de médecine d Oran*, 1(1).
- Alvar, J., Croft, S. L., Kaye, P., Khamesipour, A., Sundar, S., & Reed, S. G. (2013). Case study for a vaccine against leishmaniasis. *Vaccine*, 31, B244-B249.
- Alvar, J., Croft, S., & Olliaro, P. (2006). Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Advances in parasitology*, 61, 223-274.
- Alvarez, F., Robello, C., & Vignali, M. (1994). Evolution of codon usage and base contents in kinetoplastid protozoans. *Molecular biology and evolution*, 11(5), 790-802.

Amrani Hassani, M., Lahlou, H., Alami, M., Filali Baba, A., el Youssfi, G., Ismaili, L., ... & Hida, M. (2011). Aspects biologiques de la leishmaniose viscérale infantile. *RFL-Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(429), 55.

ANOFEL. (2014). Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie

Antoine, J., Lang. T. et Prina. E. (1998). Biologie cellulaire de Leishmania. Livre : LES LEISHMANIOSES. Collection "Médecine tropicale, ELLIPSES, P. 41-58.

Antonio, L. D. F., Fagundes, A., Oliveira, R. V. C., Pinto, P. G., Bedoya-Pacheco, S. J., Vasconcellos, É. D. C. F., ... & Schubach, A. D. O. (2014). Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 56, 375-380.

Aoun, K., & Bouratbine, A. (2014). Cutaneous leishmaniasis in North Africa : a review. *Parasite*, 21.

Aoun K, Amri F, Chouih E, Haouas N, Bedoui K, Benikhlef R, Ghrab J, Babba H, Chahed MK, Harrat Z, Bouratbine A. (2008). Epidémiologie de Leishmania (L.) infantum, L. major et L. killicki en Tunisie : résultats et analyse de l'identification de 226 isolats humains et canins et revue de la littérature. *Bull Soc Pathol Exot.* Oct ;101(4) :323-8. French. Doi : 10.3185/pathexo3201. PMID : 18956815.

Aoun, K., Abda, I. B., Bousslimi, N., Bettaieb, J., Siala, E., Abdallah, R. B., ... & Bouratbine, A. (2012, June). Caractérisation comparative des trois formes de leishmaniose cutanée endémiques en Tunisie. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 139, No. 6-7, pp. 452-458). Elsevier Masson.

Aoun, K., Ben Abda, I., Ben Alaya, N., Bouratbine, A., Bousslimi, N., & Mokni, M. (2009). Données épidémiologiques ; cliniques et parasitologique actualisées de la leishmaniose cutanée en Tunisie. *Revue Tunisienne d'Infectiologie*, 31-36.

Aoun, K., Bouratbine, A., Harrat, Z., Guizani, I., Mokni, M., Ali, S. B. H., ... & Ismail, R. B. (2000). PA RASITOLOGIE. *Bull Soc Pathol Exot*, 93(2), 101-103.

Aronson, N. E., & Joya, C. A. (2019). Cutaneous leishmaniasis : updates in diagnosis and management. *Infectious Disease Clinics*, 33(1), 101-117.

Ashford, R. W. (2000). The leishmaniases as emerging and reemerging zoonoses. *International journal for parasitology*, 30(12-13), 1269-1281.

Azmi, K., Schonian, G., Schnur, L. F., Nasereddin, A., Ereqat, S., & Abdeen, Z. (2013). Development of assays using hexokinase and phosphoglucosmutase gene sequences that distinguish strains of Leishmania tropica from different zymodemes and microsatellite clusters and their application to Palestinian foci of cutaneous leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(9), e2464.

Bachi, F. (2006). Aspects épidémiologiques et cliniques des leishmanioses en Algérie. *La Lettre de l'infectiologue*, 21(1), 9-15.

- Bachi, F., Icheboudene, K., Benzitouni, A., Taharboucht, Z., & Zemmouri, M. (2019). Épidémiologie de la leishmaniose cutanée en Algérie à travers la caractérisation moléculaire. *Bull Soc Pathol Exot*, 112, 147-52.
- Bachi, F. et Belkaid, M. (2006). Les leishmanies à propos d'un milieu de culture. *Résumé de la 1ere journée Algéro-française (Xème journée nationale). Palais de la culture Moufdi Zakaria. 15-16 Novembre.*
- Bailey, M. S., & Lockwood, D. N. (2007). Cutaneous leishmaniasis. *Clinics in dermatology*, 25(2), 203-211.
- Bailly-Choumara, H., Abonnenc, E., & Pastre, J. (1971). Contribution à l'étude des phlébotomes du Maroc (Diptera : Psychodidae). Données faunistiques et écologiques. *Cah ORSTOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 9, 431-460.
- Barchiche, N. A., & Madiou, M. (2009). Recrudescence des leishmanioses cutanées : à propos de 213 cas dans la wilaya de Tizi-Ouzou. *Pathologie Biologie*, 57(1), 65-70.
- Bates, P. A. (2007). Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *International journal for parasitology*, 37(10), 1097-1106.
- Belal, U. S., Abdel-Hafeez, E. H., Naoi, K., & Norose, K. (2012). Cutaneous leishmaniasis in the Nalut District, Libyan Arab Jamahiriya : a clinico-epidemiologic study and *Leishmania* species identification. *The Journal of parasitology*, 98(6), 1251-1256.
- Belazzoug, S. (1983). Isolation of *Leishmania major* Yakimoff & Schokhor, 1914 from *Psammomys obesus* Gretzschmar, 1828 (Rodentia : Gerbillidae) in Algeria. *Transac Roy Soc Trop Med Hyg* ; 77(6), 878.
- Belazzoug, S. (1986). Découverte d'un *Meriones shawi* (Rongeur, Gerbillidé) naturellement infesté par *Leishmania* dans le nouveau foyer de leishmaniose cutanée de Ksar Chellala (Algérie). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 79(5), 630-633.
- Belazzoug, S., Ammar-Khodja, A., Belkaid, M., & Tabet-Derraz, O. (1985). La leishmaniose cutanée du Nord de l'Algérie. *Bulletin de la société de Pathologie Exotique*, 78(5), 615-622.
- Belazzoug, S., Lanotte, G., Maazoun, R., Pratlong, F., & Rioux, J. A. (1985). Un nouveau variant enzymatique de *Leishmania Infantum* Nicolle, 1908,-Agent de la leishmaniose cutanée du nord de l'Algérie. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, 60(1), 1-3.
- Belhadj, S., Pratlong, F., Hammami, M., Kallel, K., Dedet, J. P., & Chaker, E. (2003). Human cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in the Sidi Bourouis focus (Northern Tunisia): epidemiological study and isoenzymatic characterization of the parasites. *Acta Tropica*, 85(1), 83-86.
- Belkaïd, M., Harrat, Z., Hamrioui, B., Thellier, M., Datry, A., & Danis, M. (1996). A propos d'un milieu simple pour l'isolement et la culture des leishmanies. *Bull Soc Pathol Exot*, 89(4), 276-7.

- Ben Salah, A., Ben Messaoud, N., Guedri, E., Zaatour, A., Ben Alaya, N., Bettaieb, J., ... & Grogl, M. (2013). Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *New England Journal of Medicine*, 368(6), 524-532.
- Benabadji, N., & Bouazza, M. (2000). Quelques modifications climatiques intervenues dans le Sud-Ouest de l'Oranie (Algérie Occidentale). *Journal of Renewable Energies*, 3(2), 117-125.
- Benallal, K. E., Garni, R., Harrat, Z., Volf, P., & Dvorak, V. (2022). Phlebotomine sand flies (Diptera : Psychodidae) of the Maghreb region : A systematic review of distribution, morphology, and role in the transmission of the pathogens. *PLoS neglected tropical diseases*, 16(1), e0009952.
- Benelmouffok, A. B., Sellami, M., & Boughoufalah, A. (2017). Cutaneous leishmaniasis in Algeria : quadrennial assessment (2008-2011). *Médecine et Santé Tropicales*, 27(3), 310-314.
- Benikhlef, R., Aoun, K., Boudrissa, A., Ben Abid, M., Cherif, K., Aissi, W., ... & Harrat, Z. (2021). Cutaneous leishmaniasis in Alegria ; highlight on the focus of m'sila. *Microorganisms*, 9(5), 962.
- Benikhlef, R., Harrat, Z., Toudjine, M., Djerbouh, A., Bendali-Braham, S., & Belkaid, M. (2004). Présence de *Leishmania infantum* MON-24 chez le chien. *Med trop*, 64, 42-46.
- BenSaid, M., Guerbouj, S., Saghrouni, F., Fathallah-Mili, A., & Guizani, I. (2006). Occurrence of *Leishmania infantum* cutaneous leishmaniasis in central Tunisia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(6), 521-526.
- Berdjane-Brouk, Z., Charrel, R. N., Bitam, I., Hamrioui, B., & Izri, A. (2011). Record of *Phlebotomus* (*Transphlebotomus*) *mascittii* Grassi, 1908 and *Phlebotomus* (*Larrousius*) *chadlii* Rioux, Juminer & Gibily, 1966 female in Algeria. *Parasite*, 18(4), 337.
- Berdjane-Brouk, Z., Charrel, R. N., Hamrioui, B., & Izri, A. (2012). First detection of *Leishmania infantum* DNA in *Phlebotomus longicuspis* Nitzulescu, 1930 from visceral leishmaniasis endemic focus in Algeria. *Parasitology research*, 111, 419-422.
- Berdjane-Brouk, Z., Koné, A. K., Djimdé, A. A., Charrel, R. N., Ravel, C., Delaunay, P., ... & Izri, A. (2012). First detection of *Leishmania major* DNA in *Sergentomyia* (*Spelaemyia*) *darlingi* from cutaneous leishmaniasis foci in Mali. *PloS one*, 7(1), e28266.
- Bessad, A., Mouloua, K., Kherrachi, I., Benbetka, S., Benikhlef, R., Mezai, G., & Harrat, Z. (2012). *Leishmania infantum* MON-1 isolated from a golden jackal (*Canis aureus*) in Grande Kabylie (Algeria). *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 105, 5-7.
- Bettayeb, A., Cherrak, N., Boumansour, N., Serradj, A., & Midoun, N. (2016). Profil épidémiologique des leishmanioses cutanées prises en charge à Oran, Algérie, 2012–2014. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 64, S233.
- Boubidi, S., Benallal, K., Boudrissa, A., Bouiba, L., Bouchareb, B., Garni, R., ... & Harrat, Z. (2011). *Phlebotomus sergenti* (Parrot, 1917) identified as *Leishmania killicki* host in Ghardaïa, south Algeria. *Microbes and Infection*, 13(7), 691-696.

- Boudrissa, A., Cherif, K., Kherrachi, I., Benbetka, S., Bouiba, L., Boubidi, S. C., ... & Harrat, Z. (2012). Extension de *Leishmania major* au nord de l'Algérie. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 105(1), 30-35.
- Bounamous, A., Boudabous, R., Jouet, D., Augot, D., Ferté, H., Babba, H., ... & Depaquit, J. (2008). Caractérisation moléculaire et morphologique de deux espèces affines de *Paraphlebotomus* : *Phlebotomus chabaudi* Croset, Abonnenc & Rioux, 1970 et *P. riouxi* Depaquit, Killick-Kendrick & Léger, 1998 (Diptera : Psychodidae). *Parasite*, 15(4), 565-571.
- Bounamous, A. (2010). *Biosystématique et caractérisation par la biologie moléculaire des phlébotomes de l'Est algérien* (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat en Sciences, Université Mentouri de Constantine).
- Bounoua, L., Kahime, K., Houti, L., Blakey, T., Ebi, K. L., Zhang, P., ... & Boumezzough, A. (2013). Linking climate to incidence of zoonotic cutaneous leishmaniasis (*L. major*) in pre-Saharan North Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(8), 3172-3191.
- Bouratbine, A., Aoun, K., Ghrab, J., Harrat, Z., Ezzedini, M. S., & Etljani, S. (2005). Spread of *Leishmania killicki* to central and south-west Tunisia. *Parasite*, 12(1), 59-63.
- Bousslimi, N., Aoun, K., Ben-Abda, I., Ben-Alaya-Bouafif, N., Raouane, M., & Bouratbine, A. (2010). Epidemiologic and clinical features of cutaneous leishmaniasis in southeastern Tunisia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 83(5), 1034.
- Bousoffara, T., Boubaker, M. S., Ahmed, M. B., Mokni, M., Guizani, I., Salah, A. B., & Louzir, H. (2019). Histological and immunological differences between zoonotic cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* and sporadic cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. *Parasite*, 26.
- Braz, L. M. A. (2019). Tegumentary leishmaniasis diagnosis: what happened with MST (Montenegro Skin Test) in Brazil?. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 61, e17.
- Bryceson, A. D. M. (1969). Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia I. The clinical and histological features of the disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 63(6), 708-737.
- Buffet, P. (2008). *Leishmaniose cutanée*. EMC (Elsevier SAS, Paris). Dermatologie 98-395-A-15.
- Burza, S., Croft, S. L., & Boelaert, M. (2019). Leishmaniasis—authors' reply. *The lancet*, 393(10174), 872-873.
- Carré, N., Collot, M., Guillard, P., Horellou, M., & Gangneux, J. P. (2010). La leishmaniose viscérale. *Journal de pharmacie clinique*, 29(3), 121-148.
- Carstens-Kass, J., Paulini, K., Lypaczewski, P., & Matlashewski, G. (2021). A review of the leishmanin skin test: A neglected test for a neglected disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(7), e0009531.

- Cassagne, C., Pratlong, F., Jeddi, F., Benikhlef, R., Aoun, K., Normand, A. C., ... & Piarroux, R. (2014). Identification of *Leishmania* at the species level with matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(6), 551-557.
- Chaffai, M., Rachid, B., Ben-Ismaïl, R., Osman, A. B., & Makni, N. (1988). Formes clinico-épidémiologiques des leishmanioses cutanées en Tunisie. *Ann. dermatol. veneréol.*, no. 115, 1988.
- Cheikhrouho, F., Kammoun, N., Madani, N., Bahloul, E., Amamo, S., Kouki, C., ... & Turki, H. (2021). Profil épidémiologique et parasitologique de la leishmaniose cutanée dans une région du centre tunisien. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, 1(8), A242.
- Cherif 1, K., Boudrissa 1 2, A., Cherif 3, M. H., & Harrat 2, Z. (2012). Un programme social pour la lutte physique contre la leishmaniose cutanée zoonotique dans la wilaya de M'Sila en Algérie. *Santé publique*, (6), 511-522.
- Cherif, K. (2014). Etude eco-epidemiologique de la leishmaniose cutanée dans le bassin du hodna (M'sila). These de Doctorat . Université Ferhat Abbas-Sétif.
- Chippaux, A. (2003). Généralités sur arbovirus et arboviroses. *Médecine et maladies infectieuses*, 33(8), 377-384.
- Chouihi, E., Amri, F., Bouslimi, N., Siala, E., Selmi, K., Zallagua, N., ... & Aoun, K. (2009). Les cultures sur milieu NNN dans le diagnostic biologique des leishmanioses. *Pathologie Biologie*, 57(3), 219-224.
- Cissé, M., Zida, A., Diallo, A. H., Marty, P., & Aoun, K. (2020). Épidémiologie de la leishmaniose cutanée en Afrique de l'Ouest : Revue systématique. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, 113(1), 24.
- Colmenares, M., Kar, S., Goldsmith-Pestana, K., & McMahon-Pratt, D. (2002). Mechanisms of pathogenesis : differences amongst *Leishmania* species. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96, S3-S7.
- Couppie, P., Clyti, E., Sainte-Marie, D., Dedet, J. P., Carme, B., & Pradinaud, R. (2004). Disseminated cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis* : case of a patient with 425 lesions. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 71(5), 558-560.
- Croft, S. L., Sundar, S., & Fairlamb, A. H. (2006). Drug resistance in leishmaniasis. *Clinical microbiology reviews*, 19(1), 111-126.
- Cuvillier, A., Miranda, J. C., Ambit, A., Barral, A., & Merlin, G. (2003). Abortive infection of *Lutzomyia longipalpis* insect vectors by aflagellated LdARL-3A-Q70L overexpressing *Leishmania amazonensis* parasites. *Cellular microbiology*, 5(10), 717-728.
- David, C. V., & Craft, N. (2009). Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatologic therapy*, 22(6), 491-502.

- De Brito, R. C. F., Aguiar-Soares, R. D. D. O., Cardoso, J. M. D. O., Coura-Vital, W., Roatt, B. M., & Reis, A. B. (2020). Recent advances and new strategies in Leishmaniasis diagnosis. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104, 8105-8116.
- De Vries, H. J. et Schallig, H. D. (2022). Leishmaniose cutanée : une revue narrative mise à jour de 2022 sur les développements en matière de diagnostic et de prise en charge. *Journal américain de dermatologie clinique*, 23(6), 823-840.
- Dedet, J. P. (2001). Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl. Med. Chir., Maladies Infectieuses*, 8, 11.
- Dedet, J. P. (2009). Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. Editions Scientifiques et Médicales.
- Dedet, J. P. (2010). Les leishmanioses en France métropolitaine. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)*, 9-12.
- Dedet, J. P., Addadi, K., & Lannuzel, B. (1977). Epidémiologie des leishmanioses en Algérie. La leishmaniose viscérale dans le foyer de grande Kabylie. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 70,250-265.
- Dedet, JP. (1998). Introduction. Livre : Les leishmanioses. Collection "Médecine Tropicale ». P 9, ELLIPSES.
- Dedet, JP. (1999). Les leishmanioses. Edition Ellipses. pp 1-253.
- Dedet, JP., Addadi, K. et Belazzoug, S.(1984). Les phlébotomes d'Algérie. *Cah ORSTOM, ser Ent Med Parasitol*, pp. 22, 99-127.
- Dedet, JP. (2001). Leishmanies leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. *EMC Maladies infectieuses. Paris : Elsevier*, 8-506.
- Depaquit, J., Léger, N., & Killick-Kendrick, R. (1998). Description de Phlebotomus (Paraphlebotomus) riouxi n. sp.(Diptera-Psychodidae) d'Afrique du Nord. *Parasite*, 5(2), 151-158.
- Desjeux, P. (1999). Global control and Leishmania HIV co-infection. *Clinics in dermatology*, 17(3), 317-325.
- Diatta, B. A., Diallo, M., Diadie, S., Faye, B., Ndiaye, M., Hakim, H., ... & Dieng, M. T. (2016, October). Leishmaniose cutanée à *Leishmania infantum* associée à une infection par le VIH. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 143, No. 10, pp. 625-628). Elsevier Masson.
- Dimier-David, L., David, C., Munoz, M., Vargas, F., Bustillos, R., & Valda, L. (1993). Particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques de la leishmaniose cutanéomuqueuse en Bolivie d'après un échantillon de 221 malades. Commentaire. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 86(2), 106-111.

- Djezzar-Mihoubi, I. (2006). *Etude des leishmanioses diagnostiquées au Centre Hospitalo-Universitaire Ben Baddis de Constantine* (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat d'Etat es-Microbiologie. Université Mentouri Constantine. 119p. 19-38).
- Dolmatova, A. V., Demina, N. A., & Kobylansky, A. (1971). *Les phlébotomes (Phlebotominae) et les maladies qu'ils transmettent* (Vol. 18, p. p168). Paris, France : ORSTOM.
- Dorlo, T. P., Balasegaram, M., Beijnen, J. H., & de Vries, P. J. (2012). Miltefosine : a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(11), 2576-2597.
- Eddaikra Laama, N. (2016). *Etude de la chimiorésistance aux antimoniés chez leishmania en Algérie : Validation des tests in vitro et développement de marqueurs moléculaires* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- El Aasri, A., Zakaria, A., El Kharrim, K., Belghyti, D., Aqachmar, Y., & Hadji, M. (2016). Profil Epidémiologique de la Leishmaniose cutanée dans la région du Gharb-Maroc de 2006 à 2014. *European Scientific Journal*, 12(3).
- Faiza, S., Asmae, H., Fatima, A., Afafe, F., Bouchra, D., Ibrahim, A., ... & Hajiba, F. (2015). Molecular epidemiological study of cutaneous leishmaniasis in Beni Mellal and Fquih Ben Saleh provinces in Morocco. *Acta tropica*, 149, 106-112.
- Fendri, A. H., Beldjoudi, W., Ahraou, S., & Djaballah, M. (2012). Les leishmanioses diagnostiquées au CHU Benbadis de Constantine (Algérie): bilan de cinq années (2006–2010). *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 105(1), 46-48.
- Forestier, C. L., Machu, C., Loussert, C., Pescher, P., & Späth, G. F. (2011). Imaging host cell-Leishmania interaction dynamics implicates parasite motility, lysosome recruitment, and host cell wounding in the infection process. *Cell host & microbe*, 9(4), 319-330.
- Gay, E., Guegan, H., Ameline, M., & Gangneux, J. P. (2015). Les leishmanioses humaines : parasitoses importées et autochtones. *Revue Francophone des laboratoires*, 2015(477), 61-65.
- Gemetchu, T. (1974). The morphology and fine structure of the midgut and peritrophic membrane of the adult female, *Phlebotomus longipes* Parrot and Martin (Diptera : Psychodidae). *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 68(1), 111-124.
- Ghamgui, W., Jmaa, M. B., Kridis, W., Nasfi, S., & Damak, J. (2023). Etude des aspects épidémiocliniques et tendances chronologiques de la leishmaniose cutanée dans une région de pays en voie de développement entre 2017 et 2021. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 2(2), S138-S139.
- Gherbi, R., Bounechada, M., Latrofa, M. S., Annoscia, G., Tarallo, V. D., Dantas-Torres, F., & Otranto, D. (2020). Phlebotomine sand flies and *Leishmania* species in a focus of cutaneous leishmaniasis in Algeria. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(2), e0008024.
- Gillespie, P. M., Beaumier, C. M., Strych, U., Hayward, T., Hotez, P. J., & Bottazzi, M. E. (2016). Status of vaccine research and development of vaccines for leishmaniasis. *Vaccine*, 34(26), 2992-2995.

- González, U. (2013). Cochrane reviews on neglected diseases : the case of cutaneous leishmaniasis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(3).
- Goto, H. et Lindoso, J. A. L. (2010). Diagnostic et traitement actuels de la leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse. *Examen expert du traitement anti-infectieux*, 8(4), 419-433.
- Goto, H. et Lindoso, J. A. L. (2010). Diagnostic et traitement actuels de la leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse. *Examen expert du traitement anti-infectieux*, 8(4), 419-433.
- Guessous-Idrissi, N., Chiheb, S., Hamdani, A., Riyad, M., Bichichi, M., Hamdani, S., & Krimech, A. (1997). Cutaneous leishmaniasis : an emerging epidemic focus of *Leishmania tropica* in north Morocco. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(6), 660-663.
- Guilvard, E., Gállego, M., Moreno, G., Fisa, R., Rispaill, P., Pratlong, F., ... & Rioux, J. A. (1996). Infestation naturelle de *Phlebotomus ariasi* et *Phlebotomus perniciosus* (Diptera-Psychodidae) par *Leishmania infantum* (Kinetoplastida-Trypanosomatidae) en Catalogne (Espagne). *Parasite*, 3(2), 191-192.
- Hadj Slimane, T. (2012). *Profil épidémiologique et biologique de la leishmaniose viscérale infantile dans l'Ouest algérien* (Doctoral dissertation, Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella).
- Hamiroune, M., Selt, F., Senni, Z., Saidani, K., & Djemal, M. (2019). Epidemiological situation of human cutaneous leishmaniasis in the steppic region of Djelfa in Algeria : Incidence and factors of variation. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 2028-9324.
- Handler, M. Z., Patel, P. A., Kapila, R., Al-Qubati, Y., & Schwartz, R. A. (2015). Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis : Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(6), 911-926.
- Harrat, Z., & Belkaid, M. (2003). Les leishmanioses dans l'Algérois. Données épidémiologiques. *Bull Soc Pathol Exot*, 96(3), 212-214.
- Harrat, Z., Boubidi, S. C., Pratlong, F., Benikhlef, R., Selt, B., Dedet, J. P., ... & Belkaid, M. (2009). Description of a dermatropic *Leishmania* close to *L. killicki* (Rioux, Lanotte & Pratlong 1986) in Algeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(7), 716-720.
- Harrat, Z., Pratlong, F., Belazzoug, S., Dereure, J., Deniau, M., Rioux, J. A., ... & Dedet, J. P. (1996). *Leishmania infantum* and *L. major* in Algeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(6), 625-629.
- Houzé, S., & Delhaes, L. (2022). *Parasitologie et mycologie médicales : guide des analyses et pratiques diagnostiques*. Elsevier Health Sciences.
- INSP. Relevé Epidémiologique Mensuel. Available on line : <http://insp.dz/index.php/Non-categorise/rem.html> (accessed on 28 May 2020).
- Izri, A., & Belazzoug, S. (2007). Diagnostic de laboratoire des leishmanioses rencontrées en Algérie. *Revue francophone des laboratoires*. (396), 3-10.

- Izri, A., Bendjaballah, A., Andriantsoanirina, V., & Durand, R. (2014). Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania killicki*, Algeria. *Emerging Infectious Diseases*, 20(3), 502.
- Izri, A., Bendjaballah-Laliam, A., Sereno, D., & Akhoundi, M. (2021). Updates on geographical dispersion of *Leishmania* parasites causing cutaneous affections in Algeria. *Pathogens*, 10(3), 267.
- Izri, A., Depaquit, J., & Parola, P. (2006). Phlébotomes et transmission d'agents pathogènes autour du bassin méditerranéen. *Médecine tropicale*, 66(5), 429-435.
- Izri, M. A., & Belazzoug, S. (1993). *Phlebotomus* (Larroussius) *perfiliewi* naturally infected with dermatropic *Leishmania infantum* at Tenes, Algeria. *Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene* (1993) 87, 399.
- Izri, M. A., Belazzoug, S., Pratlong, F., & Rioux, J. A. (1992). Isolement de *Leishmania major* chez *Phlebotomus papatasi* à Biskra (Algérie): fin d'une épopée écoépidémiologique. *Annales de parasitologie humaine et comparée*, 67(1), 31-32.
- Jaouadi, K., Haouas, N., Chaara, D., Gorcii, M., Chargui, N., Augot, D., ... & Babba, H. (2011). First detection of *Leishmania killicki* (Kinetoplastida, Trypanosomatidae) in *Ctenodactylus gundi* (Rodentia, Ctenodactylidae), a possible reservoir of human cutaneous leishmaniasis in Tunisia. *Parasites & vectors*, 4, 1-3.
- Jara, M., Aduai, V., Valencia, B. M., Martinez, D., Alba, M., Castrillon, C., ... & Arevalo, J. (2013). Real-time PCR assay for detection and quantification of *Leishmania* (*Viannia*) organisms in skin and mucosal lesions: exploratory study of parasite load and clinical parameters. *Journal of clinical microbiology*, 51(6), 1826-1833.
- Jarry, D. M. (1999). Historique des leishmanioses et de leurs complexes pathogènes. *Les Leishmanioses. Paris : Ellipses Aupelf/Uref*, 13-20.
- Jorjani, O., Mirkarimi, K., Charkazi, A., Shahamat, Y. D., Mehrbakhsh, Z., & Bagheri, A. (2019). The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Golestan Province, Iran : A cross-sectional study of 8-years. *Parasite epidemiology and control*, 5, e00099.
- Kallel, K., Pratlong, F., Belhadj, S., Cherif, F., Hammami, M., Dedet, J. P., & Chaker, E. (2005). Cutaneous leishmaniasis in Tunisia : results of the iso-enzymatic characterization of 71 strains. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 99(1), 11-19.
- Kamhawi, S. (2006). Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites : friends or foes ? *Trends in parasitology*, 22(9), 439-445.
- Kamhawi, S., Ramalho-Ortigao, M., Pham, V. M., Kumar, S., Lawyer, P. G., Turco, S. J., ... & Valenzuela, J. G. (2004). A role for insect galectins in parasite survival. *Cell*, 119(3), 329-341.
- Kammoun, N., Kouki, C., Sellami, K., Bahloul, E., Boudaya, S., Amouri, M., ... & Turki, H. (2021). Leishmaniose cutanée du nourrisson : une série de 188 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, 1(8), A241-A242.

- Karakus, M., Gocmen, B., & Özbel, Y. (2017). Insecticide susceptibility status of wild-caught sand fly populations collected from two leishmaniasis endemic areas in Western Turkey. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*, 11(1), 86.
- Karami, M., Doudi, M., & Setorki, M. (2013). Assessing epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Isfahan, Iran. *Journal of vector borne diseases*, 50(1), 30-37.
- Kassardjian, A. A., Yim, K. M., Rabi, S., Liang, T. Z., Kim, G. H., Ochoa, M. T., ... & Ahronowitz, I. Z. (2021). Diffuse cutaneous leishmaniasis and HIV co-infection: A case report and review of the literature. *Journal of cutaneous pathology*, 48(6).
- Kaur, J., Kaur, T., & Kaur, S. (2011). Studies on the protective efficacy and immunogenicity of Hsp70 and Hsp83 based vaccine formulations in *Leishmania donovani* infected BALB/c mice. *Acta tropica*, 119(1), 50-56.
- Kazemi-Rad, E., Mohebali, M., Hajjaran, H., Rezaei, S. A. S. A. N., & Mamishi, S. (2008). Diagnosis and characterization of *Leishmania* species in Giemsa-stained slides by PCR-RFLP. *Iranian Journal of Public Health*, 37(1), 54-60.
- Khezzani, B., & Bouchemal, S. (2017). Demographic and spatio-temporal distribution of cutaneous leishmaniasis in the Souf oasis (Eastern South of Algeria): Results of 13 years. *Acta tropica*, 166, 74-80.
- Khouni Chahed, M. (2012). Analyse de modalités d'adaptation aux effets sur la santé des changements climatiques : cas de la leishmaniose cutanée zoonotique à *leishmania major* ; rapport annuel : 2010- 2011.
- Kibbi, A. G., Karam, P. G., & Kurban, A. K. (1987). Sporotrichoid leishmaniasis in patients from Saudi Arabia : clinical and histologic features. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 17(5), 759-764.
- Killick-Kendrick, R. (1990). Phlebotomine vectors of the leishmaniasis : a review. *Medical and veterinary entomology*, 4(1), 1-24.
- Killick-Kendrick, R. (2013). The race to discover the insect vector of kala-azar : a great saga of tropical medicine 1903-1942. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 106(2), 131-137.
- Kone, A. K., Delaunay, P., Djimdé, A. A., Thera, M. A., Giudice, P. D., Coulibaly, D., ... & Doumbo, O. K. (2012). Épidémiologie clinique et parasitologique de la leishmaniose cutanée dans cinq villages du Pays Dogon, Mali. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 105(1), 8-15.
- Kostman, J. R., & DiNubile, M. J. (1993). Nodular lymphangitis : a distinctive but often unrecognized syndrome. *Annals of internal medicine*, 118(11), 883-888.
- Kouki, C., Cheikhrouhou, F., Sellami, K., Amamou, S., Bahloul, E., Makni, F., ... & Ayedi, A. (2021). Formes cliniques de la leishmaniose cutanée : étude de 2800 cas du sud tunisien. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, 1(8), A251.

- Kumari, A., Balai, M., Gupta, L. K., Khare, A. K., Mittal, A. K., & Mehta, S. (2018). Diffuse cutaneous leishmaniasis in an immunocompromised patient resembling histoid Hansen's disease. *Indian Dermatology Online Journal*, 9(6), 452-454.
- Laboudi, M. (2017). Profil épidémiologique des leishmanioses cutanées au Maroc de 2004 à 2013. *Médecine et Santé Tropicales*, 27(1), 44-51.
- Lainson, R., & Shaw, J. J. (1987). Evolution, classification and geographical distribution. In R. Killick-Kendrick, W. Peters (eds), *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, Academic Press, London, pp. 1-120.
- Landau, M., Srebrnik, A., & Brenner, S. (1996). Leishmaniasis recidivans mimicking lupus vulgaris. *International journal of dermatology*, 35(8).
- Le Fichoux, Y., Mary, C., Marty, P., & Kubar, J. (1998). Diagnostic des leishmanioses. Livre : LES LEISHMANIOSES. Collection "Médecine tropicale". Ellipses. p 191-203.
- Lehane, M. J. (1997). Peritrophic matrix structure and function. *Annual review of entomology*, 42(1), 525-550.
- Lewis D.J. (1982). A taxonomic review of genus *Phlebotomus* (Diptera : Psychodidae). *Bulletin of the British Museum (Natural History) (Entomology)*. 45, 121-209.
- Limoncu, M. E., Balcioglu, I. C., Yereli, K., Ozbel, Y., & Ozbilgin, A. (1997). A new experimental in vitro culture medium for cultivation of *Leishmania* species. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(9), 2430-2431.
- Louzir, H., Aoun, K., Späth, G. F., Laouini, D., Prina, E., Victoir, K., & Bouratbine, A. (2013). Les leishmanioses vues au travers du réseau international des Instituts Pasteur. *Médecine/sciences*, 29(12), 1151-1160.
- Louzir, H., & Dellagi, K. (1999, January). Les leishmanioses : un modèle d'étude des interactions hôte-parasite ; implications pour la maladie humaine. In *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités* (Vol. 10, No. 1, pp. 67-80). Elsevier Masson.
- Magill, A. J. (2005). Cutaneous leishmaniasis in the returning traveler. *Infectious Disease Clinics*, 19(1), 241-266.
- Manna, L., Vitale, F., Reale, S., Picillo, E., Neglia, G., Vescio, F., & Gravino, A. E. (2009). Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. *The veterinary journal*, 182(3), 441-445.
- Mans, D. R. A., Kent, A. D., Hu, R. V., Lai A. Fat, E. J., Schoone, G. J., Adams, E. R., ... & Schallig, H. D. F. H. (2016). Monitoring the response of patients with cutaneous leishmaniasis to treatment with pentamidine isethionate by quantitative real-time PCR, and identification of *Leishmania* parasites not responding to therapy. *Clinical and experimental dermatology*, 41(6), 610-615.
- Mansouri Roukaya (2009). Etude épidémiologique des leishmanioses dans la région d'Annaba. Thèse de Doctorat en sciences Médicales. Faculté de Médecine –Annaba.

- Mansouri, R., Pratlong, F., Bachi, F., Hamrioui, B., & Dedet, J. P. (2012). The first isoenzymatic characterizations of the *Leishmania* strains responsible for cutaneous leishmaniasis in the Area of Annaba (Eastern Algeria). In *The Open Conference Proceedings Journal* (Vol. 3, No. Suppl 2-M2, pp. 6-11).
- Marie, I., Fevre, C., Favennec, L., Courville, P., Bernet, J., & Levesque, H. (2006). Leishmaniose cutanée au cours d'une polymyosite. *La Revue de médecine interne*, 27(7), 566-568.
- Marquet, P. (2004). Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Elsevier.
- Martín-Sánchez, J., Guilvard, E., Acedo-Sánchez, C., Wolf-Echeverri, M., Sanchiz-Marín, M. C., & Morillas-Márquez, F. (1994). *Phlebotomus perniciosus* Newstead, 1911, infection by various zymodemes of the *Leishmania infantum* complex in the Granada province (southern Spain). *International journal for parasitology*, 24(3), 405-408.
- Marty, P. (2010). Leishmaniose viscérale : épidémiologie, diagnostic et traitement. *La Lettre de l'infectiologue*, 25(5), 186-190.
- Mary, C., Faraut, F., Lascombe, L., & Dumon, H. (2004). Quantification of *Leishmania infantum* DNA by a real-time PCR assay with high sensitivity. *Journal of clinical microbiology*, 42(11), 5249-5255.
- Masmoudi, A., Ayadi, N., Boudaya, S., Meziou, T. J., Mseddi, M., Marrekchi, S., ... & Zahaf, A. (2007). Polymorphisme clinique de la leishmaniose cutanée du centre et sud tunisien. *Bull Soc Pathol Exot*, 100(Suppl 1), 36-40.
- Masmoudi, A., Boudaya, S., Ayadi, N., Bouassida, S., Khabir, A., Meziou, T. J., ... & Zahaf, A. (2007). Étude anatomoclinique de la forme lupoïde de la leishmaniose cutanée (16 cas). *La Presse Médicale*, 36(12), 1738-1742.
- Masmoudi, A., Boudaya, S., Bouzid, L., Frigui, F., Meziou, T. J., Akrouf, F., ... & Zahaf, A. (2005). Leishmaniose sporotrichoïde de la verge. *Bull Soc Pathol Exot*, 98(5), 380-381.
- Masmoudi, A., Kitar, A., Rebai, M., Bouassida, S., Turki, H., & Zahaf, A. (2005). La Leishmaniose cutanée de la face dans la région de Gafsa, Tunisie. *Bull Soc Pathol Exot*, 98(5), 374-379.
- Mazelet, L. (2004). La leishmaniose canine dans le bassin méditerranéen français. *Mémoire de Maîtrise en Biologie des Populations et des Ecosystèmes. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, France. 31p.*
- Meddour, R. (2012). *Bioclimatologie, phytogéographie et phytosociologie en Algérie : Exemple des groupements forestiers et preforestiers de Kabylie djurdjurenne* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Mehta, V., Balachandran, C., Rao, R., & Indusri, L. (2009). Diffuse cutaneous leishmaniasis in HIV. *Dermatology Online Journal*, 15(4).

- Messahel, N. E., Lafri, I., Moualek, I., Houali, K., & Hakem, A. (2021). Epidemiological situation analysis of cutaneous leishmaniasis in Batna (northeast): An important focus in Algeria. *Veterinary Parasitology : Regional Studies and Reports*, 26, 100621.
- Mhamdi, Z. (2013). Les leishmanioses cutanées en Tunisie. *Bordeaux : University of Bordeaux*, 1-33.
- Mokni, M. (2019, March). Leishmanioses cutanées. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (Vol. 146, No. 3, pp. 232-246). Elsevier Masson.
- Mokni, M., Boubaker, S., & Ben Salah, A. (2014). Leishmanioses cutanées. *Dermatologie Infectieuse*, 219-227.
- Momeni, A. Z., & Aminjavaheri, M. (1994). Clinical picture of cutaneous leishmaniasis in Isfahan, Iran. *International journal of dermatology*, 33(4), 260-265.
- Montenegro Quiñonez, C. A., Runge-Ranzinger, S., Rahman, K. M., & Horstick, O. (2021). Effectiveness of vector control methods for the control of cutaneous and visceral leishmaniasis: A meta-review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(5), e0009309.
- Mouloua, A. (2014). *Etude eco-épidémiologique de la leishmaniose canine en kabylie* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Mouloua, A., Boubidi, S. C., Bouiba, L., Mezai, G., Madiou, M., & Harrat, Z. (2017). Impact environnemental sur la répartition des leishmanioses dans le foyer de Tizi-Ouzou (Algérie). *Rev Med Vet*, 168(10-12), 252-261.
- Moureau, G., Bichaud, L., Salez, N., Ninove, L., Hamrioui, B., Belazzoug, S., ... & Charrel, R. N. (2010). Molecular and serological evidence for the presence of novel phleboviruses in sandflies from northern Algeria. *The open virology journal*, 4, 15.
- Moultaki, T., Morales-Yuste, M., Merino-Espinosa, G., Chiheb, S., Fellah, H., Martin-Sanchez, J., & Riyad, M. (2014). Molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis and identification of the causative *Leishmania* species in Morocco by using three PCR-based assays. *Parasites & vectors*, 7, 1-9.
- Murray, H. W., Berman, J. D., Davies, C. R., & Saravia, N. G. (2005). Advances in leishmaniasis. *The Lancet*, 366(9496), 1561-1577.
- Nabah, K., Rharrabe, K., & Mezzoug, N. (2022). Profil épidémiologique de la leishmaniose cutanée au niveau de la région Nord du Maroc. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 70, S237
- Nagill, R., & Kaur, S. (2011). Vaccine candidates for leishmaniasis : a review. *International immunopharmacology*, 11(10), 1464-1488.
- Nazari, M., Nazari, S., & Hanafi-Bojd, A. A. (2017). *Situation analysis of cutaneous leishmaniasis in an endemic area, south of Iran. Asian Pac J Trop Med* 10: 92–97.

Niclot, J., Stansal, A., Lazareth, I., Galloula, A., Duchatelle, V., Laurent-Bellue, A., & Priollet, P. (2014). Des ulcérations de cheville et du pied chez un diabétique révélant une leishmaniose cutanée. *Journal des maladies vasculaires*, 39(6), 430-433.

Nieva, C. B., Cid, A. G., Romero, A. I., García-Bustos, M. F., Villegas, M., & Bermúdez, J. M. (2021). An appraisal of the scientific current situation and new perspectives in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica*, 221, 105988.

Nissapatorn, V., & Sawangjaroen, N. (2011). Parasitic infections in HIV infected individuals: diagnostic & therapeutic challenges. *Indian Journal of Medical Research*, 134(6), 878-897.

Organisation mondiale de la santé. (1982). Les leishmanioses : séries de rapports techniques. 16 novembre.

Organisation mondiale de la santé. (2000). Les Leishmanioses et les co- infections *Leishmania* / VIH. Aide- mémoire N°116,1979.

Organisation mondiale de la santé. (2002). L'urbanisation : un facteur de risque croissant de leishmaniose. *Relevé épidémiologique hebdomadaire= Weekly epidemiological Record*, 77(44), 365-370.

Organisation mondiale de la santé. (2010). La lutte contre les leishmanioses. *OMS Série de rapports techniques*, N° 949.

Organisation mondiale de la santé. (2023). Leishmanioses. Séries de rapports techniques. 12 Janvier 2023.

Oryan, A., & Akbari, M. (2016). Worldwide risk factors in leishmaniasis. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 9(10), 925-932.

Ouellette, M., Olivier, M., Sato, S., & Papadopoulou, B. (2003). Le parasite *Leishmania* à l'ère de la post-génomique. *Médecine/sciences*, 19(10), 900-909.

Pearson, R. D., & de Queiroz Sousa, A. (1996). Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clinical infectious diseases*, 1-11.

Peel, M. C., Finlayson, B. L., & McMahon, T. A. (2007). Updated world map of the Köppen-Geiger climate classification. *Hydrology and earth system sciences*, 11(5), 1633-1644.

Prates, F. V. D. O., Dourado, M. E., Silva, S. C., Schriefer, A., Guimarães, L. H., Brito, M. D. G. O., ... & Machado, P. R. (2016). Fluconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* : a randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases*, ciw662.

Pratlong, F., & Lanotte, G. (1999). Identification, taxonomie et phylogénèse. *Edited by: Dedet JP. Les leishmanioses. Ellipses, Paris*, 21-26.

Pratlong, F., Dereure, J., Ravel, C., Lami, P., Balard, Y., Serres, G., ... & Dedet, J. P. (2009). Geographical distribution and epidemiological features of Old World cutaneous leishmaniasis foci, based on the isoenzyme analysis of 1048 strains. *Tropical Medicine & International Health*, 14(9), 1071-1085.

- Ramdane, E., Berchi, S., & Louad, K. (2018). Les phlébotomes (Diptera, Phlebotomidae), vecteurs d'agents pathogènes responsables de la leishmaniose humaine dans la région de Constantine (Algérie). *Entomofauna*, 39(4), 537-555.
- Ramesh, V., Singh, R., & Salotra, P. (2007). Post-kala-azar dermal leishmaniasis—an appraisal. *Tropical Medicine & International Health*, 12(7).
- Randa, G., Samir, Z., & Hamid, B. (2017). Association between climatic changes and leishmaniasis incidence in Biskra district, Algeria. *J. Entomol. Zool. Stud*, 5, 43-49.
- Rapp, C., Imbert, P., Darie, H., Simon, F., Gros, P., Debord, T., & Roué, R. (2003). Traitement par amphotéricine B liposomale d'une leishmaniose cutanée contractée à Djibouti et résistante à l'antimoniote de méglumine. *Bull Soc Pathol Exot*, 96(3), 209-211.
- Ravel, C., Wincker, P., et Blaineau, C. (1998). Biologie moléculaire de *Leishmania*. Livre : LES LEISHMANIOSES. Collection Médecine tropicale, ellipses, P 59-62.
- Reithinger, R., Dujardin, J. C., Louzir, H., Pirmez, C., Alexander, B., & Brooker, S. (2007). Cutaneous leishmaniasis. *The Lancet infectious diseases*, 7(9), 581-596.
- Reithinger, R., Mohsen, M., Wahid, M., Bismullah, M., Quinnell, R. J., Davies, C. R., ... & David, J. R. (2005). Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan : a randomized, controlled trial. *Clinical infectious diseases*, 40(8), 1148-1155.
- Rhajaoui, M. (2011). Les leishmanioses humaines au Maroc : une diversité nosogéographique. *Pathologie Biologie*, 59(4), 226-229.
- Rhamirich, O. (2012). Les leishmanioses : actualités thérapeutiques. Thèse de Doctorat en Pharmacie Université Mohammed V. RABAT.
- Rioux, J. A., & Lanotte, G. (1993). Apport de la cladistique à l'analyse du genre *Leishmania* Ross 1903 (Kinetoplastida : Trypanosomatidae). *Corollaires épidémiologiques. Biosystema*, 8, 79-80.
- Rioux, J. A., Lanotte, G., Croset, H., & Dedet, J. P. (1972). Ecologie des Leishmanioses dans le sud de la France-5.-Pouvoir infestant comparé des diverses formes de Leishmaniose canine vis-à-vis de *Phlebotomus ariasi* Tonnoir, 1921. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*, 47(3), 413-419.
- Rioux, J. A., Lanotte, G., Serres, E., Pratlong, F., Bastien, P., & Perieres, J. (1990). Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Annales de parasitologie humaine et comparee*, 65(3), 111-125.
- Ripert, C., Pajot, FX., Vincendeau, P., Esquerdo-Gomez, F. (1996). Epidémiologie des maladies Parasitaires. Tome 1, P 390.
- Rosenthal, E., & Marty, P. (2002). Treatment of visceral leishmaniasis : a review of current treatment practices. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 3(8), 1101-1108.

- Rousset, J. (1995). *Maladies parasitaires*. Paris : Ed. Masson, 192p.
- Ruiz-Postigo, J. A., Jain, S., Madjou, S., Agua, J. F. V., Maia-Elkhoury, A. N., Valadas, S., ... & Beshah, A. (2023). Global leishmaniasis surveillance, 2022 : assessing trends over the past 10 years/Surveillance mondiale de la leishmaniose, 2022 : évaluation des tendances des 10 dernières années. *Weekly epidemiological record*, 98(40), 471-488.
- Sacks, D. L. (2001). Leishmania–sand fly interactions controlling species-specific vector competence : Microreview. *Cellular microbiology*, 3(4), 189-196.
- Saïd, M. B., Saghrouni, F., Aoun, Y. S. B., Ghariani, N., Yaacoub, A., Ach, H., ... & Fathallah-Mili, A. (2014). Sporotrichoid cutaneous Leishmaniasis in Central Tunisia : epidemiological and clinical aspects. *Leishmaniasis : Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*, 10, 217-225.
- Saidi, N., Blaizot, R., Prévot, G., Aoun, K., Demar, M., Cazenave, P. A., ... & Pied, S. (2023). Clinical and immunological spectra of human cutaneous leishmaniasis in North Africa and French Guiana. *Frontiers in Immunology*, 14, 1134020.
- Satow, M. M., Yamashiro-Kanashiro, E. H., Rocha, M. C., Oyafuso, L. K., Soler, R. C., Cotrim, P. C., & Lindoso, J. A. L. (2013). Applicability of kDNA-PCR for routine diagnosis of American tegumentary leishmaniasis in a tertiary reference hospital. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 55, 393-399.
- Schönian, G., Kuhls, K., & Mauricio, I. L. (2011). Molecular approaches for a better understanding of the epidemiology and population genetics of Leishmania. *Parasitology*, 138(4), 405-425.
- Scott, P., & Novais, F. O. (2016). Cutaneous leishmaniasis : immune responses in protection and pathogenesis. *Nature Reviews Immunology*, 16(9), 581-592.
- Seklaoui, N., Izri, A., Tablit, I., Chergou, M., Hamrioui, B., & Akhouni, M. (2024). Case Report : First Report of Mucocutaneous Leishmaniasis in Algeria : Observations from a Case Report. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 111(2), 377-379.
- Sergent, E. (1914). Première note sur les phlébotomes algériens. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 7(8-9), 660-662.
- Sergent, E., & Gueidon, E. (1923). Chronique du bouton d'Orient en Algérie Le clou de Mila. *Arch. Inst. Pasteur Algér*, 1, 1-3.
- Sergent, E., & Sergent, E. (1910). *Kala-azar : existence de la leishmaniose chez les chiens d'Alger : première note*. Masson.
- Sergent, E., Sergent, E., Parrot, L. M., Donatien, A. L., & Beguet, M. E. (1926). Transmission expérimentale du bouton d'orient (clou de Biskra) à l'homme par *Phlebotomus papatasi* (Scopoli). In *Annales de l'Institut Pasteur de Paris* (Vol. 40, No. 5, pp. 411-430).
- Simpson, L., Neckelmann, N., de La Cruz, V. F., Simpson, A. M., Feagin, J. E., Jasmer, D. P., & Stuart, J. E. (1987). Comparison of the maxicircle (mitochondrial) genomes of *Leishmania*

- tarentolae and *Trypanosoma brucei* at the level of nucleotide sequence. *Journal of Biological Chemistry*, 262(13), 6182-6196.
- Solano-Gallego, L., Koutinas, A., Miró, G., Cardoso, L., Pennisi, M. G., Ferrer, L., ... & Baneth, G. (2009). Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary parasitology*, 165(1-2), 1-18.
- Soto, J., Toledo, J., Valda, L., Balderrama, M., Rea, I., Parra, R., ... & Berman, J. (2007). Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clinical Infectious Diseases*, 44(3), 350-356.
- Stuart, K. (1991). RNA editing in mitochondrial mRNA of trypanosomatids. *Trends in biochemical sciences*, 16, 68-72.
- Stockdale, L., & Newton, R. (2013). A review of preventative methods against human leishmaniasis infection. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(6), e2278.
- Sunter, J., & Gull, K. (2017). Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity : from textbook descriptions to biological understanding. *Open biology*, 7(9), 170165.
- Tabbabi, A. (2019). Review of leishmaniasis in the Middle East and North Africa. *African health sciences*, 19(1), 1329-1337.
- Taleb, M., & Bradai, S. (2014). Évolution de la leishmaniose cutanée en Algérie. Quel impact du climat ? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 62, S219.
- Tall, K. (2008). *Etude épidémiologique et prise en charge de la leishmaniose cutanée à Bamako et dans deux villages endémiques du Mali [thesis]. Faculty of Medicine and Dentistry.*
- Tomás-Pérez, M., Khaldi, M., Riera, C., Mozo-León, D., Ribas, A., Hide, M., ... & Fisa, R. (2014). First report of natural infection in hedgehogs with *Leishmania major*, a possible reservoir of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Algeria. *Acta tropica*, 135, 44-49.
- Trabelsi S. (2000). La leishmaniose sporadique à *leishmania Infantum*. Thèse de médecine. Tunis.
- Turki, K., Bouzid, S., Sellami, K., Soumaya, Y., Hmida, M. B., Cheikhrouhou, F., ... & Turki, H. (2023). Leishmaniose cutanée et immunodépression: 20 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, 3(8), A228-A229.
- Uliana, S. R. B., Affonso, M. H. T., Camargo, E. P., & Floeter-Winter, L. M. (1991). *Leishmania* : genus identification based on a specific sequence of the 18S ribosomal RNA sequence. *Experimental parasitology*, 72(2), 157-163.
- Ulloa, G. M., Vasquez-Achaya, F., Gomes, C., Del Valle, L. J., Ruiz, J., Pons, M. J., & del Valle Mendoza, J. (2018). Molecular detection of *Bartonella bacilliformis* in *Lutzomyia maranonensis* in Cajamarca, Peru : a new potential vector of carrion's disease in Peru. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(5), 1229.
- Votýpka, J., Kasap, O. E., Volf, P., Kodým, P., & Alten, B. (2012). Risk factors for cutaneous leishmaniasis in Cukurova region, Turkey. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(3), 186-190.

Wasserberg, G., Abramsky, Z., Anders, G., El-Fari, M., Schoenian, G., Schnur, L., ... & Warburg, A. (2002). The ecology of cutaneous leishmaniasis in Nizzana, Israel : infection patterns in the reservoir host, and epidemiological implications. *International journal for parasitology*, 32(2), 133-143.

Wincker, P., Ravel, C., Blaineau, C., Pages, M., Jauffret, Y., Dedet, J. P., & Bastien, P. (1996). The Leishmania genome comprises 36 chromosomes conserved across widely divergent human pathogenic species. *Nucleic acids research*, 24(9), 1688-1694.

Zait, H., & Hamrioui, B. (2009). Leishmanioses cutanées en Algérie Bilan de 386 cas diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger de 1998 à 2007. *Revue francophone des laboratoires*, 2009(412), 33-39.

Zijlstra, E. E., Musa, A. M., Khalil, E. A. G., El Hassan, I. M., & El-Hassan, A. M. (2003). Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *The Lancet infectious diseases*, 3(2), 87-98.

Résumé

La région de Tizi Ouzou est un foyer connu de la leishmaniose viscérale, de la leishmaniose canine et de la leishmaniose cutanée sporadique du Nord (LCS) due à *L. infantum*.

Le présent travail a fait l'objet d'une caractérisation moléculaire des espèces de *Leishmania* circulant dans la région et d'un inventaire des phlébotomes.

L'identification des espèces de *Leishmanies* par amplification PCR et séquençage bidirectionnel ciblant le marqueur minicircle kDNA a mis en évidence les trois espèces déjà décrites en Algérie : *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica* (syn. *L. killicki*).

Parmi les 300 patients examinés, 95 ont présenté une LC confirmée, soit par l'examen direct, soit par la culture, soit par la PCR, ce qui correspond à un taux de positivité de 31.7%.

Sur ces 300 patients, 252 proviennent de la région de Tizi Ouzou parmi lesquels 189 n'ont jamais quitté la région et ont présenté une prévalence de 17%, IC₉₅ = [11.9% - 23%].

La majorité des cas de LC est diagnostiquée durant la période automno-hivernale et touche aussi bien les hommes que les femmes, la tranche d'âge la plus affectée est celle des enfants de moins de 10 ans. Un polymorphisme clinique des lésions est nettement observé, les lésions étaient principalement uniques et siègeaient préférentiellement au niveau des membres.

Concernant les agents étiologiques, *L. infantum*, espèce endémique dans notre région est prédominante avec 45 cas, suivie de *L. major* (40 cas) puis de *L. tropica* (syn. *L. killicki*) (2 cas).

Parmi les 40 cas de LC à *L. major*, 3 cas ont été identifiés chez des patients n'ayant pas quitté la région de Tizi Ouzou au cours des 3 dernières années, ce qui plaide pour l'extension de *L. major* dans notre région.

L'inventaire des phlébotomes a révélé la présence de 10 espèces réparties entre le genre *Phlebotomus* et *Sergentomyia* avec une prédominance du genre *Phlebotomus* (77.48% de l'ensemble des captures).

Dans le genre *Phlebotomus*, 7 espèces ont été identifiées, *P. perniciosus* est de loin l'espèce la plus fréquente.

Concernant l'espèce *P. papatasi*, les résultats obtenus montrent une corrélation positive entre la distribution des cas de LC à *L. major* et la présence de cette espèce de phlébotomes.

Mots clés : Région de Tizi-Ouzou, LC, LCS, *L. infantum*, *L. major*, *L. tropica* (syn *L. killicki*), PCR-Séquençage, inventaire des phlébotomes, *Phlebotomus*, *Sergentomyia*.

Abstract

The Tizi Ouzou region is a well-known focus of visceral leishmaniasis, canine leishmaniasis, and sporadic cutaneous leishmaniasis of the North (LCS) caused by *L. infantum*. This study focused on the molecular characterization of *Leishmania* species as well as the identification of sand fly species prevalent in this region.

Species identification by PCR amplification and bidirectional sequencing targeting kDNA minicircle revealed the three species previously described in Algeria : *L. infantum*, *L. major*, and *L. tropica* (syn. *L. killicki*). Among the 300 patients examined, 95 were confirmed with cutaneous leishmaniasis (CL), either through direct examination, culture, or PCR, corresponding to a positivity rate of 31.7%.

Of these 300 patients, 252 were from the Tizi Ouzou region, and among them, 189 had never left the region, showing a prevalence of 17%, 95% CI = [11.9% - 23%]. The majority of CL cases were diagnosed during the autumn-winter period, affecting both men and women, with the most affected age group being children under 10 years old. A distinct clinical polymorphism of the lesions was observed, with lesions primarily being single and preferentially located on the limbs.

Regarding the etiological agents, *L. infantum*, the endemic species in our region, was predominant with 45 cases, followed by *L. major* (40 cases), and *L. tropica* (syn. *L. killicki*, 2 cases). Among the 40 cases of CL caused by *L. major*, 3 were identified in patients who had not left the Tizi Ouzou region in the past 3 years, suggesting the spread of *L. major* in our area.

The phlebotomine survey revealed 10 species, distributed between the genera *Phlebotomus* and *Sergentomyia*, with a predominance of the genus *Phlebotomus* (77.48% of all captures). Within the genus *Phlebotomus*, 7 species were identified, with *P. perniciosus* being by far the most frequent.

Regarding the species *P. papatasi*, the results obtained show a positive correlation between the distribution of *L. major* cases and the presence of this species of sandflies.

Keywords : Tizi Ouzou region, CL, LCS, *L. infantum*, *L. major*, *L. tropica* (syn. *L. killicki*), PCR- sequencing, phlebotomine inventory, *Phlebotomus*, *Sergentomyia*.