

I- Répartition géographique des leishmanioses cutanée:

1-1- Dans le monde :

Selon l'origine géographique on distingue dans l'Ancien Monde (Asie Centrale, Afrique du Nord, de l'Ouest et de l'Est, Proche et Moyen Orient) la leishmaniose cutanée zoonotique due à *Leishmania major* avec comme réservoirs, les rongeurs et la leishmaniose cutanée anthroponotique due à *Leishmania tropica*. Elles sévissent par épidémie, s'opposant ainsi à la leishmaniose cutanée sporadique due à *Leishmania infantum*.

En Afrique de l'Est on observe aussi *Leishmania aethiopica*. Dans le Nouveau Monde, les LC sont principalement dues à des espèces à large distribution sud-américaine (*Leishmania amazonensis* et *Leishmania guyanensis*) ou à des espèces limitées à l'Amérique Centrale (*Leishmania mexicana* et *Leishmania panamensis*). L'incidence annuelle mondiale est difficile à estimer (environ 1 million de cas nouveaux par an) (Marty et al., 2002; Djezzar-Mihoubi, 2006).




 Zones touchées par la leishmaniose cutanée dans le monde.

Figure10: Distribution géographique mondiale des leishmanioses cutanées(Sibiry, 2006)

1-2- En Algérie :

La leishmaniose cutanée (LC) est connue de longue date en Algérie sous le nom de clou de Biskra ou Hab essana (bouton d'un an) décrit par Hamel en 1860 (Achour et al., 2009). En Algérie deux formes de leishmanioses cutanées sévissent à l'état endémique: (Benikhlef et al., 2004; Zait et al., 2009).

- Leishmaniose cutanée zoonotique à *Leishmania major*, répandue dans les régions steppiques et sahariennes.
- La leishmaniose cutanée du nord à *Leishmania infantum*. Cette dernière, se déclare volontiers sous forme de cas sporadiques le long du littoral Algérien.

1-2 -1- La leishmaniose cutanée du Nord (LCN):

Décrite sous le nom de «clou de Mila» par Sergent et Gueidon en 1923 sévit à l'état endémique tout le long du littoral et du Tell Algérien. Sa répartition se confond avec celle de la leishmaniose viscérale. Elle est signalée dans des régions encore indemnes: Oran, Tlemcen pour l'Ouest du pays et Annaba, Sétif, Collo à l'Est. Les foyers de Tizi Ouzou, Bouira, Béjaia, Constantine, Jijel, Mila et Ténès sont responsables du plus grand nombre de cas. L'agent mis en cause appartient au complexe *Leishmania infantum*. On trouve les zymodèmes MON-1, MON-24 et MON-80, le MON-24 ayant été isolé d'une femelle *Phlebotomus perfiliewi* à Ténès et le réservoir est représenté par le chien. La LCN touche souvent les enfants et se localise préférentiellement au visage. Son évolution est longue et nécessite souvent un traitement afin d'accélérer le processus de cicatrisation qui ne se fait spontanément qu'au-delà d'une année (Bachi, 2006).

1-2 -2- La leishmaniose cutanée zoonotique:

La L.C.Z décrite pour la première fois par Hamel en 1860 , sévit à l'état endémo-épidémique sur toute la frange nord saharienne correspondant à l'étage bioclimatique aride et semi aride .Les foyers anciennement connus sont ceux de Biskra à l'Est et Abdala à l' Ouest, cette forme connaît une extension vers les hauts plateaux avec une survenue d'épidémie en 1982 à M'sila suivie d'une autre en 1985 à Ksar Challala (Tiaret) (Bachi, 2006). D'autres foyers sont apparus : El Oued, Ghardaïa, Bechar, Laghouat (Sud). Les nouveaux foyers du Nord concernent Batna, Médéa, Tiaret et Bordj Bou Ariridj (Mihoubi et *al.*, 2006). A l'heure actuelle, elle est causée par trois parasites différents:

- *Leishmania major* MON-25, inféodé aux régions steppiques et sahariennes,
- *Leishmania infantum* MON-24 dans la région du Tell
- *L. killicki*, limité pour le moment à Ghardaia dans le Sud algérien (Boutrissa et *al.*, 2012).

1-3- Dans le bassin du Hodna:

Depuis l'apparition des premières épidémies au début des années quatre vingt (1982), cette zoonose s'est propagée en tache d'huile aux wilayas limitrophes (Harrat et *al.*, 2003), Elle est due à *Leishmania (L) major* MON-25 (Zait et *al.*, 2009).

Malgré les efforts consentis par les services de santé de la wilaya de M'sila pour la prise en charge des malades la leishmaniose cutanée zoonotique continue à faire payer un lourd tribut à la population locale, ainsi qu'aux personnes qui viennent séjourner dans cette région en période estivo-automnale (Harrat et *al.*, 2003).

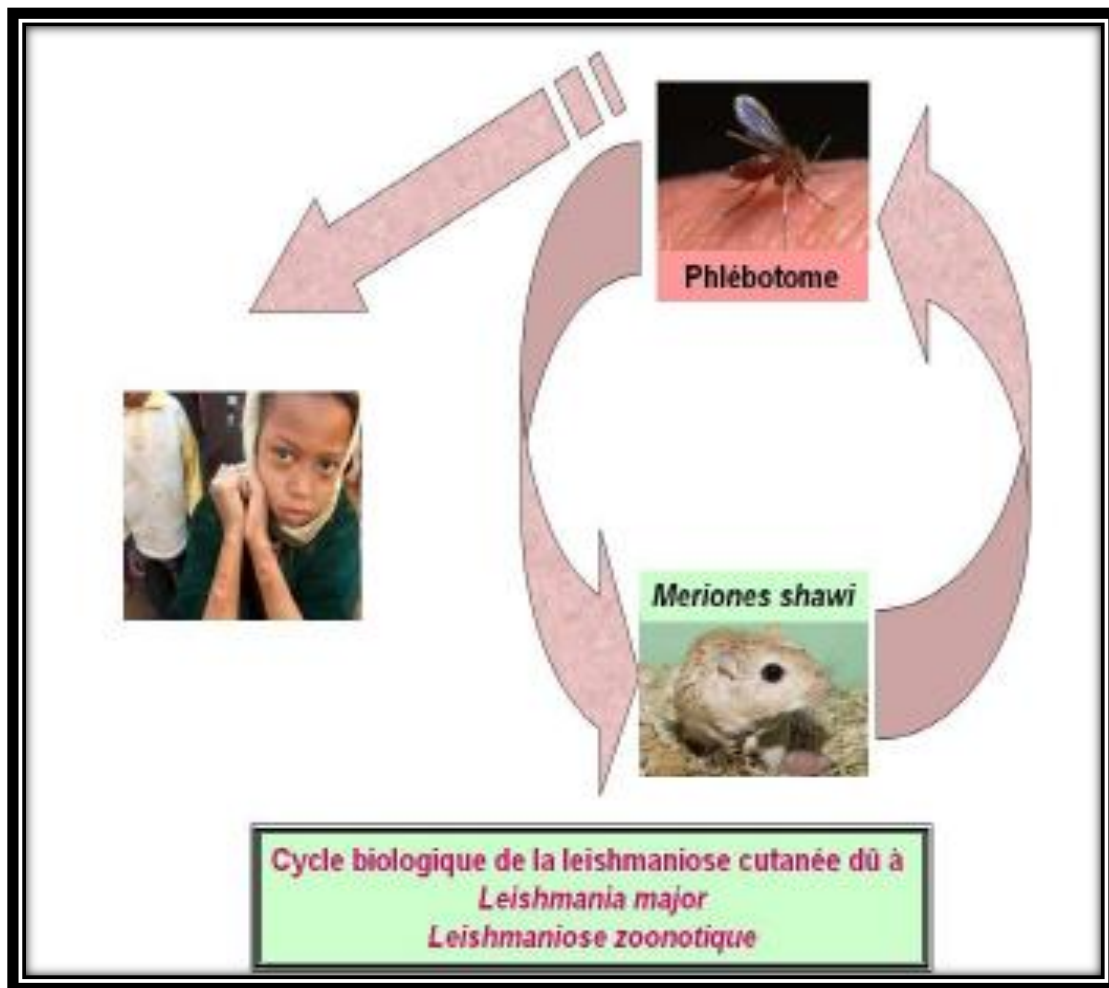


Figure11: Cycle évolutif de la Leishmaniose cutanée à *L. major* (Mahjour, 1997)

II-Manifestations cliniques de la leishmaniose cutanée :

On distingue trois phases (Diarra, 2008; Dedet, 2009).

1- La phase d'incubation : elle dure un à trois mois.

2- La phase d'état : elle débute par une papule indurée indolore. Les lésions sont arrondies (max. 10 cm) et possèdent plusieurs formes dont (Jacquemin, 1987):

- la forme humide qui est une ulcération recouverte d'une croûte, avec inflammation des bordures en parasites (bouton d'Orient, clou de Biskra, clou d'Alep, pian bois, Uta).
- la forme sèche qui est une lésion squameuse avec les sérosités riches en parasite.
- la forme pseudo tuberculoïde dont les confluences sont en plaques.
- la forme nodulaire pseudo lepromateuse ou cutanée diffuse qui existe chez les immunodéprimés.

3- La phase de guérison : elle apparaît après à plusieurs mois (moyenne 3 mois selon l'espèce) avec cicatrice indélébile souvent hyper pigmentée surtout en cas de déficit immunitaire.

III-Immunité humaine face à la Leishmaniose:

3-1- Les antigènes majeurs du parasite : gp63 et LPG:

Les antigènes majeurs du parasite sont la gp63 et le LPG ou lipophosphoglycane de surface, la protéine parasitaire GP63 favorise la protéolyse de protéines du complément C₃b et sa conversion en molécule inactive C₃bi. (De plus, les promastigotes possèdent sur la face externe de leur membrane plasmique des protéines kinases capables d'inactiver C₃ et C₃b en les phosphorylant) (Tamimy, 2011).

La LPG bloque aussi l'accès des complexes C5b-9 à la membrane plasmique. La gp63 exerce son activité protéolytique qui est maximale à pH acide vis-à-vis des enzymes protéolytiques de l'hôte, empêchant par conséquent la libération d'antigène protéique parasitaire qui pourrait médier une réponse immunitaire via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. La LGP des promastigotes inhibe aussi la fusion phagosome-endosome et protège ces formes parasitaires de l'acidité lysosomiale, permettant leur passage aux formes amastigotes plus résistantes au PH bas (Filippi et *al.*, 2001).

3-2- Résistance à l'arsenal lytique du phénomène de phagocytose :

➤ Inhibition de la réponse oxydative initiale :

L'opsonisation du parasite par les récepteurs du C3b et iC3b des macrophages inhibe les phénomènes oxydatifs intracellulaires en particulier la formation d'anions super oxydes O_2^{-2} et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .

La régulation intercellulaire par le parasite des mécanismes de lyse oxygène dépendants par l'intermédiaire d'une phosphatase alcaline du LPG ou autres lipides membranaires.

La sécrétion par les macrophages activés de l'interleukine 10 (IL-10), inhibe la lyse parasitaire en minorant la production locale du monoxyde d'azote (NO) (Tamimy, 2011).

➤ Neutralisation des métabolites oxydatifs :

Les formes promastigotes modulent l'expression de la synthétase inductible du monoxyde d'azote (iNOS: inducible Nitric Oxyde Synthase). Les formes amastigotes acquièrent de multiples activités enzymatiques visant à éliminer des métabolites oxydatifs (activité catalytique par exemple) (Tamimy, 2011).

3-3- La destruction des leishmanies:

Les macrophages infectés sont activés par l'IFN- γ produit par les lymphocytes Th1 et les cellules NK. Cette activation stimule la production de l'enzyme iNOS qui catalyse la formation de NO à partir de L-arginine. Le schéma met également en évidence le rôle de l'IL-12 produite par les cellules dendritiques et les macrophages dans la stimulation des cellules NK. Le rôle de l'IL-4, de l'IL-10 et du TGF- β dans l'inhibition des fonctions leishmanicides des macrophages est également indiqué (Filippi et *al.*, 2001; Read et *al.*, 2013).

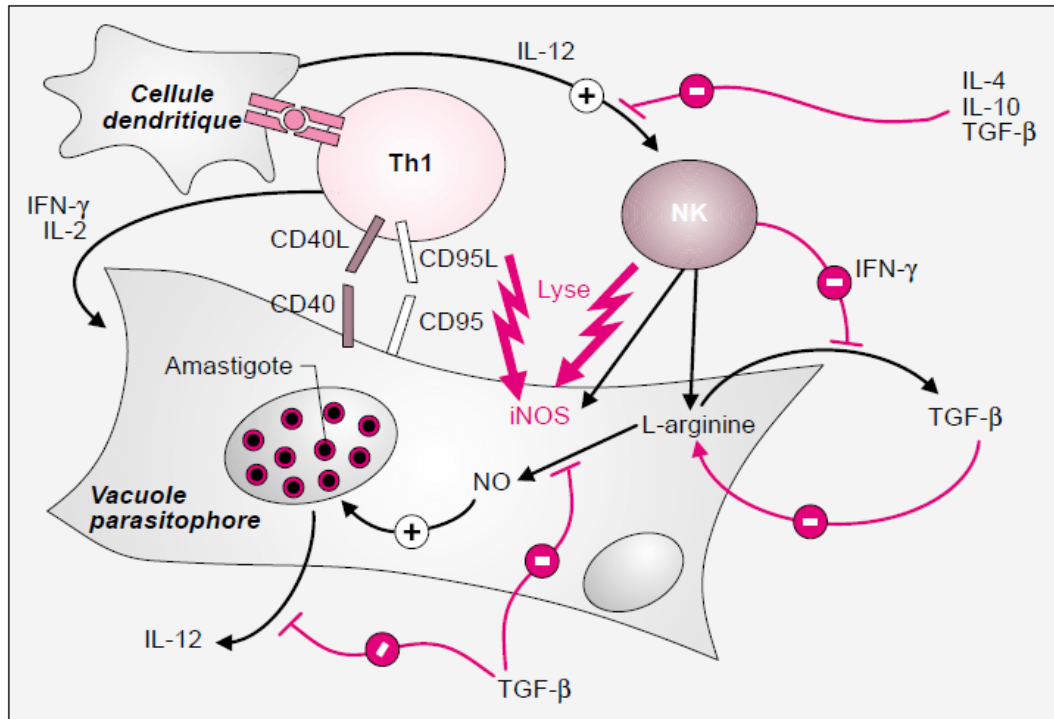


Figure 12: Les paramètres influençant la différenciation des lymphocytes T (Filippi *et al.*, 2001)

IV- Diagnostic de l' agent pathogène:

L'examen clinique des cas suspects, le diagnostic parasitologique et l'immunodiagnostic sont les méthodes de routine disponibles pour le diagnostic de la leishmaniose (OIE, 2005).

4-1- Diagnostic parasitologique :

4-1-1- L'examen directe après coloration :

Le diagnostic de certitude de la leishmaniose repose sur la mise en évidence du parasite dans le prélèvement approprié (Mahjour, 1997), Il permet la recherche des amastigotes intracellulaires dans les macrophages sur frottis (Murray *et al.*, 2005).

Il se fera sur les frottis de raclage de la lésion en bordure, de la face interne de l'ulcération sur sa périphérie jusqu'à ce qu'il soit légèrement teinté de sang, les prélèvements par ponction du nodule à la seringue, sur des coupes histologiques.

Les frottis seront colorés par Giemsa après fixation par May Grünwald puis examinés à l'immersion à l'objectif 100 (Keita, 2004). Les formes amastigotes paraissent sous forme de petits corps arrondis ou ovalaires, présentant un cytoplasme clair, un noyau de couleur rouge pourpre et un kinétoplaste punctiforme ou bacilliforme, pourpre plus foncé. Les corps peuvent

être regroupés en amas ou dispersés dans le stroma. L'aspect typique de parasites intra macrophagiques (Amrani et *al.*, 2011).

4-1-2- Culture :

La culture du parasite se réalise en milieu NNN et nécessite plusieurs semaines d'incubation. On procède à cette technique en laboratoire de recherche. L'incubation se fait à 24-26 °C, pendant au moins 3 semaines. La recherche de 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. Le parasite est, en culture, sous forme promastigote flagellée et mobile (Nathalie et *al.*, 2010; Amrani et *al.*, 2011).

4-2- Diagnostic immunologique:

Concernant les leishmanioses cutanées, l'immunodiagnostic est peu opérant puisque la sérologie est rarement positive et à des taux d'anticorps très faible. L'IDR de Monténégro, malgré sa sensibilité, a peu de valeur diagnostique en zone endémo-épidémique car elle reste indéfiniment positive après une contamination. Elle garde toutefois un intérêt épidémiologique. Par contre pour la leishmaniose viscérale, la sérologie offre une approche diagnostique très appréciable (Mahjour, 1997; Nicolas et *al.*, 2007).

4-2-1- L'intradermo réaction à la leishmanine (I.D.R) :

L'intradermoréaction à la leishmanine est une réaction d'hypersensibilité retardée provoquée par l'injection intradermique de promastigotes de culture, lavés et mis en suspension dans une solution saline contenant 0,5 % de phénol (Diarra, 2008).

Le réactif d'intradermo-réaction est constitué par une suspension d'un micro litre par millilitre (1µl/ml) de promastigotes de cultures sur NNN puis remise en suspension dans une solution contenant du phénol (0,5%) et de NaCl (9 %).

La leishmanine proprement dite et la solution phénolée témoin sont reparties en ampoules et conservées à +4°C. A cette température, la durée de stockage ne doit pas dépasser un an (Keita, 2004; Tall, 2008).

L'I.D.R est pratiquée à la face externe du bras à l'aide d'un injecteur automatique. La lecture s'effectue à la 48^{ème} heure. Une papule égale ou supérieure à 5 mm de diamètre signe de la positivité. La technique d'intradermo- réaction à la leishmanine n'a pas de valeur diagnostique en pays d'endémie. Elle est de plus en plus abandonnée (Imperato et *al.*, 1974; Degos et *al.*, 1976).

V- Méthodes thérapeutiques:

5.1. Moyens: (Minodier et al., 2005).

➤ Médicaments spécifiques :

- les sels pentavalents de l'antimoine dont :
 - L'Antimoniote de Méglumine (Glucantime®) le plus fréquemment utilisé dans les pays franco-hispanophones à raison de 20 mg /kg/j, cures de 20 jours (Minodier et al., 2005).
 - le Stibiogluconate de sodium (Pentostam®) le plus utilisé dans les pays anglophones.
- Les sels de Pentamidine (à raison de 4mg/kg/j en IM, 1 jour sur 2 pendant au moins 2 mois) dont:
 - L'Iséthionate de Pentamidine (Pentacarinat®)
 - La Lomidine qui est très toxique.

En cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance, on utilise:

- l'Amphotéricine B (Fungizone®)
- les Kétoconazole (Nizoral®) per os 400 mg/j pendant 2 mois
- -l'Itraconazole (Sporanox®) 20 mg/j pendant 2 mois (Minodier et al., 2005).
 - Thermothérapie
 - Chirurgie réparatrice
 - Médicaments adjuvants: les antiseptiques et antibiotiques sont utilisés en cas de surinfections bactériennes.

5.2 .Indications: On fait un traitement local si la lésion est unique et général si les lésions sont multiples ou diffuses (Diarra, 2008).

- ✓ **Formes localisées:** on peut utiliser du glucantime® en injection intralésionnelle, de la paromomycine pomade en application locale, la thermothérapie, la chirurgie.
- ✓ **Formes diffuses:** on peut utiliser le glucantime®, l'amphotérique B par voie générale

VI-Prophylaxie :

Les mesures ci- après sont applicables à la lutte contre les formes de leishmaniose cutanées.

- ✓ **Individuelle :** moustiquaire, répulsifs, port de vêtements recouvrant le maximum de surface corporelle, mobilisation sociale et éducation sanitaire en vue d'encourager la participation active du public aux mesures visant à l'éradication des phlébotomes.

- ✓ L'élimination autour des habitats, des déchets, ordures et matières organiques de toutes sortes susceptibles de favoriser la reproduction des phlébotomes, ainsi que des briques, bois de chauffage et d'autres matériaux sous lesquels les phlébotomes peuvent se poser.
- ✓ La lutte contre les rongeurs (Lightburn, 2001; Dedet, 2001).

La prophylaxie est basée sur l'élimination des chiens infectés dans les foyers d'endémie mais surtout actuellement sur la lutte contre les phlébotomes vecteurs en employant des insecticides à activité permanente à l'intérieur et autour des habitats (Amrani *et al.*, 2011).