



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère De L'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique



*Université Abbes Laghrou Khenchela*  
*Faculté des Sciences de la Nature Et de la Vie*  
*Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire*

**Mémoire**

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

**Master Académique**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Option : biologie et contrôle des populations des insectes**

**Thème**

**Enquête sur les vecteurs *phlébotomes* dans la transmission de leishmaniose dans quelques régions de l'Est- Algérien**

Présenté par:

- ❖ GUELLAB RADHIA
- ❖ HOGGAS RAOUIA
- ❖ ZOUGAGH BOUTHAINA

Soutenu le:26 / 08/ 2020

**DEVANT LE JURY:**

Président :	M <sup>me</sup> RAIS LYNDA	MCB	Univ. Abbes Laghrou- Khenchela
Promoteur :	M <sup>me</sup> BOUAKKAZ AMEL	MCB	Univ. Abbes Laghrou- Khenchela
Examineur :	M <sup>me</sup> GAGUI FATIMA	MAA	Univ. Abbes Laghrou- Khenchela

**Année universitaire : 2019 /2020**



# *Remerciements*



*Nous remercions ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude*

*Toute notre gratitude va vers notre encadreur, Madame BOUAKKAZ AMEL, pour la confiance qu'elle nous accordée en acceptant d'encadrer ce travail.*

*On tient aussi à remercier madame RAIS LYNDA, qui a fait l'honneur de présider notre jury de soutenance.*

*Nos profonds remerciements vont aussi à madame GAGUI FATIMA, qui a aimablement accepté d'examiner ce travail.*





*Résumés*

### Résumé

Les phlébotomes sont les seuls vecteurs des leishmanioses. En Algérie, ces infections constituent un réel problème de santé publique. Les leishmanioses sont des zoonoses dues à des parasites du genre *leishmania* transmises aux mammifères, y compris l'homme, par les piqûres d'une femelle insecte phlébotome.

Tout hôte mammifère responsable de l'entretien à long terme d'une population d'agents infectieux est appelé un hôte réservoir. Habituellement, il y a un seul principal hôte réservoir pour une espèce *Leishmania* donnée, par contre d'autres mammifères dans la même zone peuvent être infectés, et ce sont les hôtes accidentels (Hôtes réservoirs mineurs) qui peuvent jouer un certain rôle dans l'entretien des systèmes.

La distribution géographique des phlébotomes englobe tous les continents mais leur apparition, leur densité, leur période d'activité et leur disparition varient suivant la latitude, la saison et l'espèce.

La transmission de la leishmaniose est perpétuée par un système biologique complexe impliquant l'hôte humain, le parasite, le phlébotome vecteur et dans certains cas, un réservoir animal. Dans ces conditions, il est peu probable que l'on puisse combattre la maladie par une seule et unique intervention. Il est nécessaire de mettre en œuvre un ensemble de stratégies associant la prise en charge des cas, la lutte anti-vectorielle et, le cas échéant, la maîtrise des populations constituant le réservoir animal, stratégies qui doivent être adaptées à chaque situation.

**Mots clés** Phlébotome, leishmaniose, *leishmania*, vecteurs, hôte, parasite, Algérie.

### **Abstract**

Sandflies are the only vectors of leishmaniasis. In Algeria, these infections constitute a real public health problem. Leishmaniasis is zoonoses caused by parasites of the genus leishmania transmitted to mammals, including humans, by the bites of a female sandfly insect.

Any mammalian host responsible for the long-term maintenance of a population of infectious agents is called a reservoir host. Usually there is only one major reservoir host for a given Leishmania species, however other mammals in the same area may be infected, and it is the accidental hosts (Minor reservoir hosts) that may play some role in the infection. Systems maintenance.

The geographic distribution of sandflies encompasses all continents, but their appearance, density, period of activity and disappearance vary according to latitude, season and species.

Transmission of leishmaniasis is perpetuated by a complex biological system involving the human host, the parasite, the sandfly vector and in some cases an animal reservoir. Under these conditions, it is unlikely that the disease can be controlled with a single intervention. It is necessary to implement a set of strategies combining case management, anti-vector control and, where appropriate, control of the populations constituting the animal reservoir, strategies which must be adapted to each situation.

**Keywords** Sandfly, leishmaniasis, leishmania, vectors, host, parasite, Algeria

### ملخص

ذبابة الرمل هي الناقل الوحيد لداء الليشمانيات. في الجزائر ، تشكل هذه الإصابات مشكلة صحية عامة حقيقية. داء الليشمانيات هو مرض حيواني المنشأ تسببه طفيليات من جنس الليشمانيا تنتقل إلى الثدييات ، بما في ذلك البشر ، عن طريق لدغات أنثى حشرة من ذبابة الرمل.

يُطلق على أي مضيف للثدييات مسؤول عن الصيانة طويلة المدى لمجموعة من العوامل المعدية اسم مضيف المستودع. عادةً ما يكون هناك مضيف رئيسي واحد فقط لنوع معين من الليشمانيا ، ولكن قد تصاب الثدييات الأخرى في نفس المنطقة بالعدوى ، وقد تلعب العوائل العرضية (مضيفات المستودعات الثانوية) دورًا ما في العدوى. صيانة الأنظمة.

يشمل التوزيع الجغرافي لذبابة الرمل جميع القارات ، لكن مظهرها وكثافتها وفترة نشاطها واختلافها يختلف باختلاف خط العرض والموسم والأنواع.

يستمر انتقال داء الليشمانيات من خلال نظام بيولوجي معقد يشمل المضيف البشري والطفيلي وناقل ذبابة الرمل وفي بعض الحالات مستودع حيواني. في ظل هذه الظروف ، من غير المحتمل السيطرة على المرض بتدخل واحد. من الضروري تنفيذ مجموعة من الاستراتيجيات التي تجمع بين إدارة الحالة ومكافحة ناقلات الأمراض ، وعند الاقتضاء ، مراقبة المجموعات التي تشكل الخزان الحيواني ، والاستراتيجيات التي يجب تكييفها مع كل حالة.

**الكلمات المفتاحية** ذبابة الرمل ، داء الليشمانيات ، الليشمانيا ، النواقل ، العائل ، الطفيلي ، الجزائر.



# *Liste d'abréviations*



**LC** : Leishmaniose Cutanée.

**LCM** : Leishmaniose Cutanéomuqueuse.

**LCN** ou **LCS** : Leishmaniose Cutanée Sporadique du Nord.

**LCZ** : Leishmaniose Cutanée Zoonotique.

**LV** : Leishmaniose Viscérale.

**PA** : Pièges Adhésifs.

**MON**: Mixed oxides of nitrogen.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**W.H.O.**: World Health Organisation.

**V.I.H.** : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

**PKDL**: Kala-Azar Dermal Leishmaniasis.

**LPG**: Lipophosphoglycan

**GIPL**: Glycosylinositol

**PPG**: Phosphatase Acide

**DEET** : Diéthyl Toluamide



# *Liste des figures*



<b>Figure 01 :</b> Morphologie générale de phlébotome adulte. ....	5
<b>Figure 02 :</b> Anatomie générale de la tête d'un phlébotome (A) ; Thorax de phlébotome (B). .....	6
<b>Figure 03 :</b> Anatomie de genitalia d'un phlébotome male (A) ; Anatomie de genitalia d'une femelle de phlébotome (B). ....	7
<b>Figure 04 :</b> Cycle de vie du phlébotome. ....	9
<b>Figure 05 :</b> Cycle de développement des phlébotomes. ....	9
<b>Figure 06 :</b> Cycle de vie d'un phlébotome. ....	11
<b>Figure 07 :</b> Répartition des principaux genres de phlébotomes dans le monde. ....	16
<b>Figure 08 :</b> La leishmaniose cutanée dans le monde. ....	22
<b>Figure 09 :</b> La leishmaniose cutanée zoonotique. ....	23.
<b>Figure 10 :</b> La leishmaniose cutanée du nord. ....	23
<b>Figure 11 :</b> La leishmaniose viscérale. ....	25
<b>Figure 12 :</b> Les différentes formes de leishmaniose. ....	26
<b>Figure 13 :</b> Distribution de la leishmaniose dans le monde. ....	27.
<b>Figure 14 :</b> Aspects morphologiques du parasite <i>Leishmaniaspp.</i> Sous microscopie optique.	

A gauche : Formes amastigotes à partir d'une biopsie provenant d'une lésion cutanée, coloré à l'hématoxyline et à l'éosine ;

A droite : Formes promastigotes dans la culture. ....	38
<b>Figure 15</b> : Organisation cellulaire de <i>Leishmania</i> .....	39
<b>Figure 16</b> : Processus de différenciation au niveau du tube digestif chez le vecteur. Tête et pharynx (A), intestin médian thoracique (B), intestin médian abdominal(C), Intestin postérieur (D).Le sang (zone grise en C) est entouré par la membrane péritrophique. ....	41
<b>Figure 17</b> : Schéma représentant le cycle d'infection des leishmanioses. ....	43
<b>Figure 18</b> : Les réservoirs des leishmanioses en Algérie .....	44
<b>Figure 19</b> : Cycles de transmission de leishmaniose. A gauche : exemple de cycle de leishmaniose selvatique et humaine (ex. foyers à <i>L. major</i> ) ; A droite : cycle de leishmaniose anthroponotique stricte (ex. foyers classiques à <i>L. tropica</i> ). ....	44
<b>Figure 20</b> : Cycle de transmission de leishmaniose domestique, humaine et selvatique (ex. foyers à <i>L. infantum</i> ). ....	45
<b>Figure 21</b> : Phénomène d'humanisation de la leishmaniose. ....	46
<b>Figure 22</b> : Pièges adhésifs installés dans différents biotopes .....	49
<b>Figure 23</b> : Pièges CDC installés pour capture en milieu rural et en milieu urbain. ....	50



## *Liste des tableaux*



- Tableau 01 :** Sous-genres et principales espèces de Phlebotomus impliqués dans la transmission des diverses leishmanies, dans l’Ancien Monde. ....4.
- Tableau 02 :** Liste des espèces de phlébotomes représentées en Algérie. ....14
- Tableau 03 :** Espèces de Leishmania. .... 37

# Table des matières :

Remerciement.....	I
Dédicaces.....	II
Résumés. ....	III
Liste des figures. ....	IV
Liste des tableaux. ....	V
Liste des abréviations. ....	VI
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : GENERALITE SUR LES PHLEBOTOMES</b>	
I.-Systématique des phlébotomes et leurs biodiversités .....	3
I.-Introduction. ....	3
I.-Taxonomie.....	4
I.-Morphologie. ....	8
I.- Bio-écologie des phlébotomes. ....	8
I.-cycle de vie .....	10
I.- biologie des différents stades. ....	11
I.-Comportement. ....	11
I.- Alimentation. ....	12
I.- Habitat. ....	12
I.- Durée de vie. ....	13
I.- Les phlébotomes d'Algérie.....	14
I.- Répartition géographique des phlébotomes .....	16
I.- Dans le monde. ....	16
I.- En Algérie. ....	16
I.-Importance médicale et vétérinaire. ....	17
I.- Les phlébotomes et la transmission des maladies .....	18
I.-Méthodes de lutte contre les phlébotomes (Psychodidés) .....	18
<b>CHAPITRE II : GENERALITES SUR LEISHMANIOSE</b>	
II.-Généralités. ....	19
II.-Formes cliniques. ....	19
II.- Leishmaniose cutanée (LC). ....	20
II.- Leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ). ....	20
II.- Leishmaniose cutanée du Nord (LCN).....	21.
II.- Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) .....	21
II.- Répartition géographique de leishmaniose cutanée. ....	22
II.- Leishmaniose viscérale (LV). ....	24
II.- Leishmaniose viscérale infantile (LVI) .....	24
II.- Leishmaniose viscérale de l'adulte. ....	24

II.- Répartition géographique de leishmaniose viscérale .....	25
II.- Leishmaniose canine. ....	26
II.- Importance des leishmanioses .....	26
II.- Importance médicale (sanitaire) .....	26
II.- Importance économique .....	26
II.- Répartition géographique.....	27
II.-Étiologie .....	28
II.- Le parasite .....	28
II.- Le réservoir .....	28
II.- Le vecteur .....	29
II.- Epidémiologie. ....	29
II.- Pathogénèse .....	29
II.- Symptomatologie.....	30
II.- Diagnostic .....	31
II.- Traitement .....	31
II.- Prophylaxie .....	32
II.- Lutte anti-vectorielle.....	33
II.- Lutte physique .....	33
II.- La lutte chimique .....	33
II.-La lutte contre le réservoir .....	33
II.- La prophylaxie individuelle .....	34
II.- Lutte intégrée .....	34

### **CHAPITRE III : L'AGENT PATHOGENE**

III.- Introduction.....	35
III.-Taxonomie .....	35
III.- Morphologie.....	37
III.- Le stade amastigote .....	37
III.-Le stade promastigote.....	38
III.-Organisation cellulaire.....	39
III.- Biologie.....	39
III.- Localisation .....	39
III.-Cycle de transmission .....	40
III.- Le Réservoir de Leishmania .....	43

## CHAPITRE IV: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA METHODOLOGIE

IV.- Techniques de piégeage.....	47
IV.- Captures par pièges adhésifs.....	47
IV.- Capture nocturne aux pièges lumineux.....	48
IV.- Capture nocturne manuelle sur parois verticales. ....	50
IV.- Au laboratoire. ....	51
IV.-Conservation des phlébotomes.....	51
IV.- Traitement des échantillons.....	51
IV.- Identifications des spécimens.....	52
IV.- Clé d'identification des phlébotomes d'Algérie (Détermination du genre phlebotomus) .....	52
IV. - Déterminations des espèces du genre <i>phlebotomus</i> males.....	52.
IV.-Les critères d'identification des sous genres et des espèces .....	56

### CONCLUSION GENERALE

#### Références bibliographique

A decorative red border that resembles a scroll, with rounded corners and a vertical strip on the left side that looks like a scroll's edge. The text is centered within this border.

*Introduction  
générale*

### Introduction générale

Les leishmanioses se révèlent aujourd'hui beaucoup plus répandues qu'on ne le croyait. L'Algérie compte parmi les pays les plus touchés dans le monde. Les leishmanioses constituent en Algérie un réel problème de santé publique. La recrudescence du nombre de cas et l'extension de la maladie à plusieurs départements avoisinant les foyers classiques d'infection nécessitent une surveillance accrue de l'évolution de ces zoonoses et l'application de mesures de lutte adéquates (Bachi, 2006).

Les leishmanioses sont des parasitoses du système monocytes-macrophages dont l'agent pathogène est un protozoaire flagellé, du genre *Leishmania*. Il s'agit d'anthropozoonoses dues à une piqure de moucheron hématophage infecté, des Psychodidés, du genre *Phlebotomus*, (Bourdoiseau et Denerolle, 2000).

Les réservoirs naturels des *Leishmania* sont des mammifères domestiques ou sauvages, chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononucléés. Les mammifères réservoirs des *Leishmania* appartiennent à divers ordres : carnivores, rongeurs, marsupiaux, édentés, primates ou périssodactyles. Dans certains cas, l'homme est l'unique réservoir du parasite (Dereure, 1999).

Les vecteurs sont des diptères nématocères de la famille des *Psychodidae*. Seule la femelle, hématophage, assure la transmission de la leishmaniose. Il existe plus de 600 espèces de phlébotomes réparties dans presque toutes les régions biogéographiques du monde. Parmi elles, sur environ 70 suspectées vectrices, une vingtaine seulement est des vecteurs prouvés d'espèces anthropotropiques de *Leishmania*. Elles appartiennent aux genres *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde et *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde (Dedet, 2001).

L'identification précise des vecteurs de leishmanioses est primordiale pour l'épidémiologie de la maladie. Les espèces vectrices varient d'un foyer à l'autre et leur identification morphologique est souvent difficile. Ceci semble indiquer qu'il existe dans les populations de phlébotomes des variations génétiques pouvant influencer leur pouvoir vectoriel. La recherche de caractères moléculaires, toujours associée à l'étude morphologique, s'avère utile pour préciser les différences inter- et intra-spécifiques et tenter de mettre en évidence d'éventuels marqueurs des populations vectrices (Bounamous, 2010)

Les modifications et la variabilité du climat, s'ajoutant aux facteurs actuels favorables aux maladies à transmission vectorielle, comme les variations

météorologiques saisonnières, la situation socioéconomique, les programmes de lutte anti vectorielle, les modifications de l'environnement et la résistance aux médicaments, sont susceptibles d'influencer l'épidémiologie de ces maladies. (Priya Shetty., 2009).

Dans notre étude, on a présenté une recherche bibliographique sur les leishmanioses, leur vecteur et son agent pathogène.

Ce manuscrit se compose de quatre chapitres :

- Le premier chapitre présent une recherche bibliographique sur les Phlébotomes, permet quelques rappels sur la systématique, la biodiversité et bio-écologie des phlébotomes.
- Le deuxième chapitre présent une synthèse bibliographique sur la leishmaniose et sa répartition dans le monde et en Algérie.
- Le troisième chapitre concerne l'agent pathogène de leishmaniose;
- Dans le quatrième chapitre, nous avons mentionné les différentes techniques d'échantillonnage en Algérie et les techniques d'identification utilisées.
- Le document est terminé par une conclusion générale.

CHAPITRE I :

GENERALITES  
SUR LES  
PHLEBOTOMES

## I.1 - Systématique des phlébotomes et leurs biodiversités

### I.1.1 - Introduction

Les phlébotomes sont des diptères, hématophages et nématocères (antennes composées de 16 articles), reconnus comme étant les seuls vecteurs capables d'assurer l'évolution normale des leishmanies. Aucun autre arthropode hématophage ne peut se prévaloir de cette aptitude. Ce sont le seul agent inoculateur de la maladie, puisque la focalisation de ces infections dépend étroitement de la distribution de ces insectes (**Boussaa, 2008**). En plus des leishmanioses, les phlébotomes transmettent également la bartonellose et plusieurs arboviroses (**Boulouiset al., 2008**). Rencontrés sur tous les continents, ces insectes ne dépassent pas certaines latitudes. D'après Depaquit et ses collaborateurs (2002), les phlébotomes n'ont pas été signalés dans les pays Nordiques, très rares en Amérique du Nord, peu abondants en Australie, abondants dans les zones tropicales et équatoriales de l'Afrique, de l'Amérique orientale et de la Province Malaise. Ils sont également fréquents dans le bassin méditerranéen et en Afrique du Nord (**Louis, 2009**).

### I.1.2 -Taxonomie

Les phlébotomes sont des Arthropodes appartenant à la Classe des Insectes, Ordre des Diptera, Sous-Ordre des Nématocères, Famille des Psychodidae (**Depaquit, 2008**). Selon les auteurs, les phlébotomes constituent soit une famille : Phlebotomidae (**Perfiliev1966 ; Abonnenc 1972 ; Abonnenc et Leger 1976**) soit une sous famille, Phlebotominae. A l'heure actuelle, c'est cette dernière classification qui est adoptée. Les Phlebotominae se trouvant alors inclus avec trois autres sous famille (Bruchomyiinae, Trichomyiinae, Psychodinae) dans la famille des Psychodidae, qui regroupent 13 Genres repartis entre l'ancien et le nouveau monde. 4 genres regroupent 90 % des espèces, représentés par les Genres Phlebotomus et Sergentomyia de l'ancien monde et les genres Lutzomyia, bien connus du nouveau monde (**Leger et Depaquit, 2002**).

Leur identification nécessite un examen minutieux de l'appareil génital, soies thoraciques, dents cibariales, dents du pharynx, nervation alaire et soies antennaires (**Bounamous, 2010**).

Tableau 01 : Sous genre et principales espèces de phlébotomes impliqués dans la transmission de diverses leishmanioses. (Léger et Depaquit, 2001)

Genres	Sous-genre	Leishmanies	Principales espèces incriminées
<i>Phlebotomus</i> (Ancien monde)	<i>Phlebotomus</i>	<i>major</i>	<i>papatasi, dubosqi</i>
	<i>Paraphlebotomus</i>	<i>tropica</i> <i>donovani</i> <i>major</i>	<i>sergenti</i> <i>alexandri</i> <i>caucasicus(alexandri)</i>
	<i>Symphlebotomus</i>	<i>donovani</i> <i>tropica</i> ( <i>major</i> )	<i>martini</i> <i>guggisbergi</i> <i>ansarii</i>
	<i>Larroussius</i>	<i>infantum</i> <i>aethiopica</i>	<i>Ariasi, langeroni,</i> <i>neglectus, perfluvii,</i> <i>perniciosus, tobbi</i> <i>Longipes, pedifer</i>
	<i>Adlerius</i>	<i>infantum</i>	<i>Chinensis</i>
	<i>Euphlebotomus</i>	<i>donovani</i>	<i>Argentipes</i>
<i>Lutzomyia</i> (nouveau monde)	<i>Lutzomyia</i>	<i>Infantum (=chagasi)</i> <i>mexicana (souche texane)</i>	<i>longipalpis</i> <i>diadotica</i>
	<i>Nyssomyia</i>	<i>mexicana</i> <i>amazonensis</i> <i>venezuelensis,</i> <i>braziliensis</i> <i>Uyanensis</i> <i>panamensis</i>	<i>Olmecca olmecca</i> <i>flaviscutellata</i> <i>Olmecca bicolor</i> <i>intermedia</i> <i>umbratilis, anduei, w</i> <i>hitmani, trapidoi</i>
	<i>Psychodopygus</i>	<i>braziliensis</i> ( <i>panamensis</i> )	<i>wellcomei</i> <i>panamensis</i>
	<i>Helcocyrtomyia</i>	<i>peruviana</i>	<i>Peruensis</i>
	<i>Phitomyia</i>	<i>braziliensis</i>	<i>Pessoai</i>

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

### I.1. 3- Morphologie

Du fait de leur petite taille (2 à 5 mm), les phlébotomes sont peu connus du grand public en dehors des épisodes de pullulation intense durant lesquels ils peuvent constituer une nuisance sérieuse. Cependant, ils sont faciles à identifier du fait de leur morphologie générale : aspect bossu, couleur pâle, pattes très longues, pilosité développée, ailes lancéolées dressées au repos au-dessus du corps en forme V (à 45°). Leur vol heurté, par bonds successifs interrompus de brèves périodes de repos en changeant de direction, leur a valu leur nom grec de « sknipes » (« ivrognes »). La douleur ressentie à leur pique est intense (**Depaquit et Léger, 2017**).

Le corps de phlébotome adulte est constitué de trois principaux compartiments : tête, thorax et abdomen (Fig.1). La tête est formée en grande partie par une capsule chitineuse (épïcraîne), limitée de chaque côté par un œil composé, elle porte deux antennes et le proboscis. Seules les femelles portent des mandibules dentelées (Fig.2A) (**Abonnenc, 1972**). Le thorax, convexe, est bien développé comme chez tous les Diptères. Il est constitué de trois segments à savoir le prothorax, le mésothorax et le métathorax. Notons que chacun porte une paire de pattes articulées, longues, fines et couvertes de soies. Le thorax porte aussi une paire d'ailes lancéolées, couvertes de longues soies et des balanciers qui assurent l'équilibration de l'insecte pendant le vol (Fig.3B) (**Abonnenc, 1972**). L'abdomen, cylindrique, est composé de 10 segments dont le premier est rattaché au thorax. Les 7 premiers, non modifiés, portent chacun une paire de stigmates respiratoires ; tandis que les trois derniers sont transformés pour constituer le genitalia (**Abonnenc, 1972**).

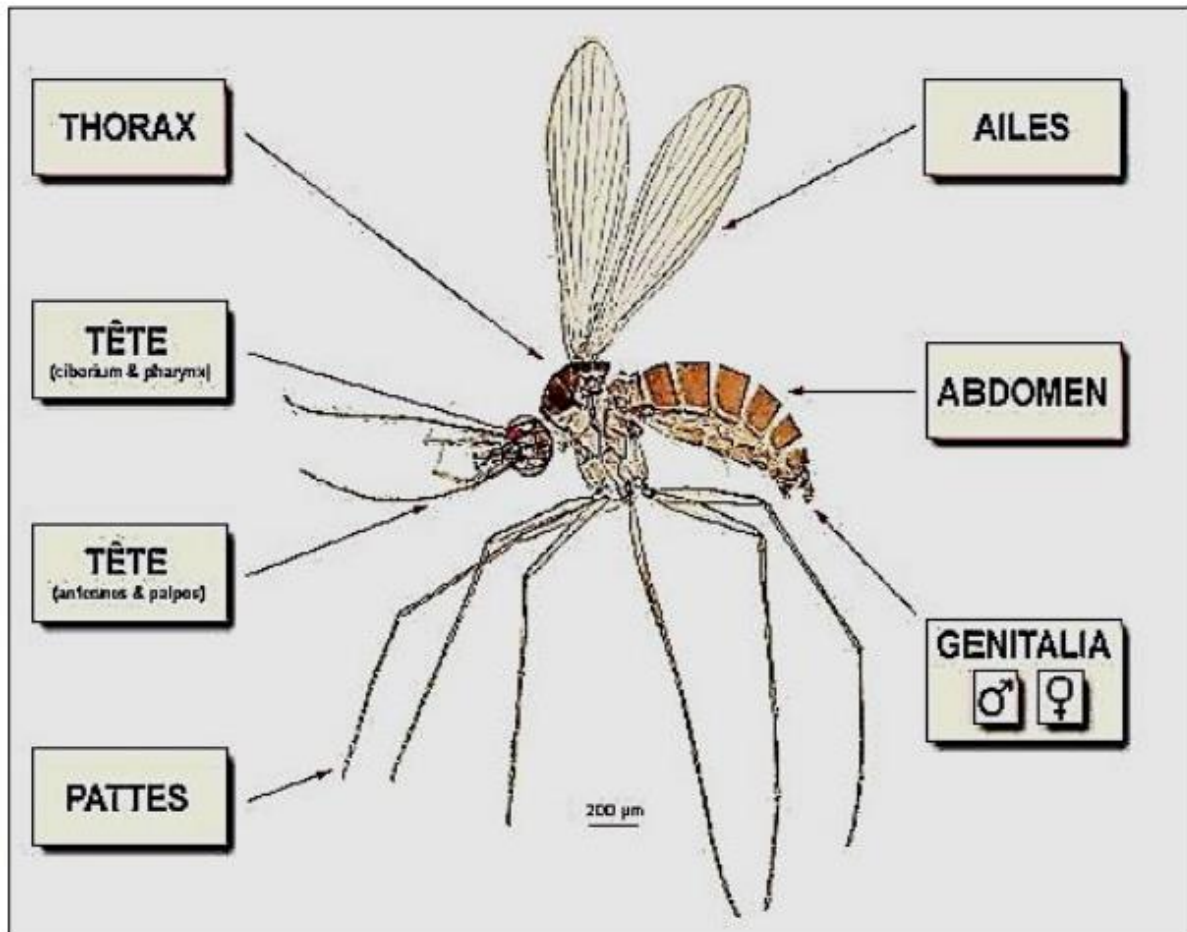


Figure 01 : Morphologie générale de phlébotome adulte (Niang *et al.*, 2000)

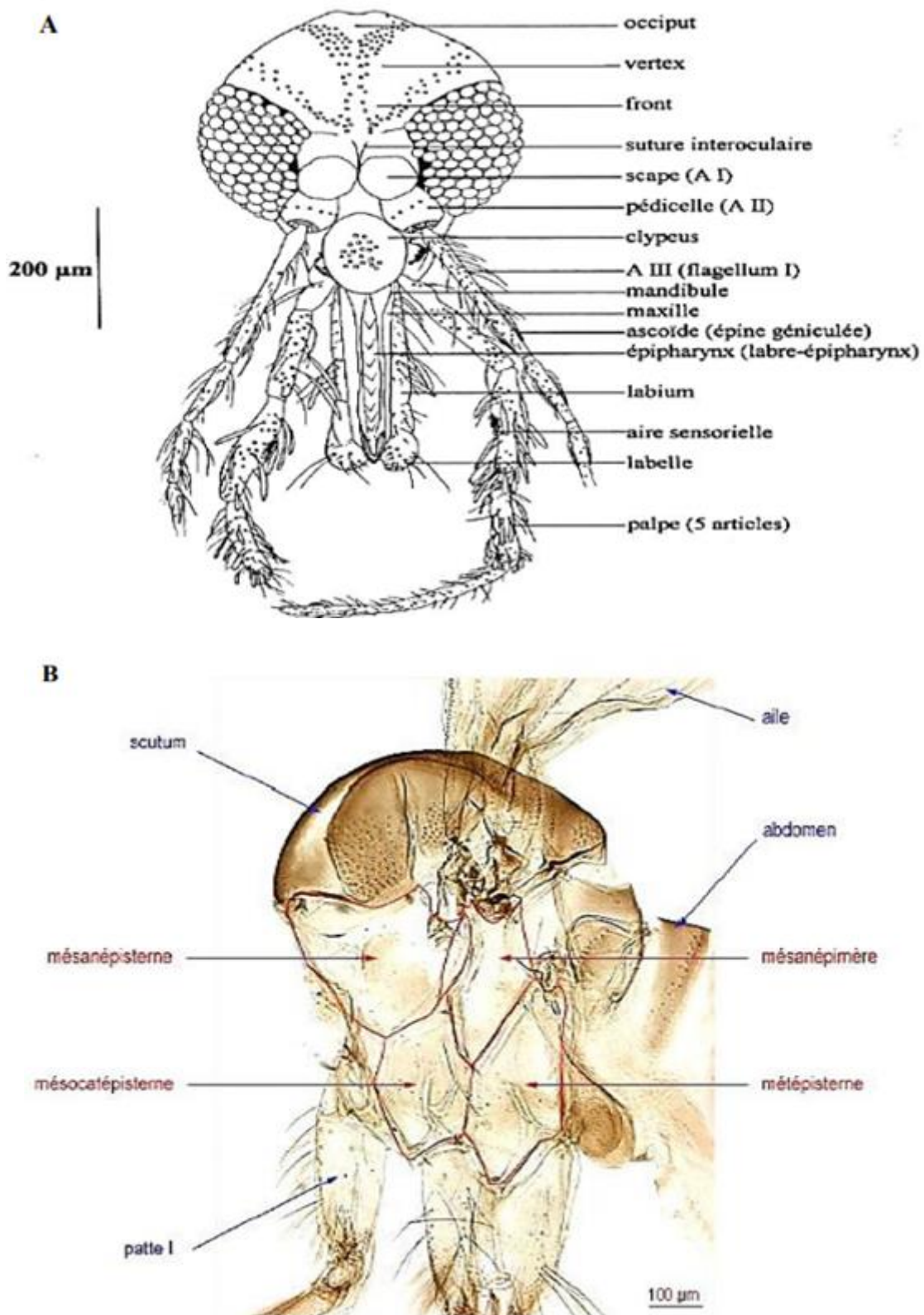


Figure 02 : Anatomie générale de la tête d'un phlébotome (A) (Depaquit et Léger, 2017) ; Thorax de phlébotome (B) (Niang *et al.*, 2000)

Chez le mâle, l'armature génitale, très développée, se compose de trois paires de prolongements : une paire de coxites sur lesquels s'articulent les styles, une paire de pièces médianes, une paire de prolongements ventraux appelés lobe latéraux (Fig. 3A) (Abonnenc, 1972). Chez la femelle, les organes génitaux internes se composent de trois organes pairs : deux ovaires, deux glandes annexes et deux spermathèques. Chaque ovaire se continue par un court oviducte qui s'ouvre dans une chambre génitale qui est soutenue par une furca. Les spermathèques formées chacune d'une capsule chitineuse de morphologie très variable, s'ouvrent aussi dans la chambre génitale et communiquent avec l'extérieur par des conduits plus au moins longs qui débouchent dans l'atrium génital (Fig. 3B) (Abonnenc, 1972).

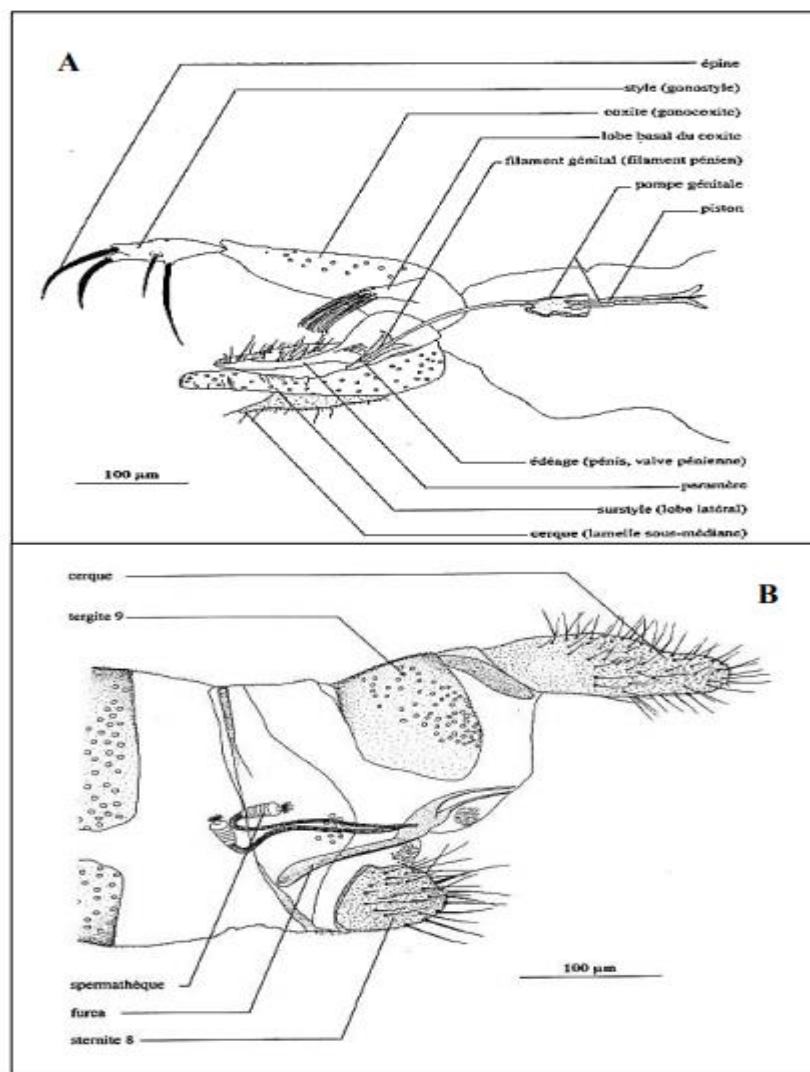


Figure 03 : Anatomie de genitalia d'un phlébotome male (A) ; Anatomie de genitalia d'une femelle de phlébotome (B) (Depaquit et Léger, 2017)

L'armature génitale du mâle, les spermathèques et l'armature buccale de la femelle sont de morphologie très variable. De ce fait, ils sont les plus utilisés dans l'identification et la classification des espèces.

#### **I.1.4 - Bio-écologie des phlébotomes**

##### **I.1.4.1 - Cycle de vie**

Les phlébotomes sont des insectes holométaboles. Le cycle des phlébotomes de l'éclosion de l'œuf à l'émergence de l'adulte varie de 20 à 75 jours (**Berthet-Beaufils, 2010**) et comporte trois phases pré-imaginale : œuf, larve, nymphe et une phase imaginaire (Fig.4).

La femelle produit une cinquantaine d'œufs par ponte, déposés un par un dans les futurs gîtes larvaires (**Berthet-Beaufils, 2010**). À la forme d'une ellipse allongée incurvée de 300 à 400  $\mu$  de longueur et de 9 à 13  $\mu$  de largeur. La face dorsale est sensiblement convexe et la face ventrale concave. Ses dimensions varient suivant les espèces (**Abonnenc, 1972**). Les œufs fraîchement pondus de couleur blanchâtre prennent cinq à six jours après la ponte, une teinte brunâtre. La surface est ornée d'un réseau de granulations déterminant des cellules polygonales (**Dolmatova et Demina, 1971**). Chaque œuf donne, en 4 à 17 jours (**Berthet-Beaufils, 2010**), naissance à une larve terricole, vermiforme, sédentaire, saprophage, phytophage et longue de 0,5 à 4 mm et dont l'extrémité caudale se termine généralement par deux paires de longues soies (**Dolmatova et Demina, 1971 ; Abonnenc, 1972**). Elle gîte dans des terriers de micromammifères, nids d'oiseaux, creux d'arbres, anfractuosités du sol ou de murs...etc (**Parrot et Picheyre, 1941a**). La phase larvaire comporte 4 stades et dure 21 à 60 jours selon l'espèce, la température et la quantité de nourriture disponible.

La nymphe est fixée en position verticale par son extrémité postérieure et se rencontre au niveau des mêmes gîtes que ceux de la larve (**Dolmatova et Demina, 1971**). Elle ne se nourrit pas et la durée du seul stade nymphal serait de six à quinze jours. Elle est plus grande que la larve et adaptée à un milieu aérien sec. Tout comme les œufs, elle a besoin de protection contre l'insolation et d'autres facteurs météorologiques agissant de manière brutale (**Boulkenafet, 2006**).

Chez l'imago, la longévité varie avec l'espèce mais aussi avec la température et l'humidité. Le seuil thermique inférieur varie suivant les espèces. L'élévation de température accélère le développement mais diminue la vitalité, par contre son abaissement ralentit le

développement et affaiblit également la vitalité. La cause de mortalité des phlébotomes peut aussi être engendrée par l'épuisement des femelles lors de la ponte des œufs, par les conditions défavorables du microclimat des refuges diurnes, la faim, les attaques d'ennemis et parasites...etc (Boulkenafet, 2006).

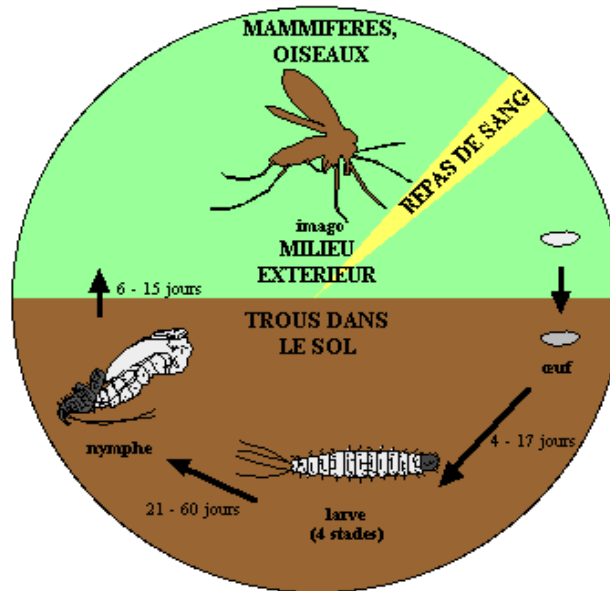


Figure 04 : Cycle de vie du phlébotome (Site1).

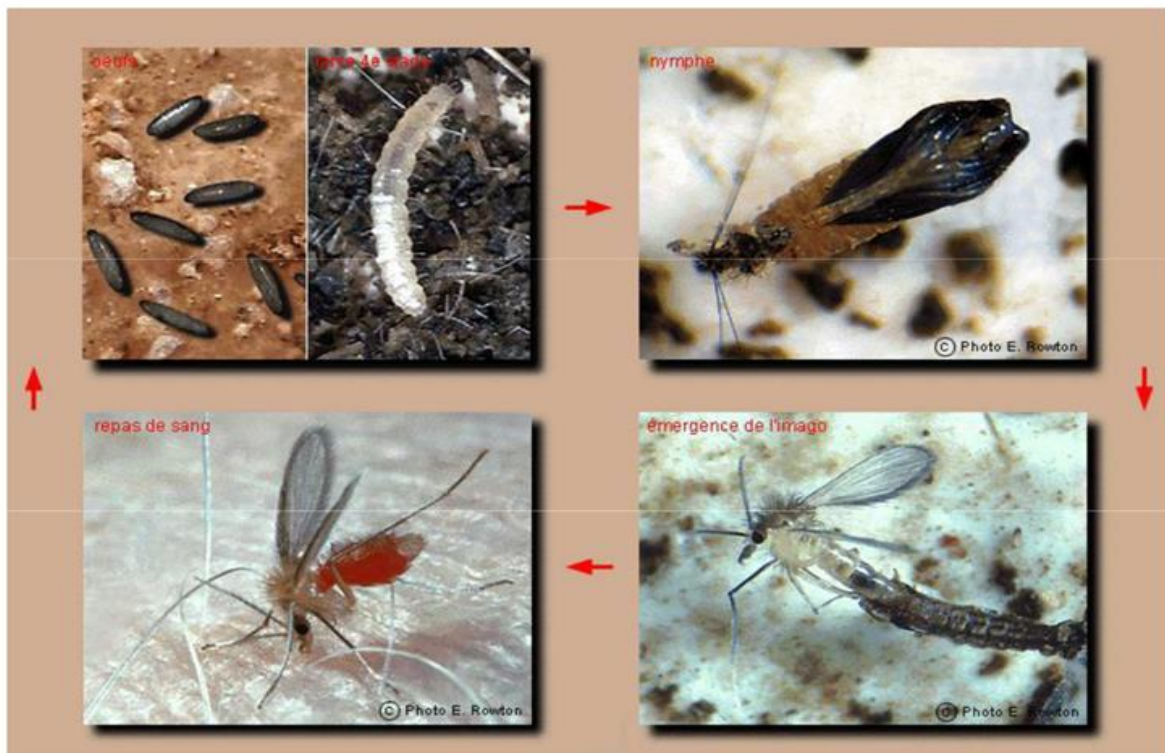


Figure 05 : Cycle de développement des phlébotomes (Niang et al., 2000).

### **I.1.4.2 -biologie des différents stades**

Le développement des phlébotomes comporte une métamorphose complète (holométabole) comprenant les stades : œuf, larve, nymphe et imago :

#### **a. Œuf**

Les œufs sont pondus un à un par les femelles dans des substrats de toutes sortes mais surtout dans des endroits humides qui constituent les gîtes des larves. En effet la survie et le développement des œufs dépendent des conditions d'humidité et de température appropriées (26-30°). L'incubation de ces œufs varie avec la température : elle est de l'ordre de quatre à dix-sept jours. (**Jebbouri, 2013**).

#### **b. Larve**

Terricole, sédentaire, saprophage et phytophage. Les gîtes larvaires varient selon les espèces. Ils peuvent être présentés par les fissures du sol, terriers de micromammifères, nids d'oiseaux, creux d'arbres, fentes des murs, sols des habitations et des étables. Tous ces gîtes constituent des micros habitats caractérisés par des conditions constantes : lieux calmes, abrités des courants d'air, humides et sombres. Les larves s'y nourrissent de débris organiques surtout végétaux. La durée des quatre stades larvaires successifs varie selon les conditions climatiques. En pays tempérés, l'hibernation se fait au stade œuf ou de larve (**Jebbouri, 2013**).

#### **c. Nymphe**

Fixée en position verticale par son extrémité postérieure, elle se rencontre au niveau des mêmes gîtes que ceux de la larve. Elle ne se nourrit pas et la durée du seul stade nymphal serait de six à quinze jours. Elle est plus grande que la larve et adaptée à un milieu aérien sec. Tout comme les œufs, elle a besoin de protection contre l'insolation et d'autres facteurs météorologiques agissant de manière brutale.

#### **d. Imago**

Les habitats des adultes sont caractérisés par le calme et la tranquillité du gîte de repos, l'existence de gîtes de ponte propice à la vie des larves et la proximité d'hôtes vertébrés nécessaires au repas de sang de la femelle. La durée du repas de sang est assez longue de l'ordre de dix à trente minutes. Ce repas sanguin se fait par pool-feeding. Le pool-feeding est pratiqué par les arthropodes telmophages. La trompe courte, destinée à lacérer et dissocier les

tissus et les parois vasculaires, absorbe le sang accumulé dans le micro- hématoème ainsi formé. (Jebbouri, 2013)

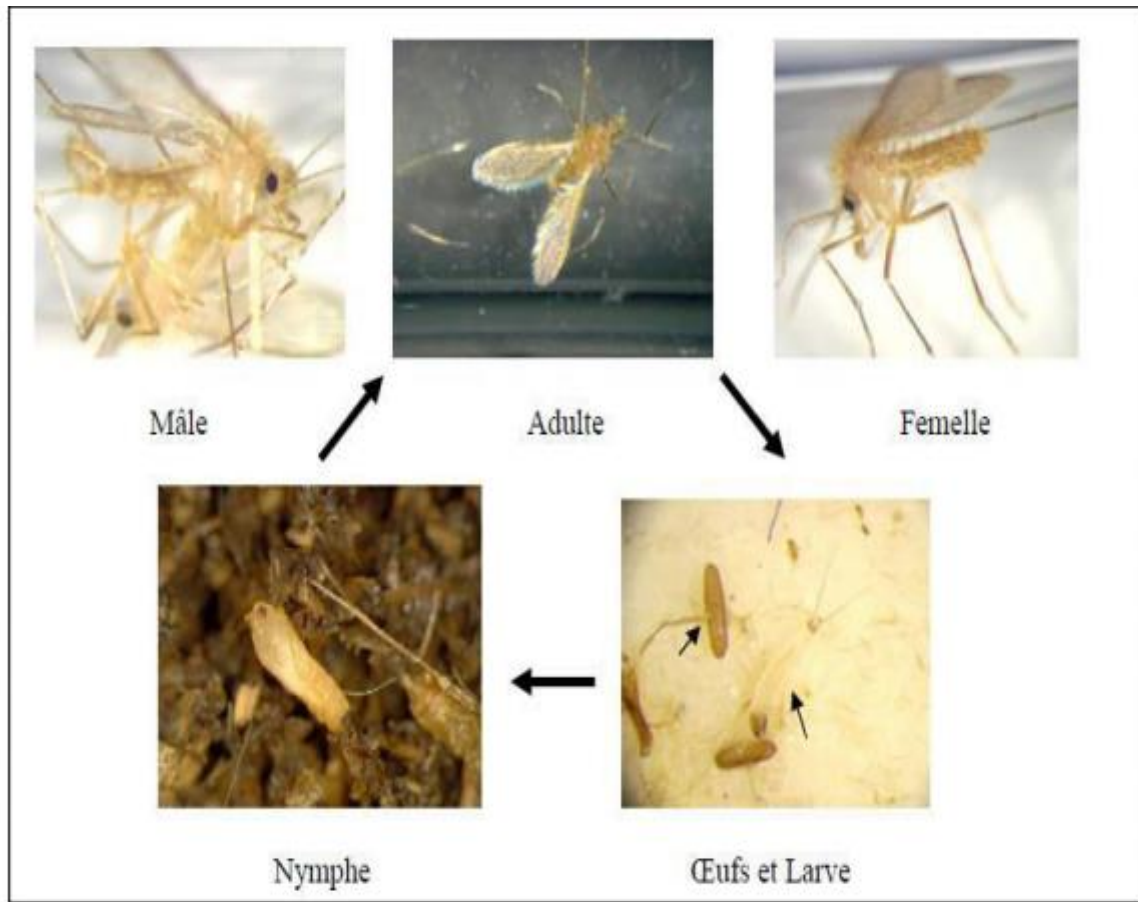


Figure 06 : Cycle de vie d'un phlébotome (Boussaa, 2008).

### I.1.4.3- Comportement

Le comportement des phlébotomes dépend de l'espèce. De manière générale, leur vol est silencieux et leurs piqûres sont douloureuses. Ils préfèrent en général sortir au crépuscule et pendant la nuit, mais certaines espèces peuvent piquer le jour. Leur période d'activité s'étend de mai à octobre en zone tempérée, et toute l'année en zone tropicale. Leur mode de vie en général est intimement dépendant de la température ; ils sont actifs pour des températures supérieures à 18-20°C, du taux d'humidité d'environ 70 à 90% et du vent (OMS, 2011 ; Meksi, 2012).

Leur vitesse de vol est d'environ 1 m/s, soit beaucoup moins que les moustiques, et ils sont incapables de voler si la vitesse du vent dépasse cette valeur, ce qui explique qu'ils volent près du sol. Leur distance de dispersion à partir des lieux de repos varie entre 200m et plus de 2km (OMS, 2011 ; Meksi, 2012).

#### I.1.4.4 - Alimentation

Seules les adultes femelles sont hémaphages car les mâles ont des pièces buccales peu développées pour percer la peau. Le repas de sang est indispensable aux femelles pour pouvoir pondre des œufs. Cependant, certaines espèces sont capables d'autogenèse, autrement dit elles peuvent pondre des œufs sans repas de sang préalable, mais ceci seulement pour la première ponte. En général, un seul repas est suffisant mais là encore, certaines espèces peuvent se gorger plusieurs fois pendant un même cycle de ponte (**Banuls, 2010 ; OMS, 2011**).

Le repas de sucre est pratiqué aussi bien par les mâles que par les femelles. Il assure un apport d'énergie et favorise le développement des parasites dans le tube digestif des femelles. Pour cela, certaines espèces sont capables de percer le revêtement de certaines plantes pour en aspirer le suc (**Banuls, 2010 ; OMS, 2011**). Les larves sont saprophytes et phytophages. Elles se nourrissent de débris végétaux et animaux (**Banuls, 2010 ; OMS, 2011**).

#### I.1.4.5- Habitat

##### ✓ Gîtes des œufs

Les œufs sont pondus un à un dans toutes sortes de substrats mais surtout les endroits humides qui constituent les gîtes larvaires. En effet la survie et le développement des œufs dépendent des conditions d'humidité et de température appropriées (26-30°C). L'incubation de ces œufs varie en fonction de la température. Elle est de l'ordre de quatre à dix-sept jours (**Dolamtova et al, 1971**).

##### ✓ Gîtes larvaires

Les gîtes larvaires varient selon les espèces. Ils peuvent être présentés par les fissures du sol, terriers de micromammifères, nids d'oiseaux, creux d'arbres fentes des murs, sols des habitations et des étables. Il faut rappeler que les larves des phlébotomes sont terricoles, sédentaires, saprophages et phytophages (**Moulinier, 2002**). La durée des quatre stades larvaires successifs varie selon les conditions climatiques (**Dolamtova et al, 1971**).

##### ✓ Gîtes nymphales

La nymphe est fixée en position verticale par son extrémité postérieure et se rencontre au niveau des mêmes gîtes que ceux de la larve (**Dolamtova et al, 1971**). Elle est plus grande que la larve et adaptée à un milieu aérien sec. Tout comme les œufs, la nymphe a

---

besoin de protection contre l'insolation et d'autres facteurs météorologiques agissant de manière brutale (Léger et Depaquit, 2001).

✓ **Gîtes des adultes**

Les habitats des adultes sont caractérisés par le calme et la tranquillité du gîte de repos, l'existence de gîtes de ponte propice à la vie des larves et la proximité d'hôtes vertébrés nécessaire au repas de sang de la femelle. Les phlébotomes sont très sensibles à la dessiccation, fréquentent des gîtes ombrés, à l'abri du vent et humides (Moulinier, 2002):

- Grotte, cavernes, creux d'arbres, terriers de rongeurs, termitières, anfractuosités des vieux murs pour les espèces sauvages ;
- Granges, étables, caves, clapiers pour les espèces domestiques.

Ils sont actifs toute l'année en zone tropicale et seulement à la belle saison en zone tempérées (Brumpt, 1949). La période de vie active des phlébotomes est en fonction du climat (Dolmotova et Demina 1971), et celle des adultes est en fonction de la température et de l'humidité. Les femelles vivent en moyenne deux semaines à deux mois et prennent généralement plusieurs repas sanguins. Les mâles quant à eux ont une durée de vie plus brève (Léger et Depaquit, 2001).

#### **I.1.4.6 - Durée de vie**

La durée de vie des phlébotomes est fonction de la température (plus elle est basse, plus la durée de vie est élevée) et de l'humidité (plus l'hydrométrie est élevée, plus la durée de vie est élevée). En moyenne, les femelles vivent de deux semaines à deux mois. Les mâles ont une durée de vie plus brève. Le rythme des cycles gonadotrophiques est réglé par celui des repas sanguins. Seules les femelles ayant déjà effectué une ponte peuvent jouer un rôle dans la transmission des leishmanies. Au cours de leur vie, les femelles ne font que deux à trois repas sanguins (Bouchery, 2007).

De mœurs nocturnes, les phlébotomes commencent à s'agiter à la tombée du jour, si la température est suffisamment élevée (au minimum 20°C) et s'il n'y a pas de vent. Certaines espèces sont attirées par la lumière, le plus souvent de faible intensité. Durant la journée, les phlébotomes se cachent dans les endroits retirés, sombres et relativement humides. De nombreuses espèces affectionnent les terriers. Comparés aux moustiques, les phlébotomes sont de mauvais voiliers. Ils se déplacent par vols courts, avec des arrêts fréquents (aspect

sautillant) et de façon silencieuse. Leur rayon maximum de déplacement, variable avec les espèces, est le plus souvent inférieur à un kilomètre (Bouchery, 2007).

### I.1.5 - Les phlébotomes d'Algérie

La présence des Phlébotomes a été rapportée la première fois en Algérie en 1912 par Foley et Leduc et signalés plus tard par Parrot et Sergent dont les travaux ont été menés entre 1917 et 1960 (in Dedet *et al.*, 1984).

En Algérie, 24 espèces sont connues, réparties entre les genres *Phlebotomus* (14 espèces) et *Sergentomyia* (10 espèces) dont chaque espèce a sa propre distribution écologique (Tab.2), notamment la répartition de *P. perniciosus* s'étend dans l'étage humide et subhumide (Dedet, 1979) mais aussi dans les étages semi-arides (Berchi, 1990), tandis que *P. papatasi* est inféodé à l'étage aride et saharien. (Croset *et al.*, 1977). *Phlebotomus sergenti* est abondant dans l'étage bioclimatique saharien et dans les régions limitrophes de la région aride (Dedet *et al.*, 1984). Il est à noter que *P.perniciosus* et *P. papatasi* sont les vecteurs prouvés de *Leishmania infantum* (leishmaniose viscérale) et de *Leishmania major* (Leishmaniose cutanée) respectivement (Belazzoug, 1991).

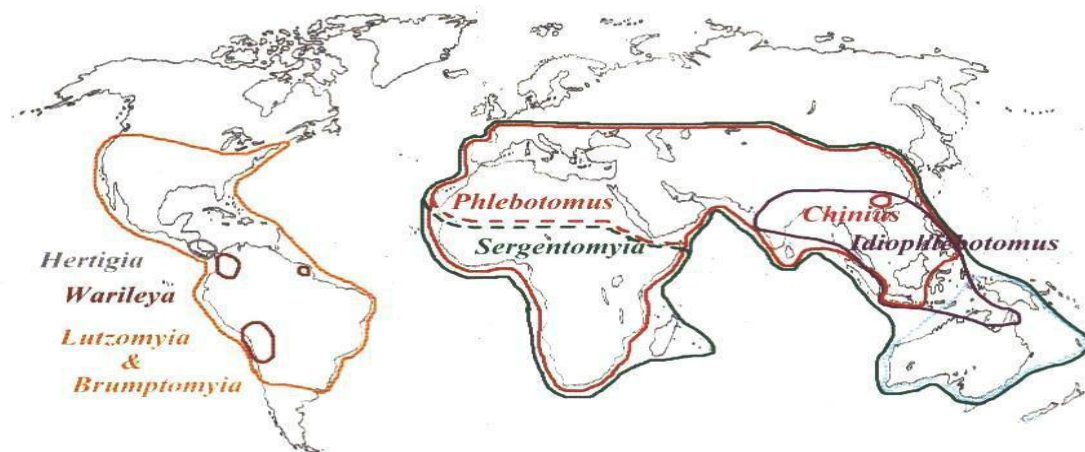
Tableau 02 : Liste des espèces de phlébotomes recensées en Algérie (Bitam, 2010)

Sous-famille Phlebotominae	
Genre <i>Phlebotomus</i>	Genre <i>Sergentomyia</i>
<i>Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi</i> (Scopoli, 1786)	<i>Sergentomyia (Parrotomyia) africana</i> <i>asatica</i> (Newstead, 1912)
<i>Phlebotomus (Transphlebotomus) masciti</i> (Grassi 1908)	<i>Sergentomyia (Sergentomyia) antennata</i> (Newstead, 1912)
<i>Phlebotomus (Larroussins) perniciosus</i> (Newstead, 1911)	<i>Sergentomyia (Sergentomyia) fallax</i> (Parrot, 1931)
<i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti</i> (Parrot, 1917)	<i>Sergentomyia (Stoutonius) christophersi</i> (Sinton, 1927)
<i>Phlebotomus (Larroussins) ariasi</i> (Tomnoir, 1921)	<i>Sergentomyia (Sergentomyia) minuta</i> <i>parroti</i> (Alder et Theodor, 1927)
<i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) alexandri</i> (Sinton, 1928)	<i>Sergentomyia (Stoutonius) chydai</i> (Sinton, 1928)
<i>Phlebotomus (Larroussins) longicuspis</i> (Nitzulescu, 1930)	<i>Sergentomyia (Sergentomyia) schwetsi</i> (Adler, Theodor et Parrot, 1929)
<i>Phlebotomus (Larroussins) langeroni</i> (Nitzulescu, 1930)	<i>Sergentomyia (Grassomyia) dreyfussi</i> (Parrot, 1933)
<i>Phlebotomus (Phlebotomus) bergeroti</i> (Parrot, 1934)	<i>Sergentomyia (Parrotomyia) eremitis</i> (Parrot et Bouquet de Jolinière, 1945)
<i>Phlebotomus (Larroussins) perfluvii</i> (Parrot, 1939)	<i>Sergentomyia (Stoutonius) hirta</i> (Parrot et Bouquet de Jolinière, 1945)
<i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) kezeruui</i> (Theodor et Mesghali, 1964)	
<i>Phlebotomus (Larroussins) chadli</i> (Rieux, Juminer et Gbily, 1966)	
<i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) chabandi</i> (Croset, Abonnenc et Rieux, 1970)	
<i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) riouxi</i> (Deraquit, 1998)	

## I.1.6 - Répartition géographique des phlébotomes

### I.1.6.1.- Dans le monde

L'aire de répartition des phlébotomes dans le monde est très vaste et se rencontrent sur tous les continents, mais ne dépassent pas certaines latitudes. Ils n'ont pas été signalés dans les pays nordiques, très rares en Amérique du Nord, peu abondants en Australie, abondants dans les zones tropicales et équatoriales de l'Afrique, de l'Amérique orientale et de la province malaise (fig.7) (Léger et Depaquit., 2002). Les phlébotomes sont également fréquents dans le bassin méditerranéen et en Afrique du Nord (Dedet et al, 1984, Belazzoug., 1991).



**Figure 07 : Répartition des principaux genres de phlébotomes dans le monde (Léger et Depaquit., 2002). Notons que des *Phlebotomus* ont été rapportés de Madagascar et des *Chinius* de Thaïlande**

### I.1.6.2.- En Algérie

En Algérie, les phlébotomes sont répartis sur tout le territoire national, de l'étage humide jusqu'à l'étage saharien (Dedet et al, 1984 ; Belazzoug, 1991 ; Berchi, 1990 ; Izri, 1994).

#### ➤ Etage humide

Il y a été signalé une seule espèce du genre *Sergentomyia*: *S. minutaparroti* et sept espèces du genre *Phlebotomus* à savoir *P. perniciosus*, *P. ariasi*, *P. perfiliewi*, *P. sergenti*, *P. chadlii*, *P. longicuspis* et *P. papatasi*. L'espèce prédominante reste *S. minuta parroti* (Dedet et al., 1984, Berchi., 1993, Belazzoug., 1991).

➤ **Etage sub-humide**

On y trouve une espèce du genre *Sergentomyia*, *S. minutaparroti* prédominante et sept espèces du genre *Phlebotomus* qui sont les mêmes espèces que celles rencontrées à l'étage précédent à l'exception de *P. ariasi* qui est remplacée par *P. langeroni*, *P. perfiliewi* est à son maximum d'abondance (**Dedet et al., 1984, Belazzoug., 1991**).

➤ **Etage semi-aride**

On rencontre deux espèces du genre *Sergentomyia*: *S. minutaparroti* et *S. fallax* et huit espèces du genre *Phlebotomus* qui sont: *P. chabaudi*, et les sept espèces du genre *Phlebotomus* rencontrées à l'étage sub-humide. *P. perniciosus* est l'espèce prédominante de cet étage où elle trouve son optimum écologique (**Dedet et al., 1984, Belazzoug., 1991**).

➤ **Etage aride**

Seules quatre espèces du genre *Sergentomyia* sont trouvées soit, *S. fallax* (où elle trouve son optimum écologique), *S. minutaparroti*, *S. antennata* et *S. dreyfussi*. On rencontre également l'espèce du genre *Paraphlebotomus*: *P. alexandri* et les sept espèces du genre *Phlebotomus* rencontrées à l'étage précédent. L'espèce prédominante est *S. fallax* (**Dedet et al., 1984, Belazzoug., 1991**).

➤ **Etage saharien**

Il est peuplé de quatre espèces du genre *Sergentomyia* *S. minutaparroti*, *S. fallax*, *S. christophersii* et *S. dreyfussi* et cinq espèces du genre *Phlebotomus* de l'étage précédent où *P. papatasi* trouve son optimum écologique (**Dedet et al., 1984, Belazzoug., 1991**).

## **I.7 -Importance médicale et vétérinaire**

La pique des phlébotomes est assez douloureuse puisque ils pratiquent une phlébotomie qui s'accompagne souvent d'une coupure de nerfs sensitifs. Lors des périodes de pullulations, elle peut être une véritable nuisance pour les populations locales. L'intensité des réactions observées (douleur, apparition de papules ou de tache hémorragique) varie selon l'espèce en cause et la sensibilité individuelle des victimes. Celles-ci peuvent se sensibiliser progressivement et présenter des réactions anaphylactiques plus ou moins violentes avec prurit, exanthème étendu, œdèmes, trouble généraux (fièvre, nausées, malaise, troubles du rythme cardiaque). C'est ce que l'on appelle en Palestine le « Harara ». Chez l'Homme, ce

sont les parties découvertes du corps qui sont exposées aux piqûres (visage, cou, mains, pieds). Chez les autres mammifères, ce sont les zones les moins velues (museau, oreilles) (Neveu-Lemaire, 1938 ; Adler & Theodor, 1957 ; Abonnenc, 1972 ; Depaquit et Léger, 2017).

### **I.8 - Les phlébotomes et la transmission des maladies**

Les phlébotomes sont des insectes hématophages qui, par piqûre, transmettent à l'homme et à l'animal des maladies graves. Ils sont considérés comme des vecteurs de maladies étiologiquement différentes comme des arboviroses (fièvre à papatasi, virus Toscana), la maladie de Carrion (bartonellose causée par une bactérie : *Bartonellabacilliformis*) et les leishmanioses provoquées par des protozoaires appartenant au genre *Leishmania*. Outre le rôle prouvé de la femelle dans la transmission des pathologies humaines et animales, le mâle, considéré depuis longtemps comme ne jouant aucun rôle vecteur en raison de sa non-hématophagie, peut transmettre des agents parasitaires à certaines plantes. En effet, en 1969, Macfarlane *et al*, ont pu capturer un mâle de *Phlebotomus langeroni*, une femelle de *Sergentomyia minuta parroti* porteur cinq parasites des plantes à savoir *Brevipalpusphoenicis* dont la taille est de 170 $\mu$  à 300 $\mu$ . Le parasite des plantes du genre *Citrus*, *Thea*, *Coffea* cause plusieurs dégâts. Les auteurs supposent que le phlébotome joue le rôle d'un vecteur mécanique dans la transmission de *Brevipalpusphoenicis* (Abonnenc, 1972).

### **I.9 - Méthodes de lutte contre les phlébotomes (Psychodidés)**

Actuellement, seule la lutte autocide est réalisée contre les phlébotomes par l'emploi d'insecticides dans l'environnement péri-domestique. Le DDT (organochloré) est utilisé par pulvérisation intra domiciliaire, tout comme le lindane et le méthoxychlore ou le dichlorvos. La lutte contre les maladies transmises par les phlébotomes envisage la destruction des réservoirs animaux par l'établissement des parcours et procède ensuite à la destruction des terriers des rongeurs. Alors que, la protection individuelle humaine se fait par l'utilisation des répulsifs tel que le diéthyl toluamide (DEET) et les moustiquaires à mailles fines ou imprégnées d'insecticides. (Bounamous, 2010)

CHAPITRE II :

GENERALITES  
SUR  
LEISHMANIOSES

## II.1- Généralités

Parmi toutes les parasitoses, les leishmanioses sont des parasitoses transmises par les phlébotomes. La leishmaniose, également autrefois nommée Bouton d'Orient, Clou de Biskra, Bouton d'Alep, Kala-azar, fièvre noire, fièvre à phlébotome, fièvre Dum-Dum ou espundia n'a été complètement médicalement décrite qu'en 1901 par

l'anatomopathologiste écossais William Boog Leishman, mais la transmission de la leishmaniose par certains de ses vecteurs (moucheron en l'occurrence) avait déjà été étudiée dès 1786 par l'Italien Scopoli, sans qu'il ait toute fois compris le rôle des phlébotomes.

Les leishmanioses sont des maladies liées à l'état de l'environnement (**Ashford, 2000**). Le complexe pathogène leishmanien (parasite, vecteur, réservoir), évolue dans une aire géographique définie par un ensemble de paramètres bioclimatiques. Les changements climatiques contribuent de façon importante à l'augmentation des maladies à transmission vectorielle, notamment des leishmanioses (**Rodhain, 2000 ; Chaves et Pascual, 2006**).

L'Algérie, selon sa situation géographique, caractérisée par plusieurs étages bioclimatiques (**Stewart, 1974**), allant du climat méditerranéen au nord au climat saharien au sud, en passant par de vastes zones semi arides et arides, et d'autre part, par sa forte population rurale, présente un terrain favorable à l'émergence de plusieurs formes cliniques de la maladie.

Les leishmanioses sont un groupe de maladies parasitaires d'expression clinique variée dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. Ces parasites affectent de nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme, auxquelles ils sont transmis par la piqûre infectante d'un diptère, vecteur hématophage appartenant au genre *Phlebotomus* dans l'ancien monde et *Lutzomyia* dans le nouveau monde. (**Ashford, 2000**).

## II.1- Formes cliniques

En Algérie, les leishmanioses humaines constituent un véritable problème de santé public et sont classées au premier rang des maladies parasitaires à déclaration obligatoire (**Harrat et al., 2006**)

Les leishmanioses représentent un groupe de maladies d'expression clinique variée ayant des caractéristiques symptomatologiques communes : fièvre, abdomen volumineux,

apathie généralisée, maux de tête et vertiges, perte de poids, transpiration abondante et diarrhée (**Jebbouri, 2013**).

Deux groupes de manifestations symptomatiques peuvent être décrits, l'un présentant la leishmaniose viscérale et l'autre regroupant les formes tégumentaires dans lesquelles le parasite reste localisé au niveau de la peau et des muqueuses. Celui-ci comprend les formes de leishmaniose cutanée, cutanée diffuse et mucocutanée dépendant de l'espèce de leishmanie en question (**Estevez, 2009**).

### **II .2.1- Leishmaniose cutanée (LC)**

Autre fois connu sous le nom de " Bouton d'Orient ". En général, 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 à l'espèce parasitaire ou aux types zoonotiques en cause (**Djezzar-Mihoubi, 2006**).

Cette pathologie débute par l'apparition d'une ou de plusieurs lésions cutanées sur des parties découvertes du corps (visage, cou, bras et jambes) présentant, sur le site de piqûre, une papule prurigineuse. S'en suit une réaction inflammatoire avec une hyperplasie de l'épithélium et une nécrose du derme qui conduit à une ulcération (**Dedet, 1999**). Ces ulcères sont généralement circulaires avec des bords bien délimités qui ont une couleur violacée. Ils se recouvrent d'une mince croûte et évoluent vers une forme dite "humide" et/ou "sèche". Ces lésions, causées par *Leishmania tropica*, *Leishmania mexicana* et *Leishmania major* (**Marc et al., 2007**), sont généralement indolores mais laissent après cicatrisation, de profondes cicatrices non pigmentées (**Estevez, 2009**).

La maladie prend plusieurs formes cliniques : leishmaniose cutanée localisée, leishmaniose cutanée diffuse (LCD), la plus difficile à traiter, et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM), la forme la plus grave car elle produit des lésions défigurantes et des mutilations du visage.

#### **II.2.1.1- Leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ)**

Elle est dite leishmaniose cutanée humide des zones rurales. Après une incubation courte, apparaît la lésion caractéristique : ulcération cutanée, à bords surélevés, avec une croûte centrale adhérente, indolore, de taille variable (habituellement de 1 à 4 cm de diamètre), d'évolution chronique (**O.M.S., 1990**). A côté de cette forme, la plus fréquente, s'observent les formes ulcéro-végétantes, verruqueuses et plus rarement lupoides (**O.M.S.,**

1990). Les lésions peuvent se rencontrer sur une quelconque partie de la surface du corps, mais siègent en général sur les parties découvertes exposées au site de piqûre du phlébotome.

Les formes cliniques multiples diffèrent d'un sujet à l'autre, d'une lésion à l'autre chez un même individu, selon la localisation sur le corps, d'une espèce à l'autre, d'un biotope à l'autre. Les lésions évoluent spontanément vers la guérison en 3 à 5 mois au prix d'importantes cicatrices disgracieuses ou invalidantes. Différentes appellations classiques ont été utilisées telles que Bouton d'Orient (Bassin méditerranéen), Clou de Biskra (Algérie), Bouton d'Alep (Syrie). Ces appellations ne correspondent à aucune réalité anatomo-clinique ou épidémiologique. La durée d'évolution de la leishmaniose cutanée zoonotique est habituellement courte. A l'heure actuelle, les souches isolées des régions d'endémies en Algérie sont toutes identiques à *Leishmania major* MON-25. L'animal réservoir est « le Rat des Sables » ou *Psammomys obesus*. Le vecteur de la LCZ est *Phlebotomus papatasi*. On estime son incidence à plus de 2000 nouveaux cas par an. Le diagnostic qui repose surtout sur la clinique et la confirmation, est apportée par la mise en évidence du parasite par microscopie, culture et par PCR (O.M.S., 1990).

### II.2.1.2- Leishmaniose cutanée du Nord (LCN)

Elle s'oppose à la leishmaniose cutanée zoonotique par de nombreux points. Sur le plan clinique, elle se présente sous forme d'une petite lésion unique, siégeant au niveau de la face, très inflammatoire, sans ulcération et sans croûte épaisse. Sa durée d'incubation est longue tout comme sa durée d'évolution (Belazzoug *et al.*, 1985). La leishmaniose cutanée du Nord nécessite souvent un traitement afin d'accélérer le processus de cicatrisation qui ne se fait spontanément qu'au-delà d'un an. Les zymodèmes responsables de cette forme sont Mon-1, Mon-24, Mon-80, se trouvent toujours dans le complexe *infantum* (Harrat *et al.*, 1996). Izri et ses collaborateurs ont isolé, pour la première fois en 1993, l'agent pathogène, *L. infantum* zymodème Mon-24 chez *Phlebotomus perfiliewi* (Izri et Belazzoug, 1993). Lechien, principal réservoir de *L. infantum*, a été identifié récemment comme réservoir du Zymodème Mon-24 (Benikhlef *et al.*, 2004).

### II.2.3- Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM)

Causée par *Leishmania braziliensis* (Marc *et al.*, 2007), elle est particulière à l'Amérique du Sud et Centrale, où elle est connue sous le nom de « Espundia ». En général, l'affection évolue en deux temps : une apparition d'ulcères cutanés totalement identiques à ceux présentés lors d'une LC. Finissant par cicatriser entre 6 mois et 1 an, suivie ou

concomitante d'une seconde infection de la muqueuse nasale. Celle-ci pourra conduire à une destruction partielle ou étendue des muqueuses du nez, de la bouche ou de la gorge (Estevez, 2009).

#### II.4.1- Répartition géographique de leishmaniose cutanée

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 rongeurs réservoirs et la leishmaniose cutanée anthroponotique due à *Leishmania tropica* (Fig.10). 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* (Marty et al, 2002).

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).

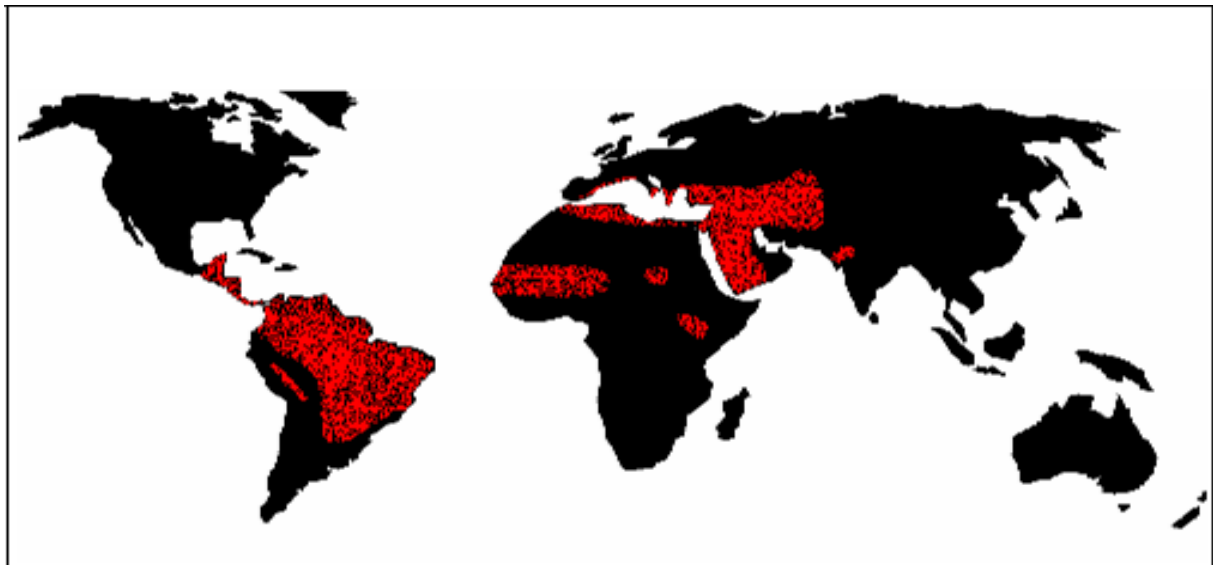


Figure 08 : La leishmaniose cutanée dans le monde (Site 2)

En Algérie, il existe deux entités nosoépidémiologiques distinctes. La leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ) due à *L. major* et la leishmaniose cutanée du Nord (LCN) due à *L. infantum*

variant enzymatique (Bachi, 2001). La LCZ ou « clou de Biskra » sévit à l'état endémo-épidémique à l'étage bioclimatique aride et semi-aride. Les foyers anciennement connus étant Biskra à l'Est et Abadla à l'Ouest (Fig.11). Cette forme cutanée connaît une véritable extension vers les hauts plateaux avec une survenue d'épidémie, en 1982 à M'sila (**Belazzoug, 1982**) suivie d'une autre en 1985 à Ksar chellal (Tiaret) (**Belazzoug,1986**). Cependant, d'autres foyers sont apparus, notamment, ceux d'El Oued, Ghardaia, Bechar et Laghouat (Sud) et Batna, Médéa, Tiaret Borj Bou Ariridj (Nord) (**Belazzoug, 1982**).

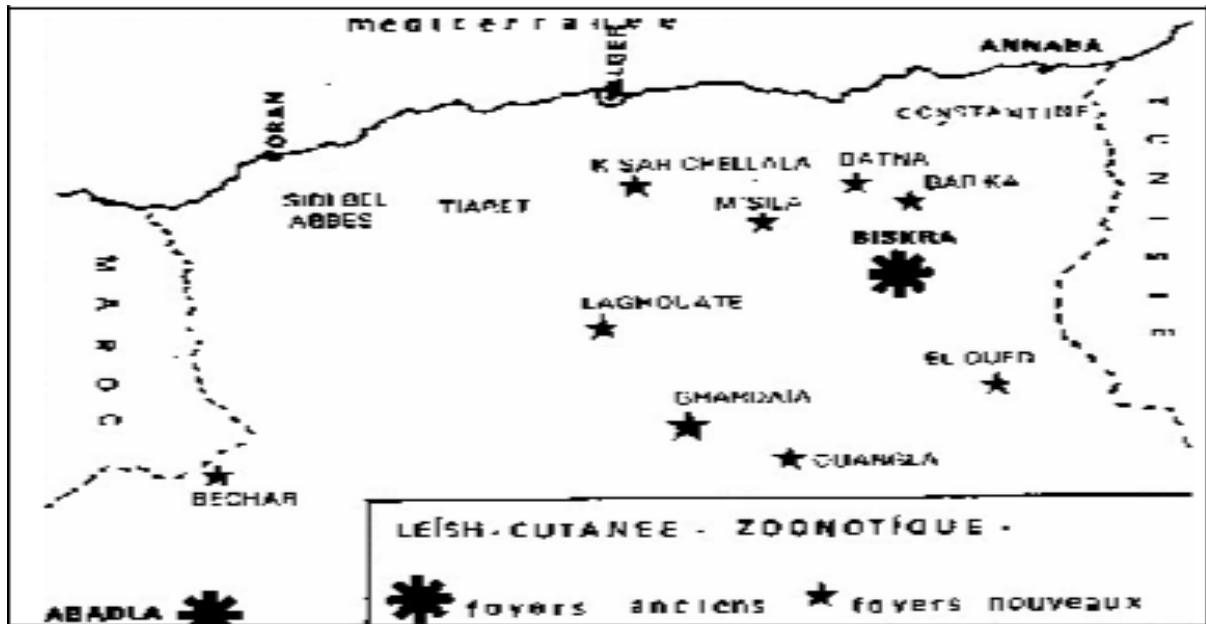
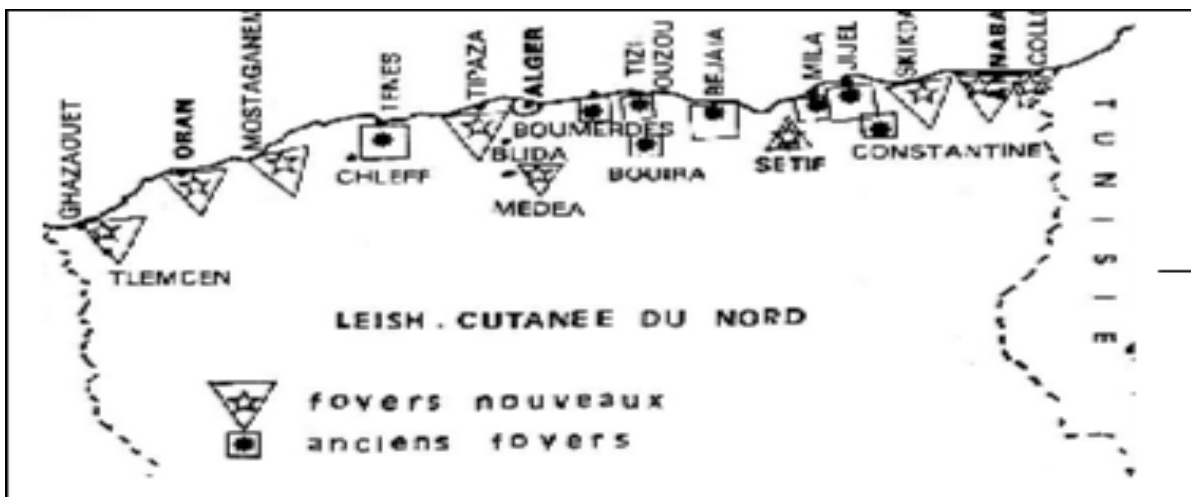


Figure 09 : La leishmaniose cutanée zoonotique (Harrat *et al.*, 1995)

La LCN, décrite sous le nom de « clou de Mila » par Sergent et Gueidon (1923), sévit à l'état endémique le long du littoral et du Tell algérien (Fig.12) et sa répartition géographique se confond avec celle de la leishmaniose viscérale. Elle est signalée dans des régions qui jusque-là étaient indemnes (**Harrat *et al.*, 1995**) : Oran, Tlemcen (Ouest), Annaba, Sétif, Collo (Est). Les foyers de Tizi Ouzou, Bouira, Béjaïa, Constantine, Jijel, Mila et Ténès étant responsables du plus grand nombre de cas signalés (**Harrat, IXème Journée Nationale de Parasitologie, Mai 2005**).



**Figure 10 : La leishmaniose cutanée du nord (Harrat *et al.*, 1995)**

### II.2.2- Leishmaniose viscérale (LV)

Appelée également Kala-Azar ou " Fièvre Noire " ou " Fièvre Dum-Dum " (**Hide, 2004 ; Estevez, 2009**). Elle affecte les organes internes en particulier la rate, le foie et la moelle osseuse (Clem, 2010), provoquant ainsi une hépatosplénomégalie, une distension abdominale sévère, une perte de poids importante et une anémie (**Estevez, 2009 ; Sakthianandeswaren *et al.*, 2009**). Si elle n'est pas traitée, la LV est presque toujours mortelle (**Sakthianandeswaren *et al.*, 2009**). La mort survient en général au bout de 6 mois à quelques années suivant la progression de l'infection.

Les parasites responsables sont *Leishmania donovani* et *Leishmania infantum*. Quant au diagnostic, il se fait par la recherche du parasite dans les organes profonds (Moelle osseuse, rate) et dans le sang par examen direct culture et PCR (**O.M.S., 2010**). Si le patient a la possibilité d'accéder à un traitement et de guérir, il est fréquent qu'il développe une leishmaniose cutanée post Kala-azar (ou PKDL : Post Kala-Azar Dermal Leishmaniasis). Cela se produit dans 30 à 40% des cas. Elle apparaît habituellement dans les 2 ans qui suivent la guérison complète de la forme viscérale, et commence avec l'apparition de taches sur la peau, semblables à des taches de rousseur.

#### II.2.2.1-Leishmaniose viscérale infantile (LVI)

C'est la forme la plus fréquente dans le pourtour du bassin méditerranéen. Ce sont les jeunes enfants qui sont le plus souvent atteints. 92 % des patients atteints de LV ont moins de 5 ans. Suite à une piqûre d'un phlébotome (*Phlebotomus perniciosus*), les parasites migrent via le système sanguin et lymphatique vers les organes lymphoïdes tels que le foie, la rate et la moelle osseuse. *Leishmania infantum* zymodème MON-1 est le principal agent isolé chez les enfants atteints de leishmaniose viscérale ; il a pour réservoir le chien (**Belazzoug, 1992**). La période d'incubation est d'une durée variable mais prend habituellement 2 à 4 mois (**Dedet, 2009**). Elle se manifeste par une hépato-splénomégalie avec une fièvre, une pancytopenie et une altération de l'état général (**Dedet, 2009**).

#### II.2.2.2-Leishmaniose viscérale de l'adulte

La leishmaniose viscérale est relativement rare chez l'adulte (**Safi *et al.*, 1996**). Elle se distingue par un tableau clinique beaucoup moins typique que celui de l'enfant (**Aoun *et al.*,**

2009). La splénomégalie peut être absente ou constituer le seul élément clinique, de même que les adénopathies (Desjeux, 2004). Son évolution spontanée est mortelle mais son pronostic reste bon si une thérapeutique adéquate est démarrée à temps (Desjeux, 2004).

#### II.4.2- Répartition géographique de leishmaniose viscérale

Dans le monde, on décrit la leishmaniose viscérale dans 61 pays sur 4 continents où environ 350 millions de personnes sont exposées au risque (site2). Cette maladie est également appelée Kala-azar, un mot indien signifiant fièvre noire. Son incidence au niveau mondial est de 500 000 cas par an dont 90% sont recensés dans 5 pays seulement (Inde, Népal, Bangladesh, Soudan, Brésil) (Marty *et al.*, 2002). La LV est causée par différents complexes dont *Leishmania donovani* dans le sub-continent indien et en Afrique de l'Est (LV anthroponotique) et *Leishmania infantum* dans le bassin méditerranéen (*L.infantum*) et dans le nouveau Monde (*L. chagasi*) (LV zoonotique) (Guerin *et al.*, 2002).

Dans notre pays, elle s'étend sur toute la partie nord au niveau des étages bioclimatiques humide et sub-humide (Fig.13). Par ailleurs, de nombreux cas ont été signalés dans les régions semi arides et arides connus pour être des foyers de LCZ. En effet, 21 cas de LV ont été signalés par Belazzoug en 1986 à Biskra, foyer de LCZ. D'autres cas sont, également apparus, dans le Hoggar et Tassili N'ajjar (Belkaid, 1997). A côté des anciens foyers (Tizi Ouzou, Boumerdés, Médéa et l'Est de Constantine), des nouveaux sont apparus : Annaba et Collo (Est), Mitidja, la Chiffa, Chlef (Centre) et Tlemcen, Oran (Ouest) (Harrat *et al.*, 1995). Le foyer le plus actif reste celui de la Grande Kabylie qui regroupe à lui seul près de 50% de cas (Harrat *et al.*, 1992) : il comprend la région de Tizi Ouzou, de Bouira et de Boumerdés. Le foyer de la Petite Kabylie englobe une partie de ces wilaya et s'étend jusqu'à Collo à l'Est, et déborde jusqu'à Sétif. Les zones les plus touchées concernent Jijel, Mila, Constantine et Skikda.

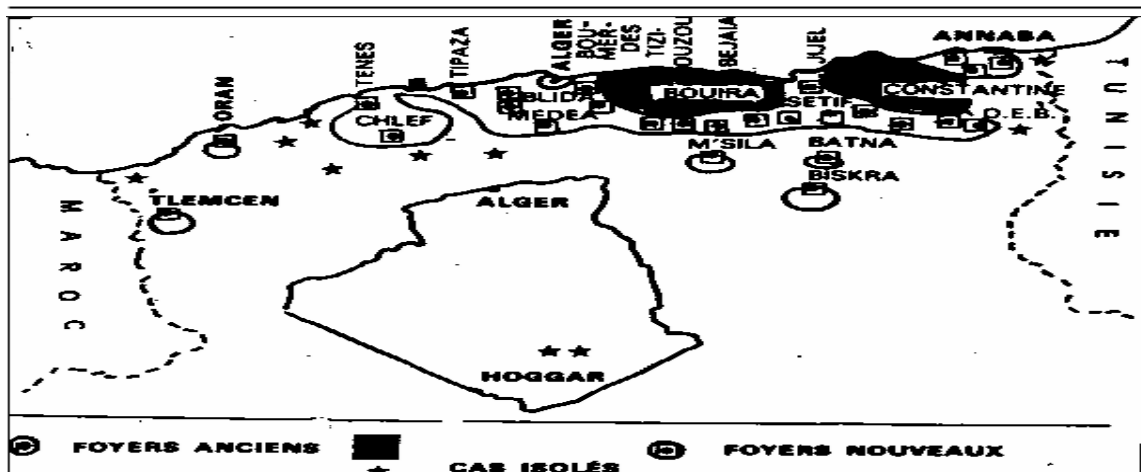


Figure 11 : La leishmaniose viscérale (Harrat *et al.*, 1995)

### II.2.4-Leishmaniose canine

La leishmaniose canine se caractérise par : des lésions dermatologiques, une lymphadénopathie localisée ou généralisée, des lésions oculaires, une épistaxis, une anémie, une insuffisance rénale, de la diarrhée. D'après Tulasne (2009), toute combinaison de symptômes étant possible. Cependant, deux symptômes sont fréquents chez le chien : l'abattement et l'amaigrissement (Louis, 2009). Les lésions et les signes cliniques se développent sur une période variant de quelque mois à plusieurs années suivant l'infection (Djrbouh *et al.*, 2005).



L.C.M

L.C

L.V

Figure 12 : Les différentes formes de leishmaniose (WHO, 2000).

## II.3- Importance des leishmanioses

### II.3.1-Importance médicale (sanitaire)

L'importance sanitaire est due au caractère zoonotique de la maladie, qui bien que rarement exprimée, reste non négligeable (Bussiéras et Chermette, 1992).

La leishmaniose viscérale méditerranéenne n'est plus comme autre fois une maladie de l'enfant mais s'exprime la plus part du temps chez des sujets immunodéprimés (co-infection par le virus de l'immunodéficience acquise VIH (Cruz *et al.*, 2006).

### II.3.2- Importance économique

Concernant la leishmaniose humaine, les coûts relatifs aux consultations, aux examens de laboratoire, aux soins, aux journées d'hospitalisation et au traitement sont tels que dans certains pays le budget qui est consacré dépasse celui des soins de santé publique (Desjeux, 1993). Par exemple, le traitement de première intention de la leishmaniose viscérale coûte cher et doit être administré par injection à l'hôpital.

Les patients atteints dans les pays en voie de développement sont donc directement confrontés à des problèmes financiers et d'accès aux structures de soin. Le traitement de la leishmaniose cutanée en Algérie par l'Antimoniote de Méglumine (Glucantime), coûte 120 US\$, sans compter le préjudice esthétique laissé par les cicatrices indélébiles surtout chez les filles. L'amphotéricine B liposomale a peu d'effets secondaires mais coûte trop cher dans les pays en développement : \$1 500 US pour le traitement d'un cas de Leishmaniose viscérale. Pour toutes ces raisons, les malades ne sont pas traités ou observent mal le traitement initié, ce qui accroît le risque d'émergence de souches résistantes (Janvier *et al.*, 2008).

#### II.4-Répartition géographique

Largement répandues à la surface du globe (Fig.09), les leishmanioses connaissent une aire géographique globalement circumterrestre, mais débordant largement sur les zones tempérées d'Afrique du Nord, du Sud de l'Europe et d'Asie. Présentes sur cinq continents dans les zones tropicales et sub tropicales de 88 pays : 16 sont des pays industrialisés et 72 des pays en développement, dont 13 parmi les pays les moins développés (Desjeux *et al.*, 2001).



Figure 13 : Distribution de la leishmaniose dans le monde (site2).

On estimait à 12 millions le nombre de personnes infectées par les différentes espèces de *Leishmania* en 2000 avec une incidence d'environ 1.0 à 1.5 million de cas par

an pour les LC et de 0.5 million de cas par an de LV dans 88 pays (WHO, 2000 ; Dedet, 2001 ; Croft et Yardley, 2002).

Plus de 90% des cas de LV proviennent du Bangladesh, de l'Inde, du Soudan et du Brésil, tandis que plus de 90% des cas de LC sont issus de l'Afghanistan, de l'Iran, de l'Arabie Saoudite et de la Syrie pour l'ancien monde, du Brésil et du Pérou pour le nouveau monde (Desjeux, 1999; WHO, 2000 ; Murray *et al.*, 2005 ).

Parmi les deux espèces couramment responsables de LV, *L.donovani* est anthroponotique et sévit principalement en Inde et en Afrique de l'Est, alors que *L.infantum* est une espèce zoonotique (réservoir canin) s'étendant de la Chine à l'Amérique du sud. En ce qui concerne les LC, l'Ancien Monde présente des espèces à aire géographique vaste, telles *L. major* et *L. tropica*, et des espèces à distribution restreinte comme *L. killicki* (Tunisie), *L. aethiopica* (Ethiopie), *L. arabica* (Arabie Saoudite). Quant à *L. turanica* et *L. gerbilli*, elles parasitent uniquement des rongeurs en Asie Centrale. *L.major* est une espèce zoonotique des rongeurs terricoles des steppes per-arides, elle s'étend sur de vastes territoires : Afrique Occidentale sub-saharienne, Afrique du Nord, Afrique de l'Est centrale. *L. tropica* est une espèce anthroponotique urbaine dans de nombreux pays du Proche et du Moyen Orient, elle se rencontre également en Afrique du Nord (Maroc et Tunisie) où un réservoir animal est suspecté dans certains foyers (Dedet et Pratlong, 2000).

## II.5- Étiologie

### II.5.1- Le parasite

Les leishmanies sont des protozoaires qui se présentent chez leurs hôtes successifs (mammifères et insectes) sous deux stades morphologiques distincts : les amastigotes et les promastigotes.

Les leishmanies présentent au cours de leur cycle, deux stades évolutifs distincts : le stade promastigote dans le tube digestif du phlébotome et le stade amastigote intracellulaire chez l'hôte vertébré. Ils se multiplient aux deux stades par division binaire simple (Dedet, 2009).

### II.5.2- Le réservoir

Les réservoirs naturels des leishmania sont des mammifères domestiques (ou sauvages) chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononucléés. Les

mammifères réservoirs des *Leishmania* appartiennent à divers ordres : carnivores, rongeurs, marsupiaux, édentés, primates, etc. ; dans ce cas, la leishmaniose est dite zoonotique. Lorsque l'homme est l'unique réservoir du parasite, elle est dite anthroponotique (**Dedet, 2009**).

### II.5.3-Le vecteur

Les phlébotomes sont des diptères, hématophages et nématocères, reconnus comme étant les seuls vecteurs capables d'assurer l'évolution normale des leishmanies. Aucun autre arthropode hématophage ne peut se prévaloir de cette aptitude. Ce sont le seul agent inoculateur de la maladie, puisque la focalisation de ces infections dépend étroitement de la distribution de ces insectes (**Boussaa, 2008**). En plus des leishmanioses, les phlébotomes transmettent également la bartonellose et plusieurs arboviroses (**Boulouis et al., 2008**).

## II.6-Epidémiologie

La Leishmaniose est devenue dans certains pays un problème sanitaire d'urgence : c'est le cas notamment en Ethiopie, en Erythrée et au Soudan où la maladie est endémique depuis quelques années. Le taux de létalité de la maladie est d'ailleurs très élevé en raison de l'absence de moyens diagnostiques et de médicaments. La leishmaniose non traitée à un taux de létalité de 100%, alors que sous traitement, ce taux est de 10%. Les Leishmanioses sont endémiques dans 88 pays et 4 continents : Afrique, Amérique du nord et du sud, Asie et Europe. Au total, 350 millions de personnes sont exposées au risque de la maladie. Chaque année, on compte 500 000 nouveaux cas de leishmaniose viscérale et le nombre de cas des diverses formes de leishmanioses dans le monde entier est estimé à 12 millions, 1/3 seulement des nouveaux cas étant officiellement déclarés. L'OMS estime qu'en réalité il y'a environ 1 million de nouveaux cas par an (**Site03**).

## II.7- Pathogénèse

Les diverses manifestations cliniques de *Leishmania* résultent de l'interaction entre l'espèce infectante et la réponse immunitaire de l'hôte (**Pace, 2014**). En bref, les modèles murins de LV et LC ont montré que les cellules T auxiliaires CD4 jouent un rôle critique dans le contrôle de l'infection par une interaction avec des cellules présentatrices d'antigène exposées aux protozoaires de *Leishmania* qui entraîne la libération d'IFN-gamma (**Alexander, 2012**). L'IFN-gamma stimule les macrophages activés pour produire de l'oxyde nitrique entraînant la destruction intracellulaire des amastigotes de *Leishmania*, dont l'efficacité dépend de la quantité d'oxyde nitrique libérée et de l'amplitude des effets suppresseurs de l'IL-10 produite par les cellules régulatrices (**Wei et al., 1995 ; Verma et al., 2010**).

Le parasitisme entraîne une baisse des capacités de production de ces dérivés oxygénés et nitrogénés, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des leishmanies à la digestion cellulaires (**Briffod, 2011**).

La capacité de l'hôte à construire une réponse immunitaire innée et adaptative efficace, une interaction complexe et incomplètement élucidée, est largement déterminée par des facteurs génétiques aussi bien que par des facteurs acquis. Les polymorphismes dans les gènes impliqués dans de telles interactions immunitaires peuvent jouer un rôle dans le pléomorphisme clinique démontré par la leishmaniose (**Alexander, 2012 ; Leishgen, 2013**).

En outre, les conditions immunosuppressives acquises peuvent moduler l'expression de la leishmaniose. En effet, les patients infectés par le VIH ont une susceptibilité accrue à la LV, même avec des espèces qui causent principalement la LC dont l'expression manque parfois de manifestations classiques et qui à son tour aggrave également l'immunosuppression chronique sous-jacente, et favorise la progression vers le SIDA (**Okwor, 2013**).

Bien que le mécanisme soit encore mal compris, les types de macrophages ciblés par les espèces de *Leishmania* qui causent les formes cutanées et viscérales diffèrent, possiblement en fonction de l'affinité préférentielle du parasite aux récepteurs spécifiques de la surface des macrophages (**Engwerda et al., 2004 ; De Trez et al., 2009**).

Certaines espèces comme *L. major* ne causent que la forme cutanée de la maladie, *L. donovani* entraîne une viscéralisation tandis que *L. infantum* peut provoquer les deux. Cette variabilité est aussi probablement due aux différences génomiques acquises lors de l'évolution de *Leishmania*, rendant certaines espèces plus adaptées pour cibler la peau et d'autres pour envahir les organes viscéraux (**Zhang, 2001**).

## II.8-Symptomatologie

Les leishmanioses regroupent un large éventail de maladies parasitaires qui ont pour caractéristiques symptomatologiques communes : fièvre, abdomen volumineux, faiblesse généralisée, maux de tête et vertiges, perte de poids, transpiration abondante et diarrhée. On distingue :

- **la leishmaniose viscérale** Le parasite coupable est le *Leishmania donovani*, également connue sous le nom de Kala Azar. La leishmaniose viscérale constitue la forme la plus grave de la maladie. Si elle n'est pas traitée, le taux de létalité est de

100%. Elle se caractérise par des poussées de fièvre irrégulières, une perte de poids, une hépatosplénomégalie et une anémie (**Site03**).

- **la leishmaniose cutanée** Elle est causée par *Leishmania tropica*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania major*. C'est une papule prurigineuse rouge sombre, généralement unique, siégeant sur une région découverte, le plus souvent au niveau de la face, qui se vésiculise, s'ulcère, s'infiltré en profondeur et se recouvre de fines squames évoluant très lentement (bouton d'un an) sous forme sèche ou sous forme humide, vers la guérison au prix d'une cicatrice indélébile (**Site03**).
- **la leishmaniose cutanéomuqueuse** Elle est causée par *Leishmania braziliensis*. Elle se distingue de la précédente par une ulcération plus extensive, plus profonde et d'évolution plus torpide, par une propagation cutanée à distance, enfin et surtout par une atteinte des muqueuses de la face souvent extrêmement mutilante. Les lésions peuvent en effet conduire à une destruction étendue et défigurant des muqueuses du nez, de la bouche et de la gorge (**Site03**).

## II.9- Diagnostic

Il est difficile pour les formes viscérales, qui simulent d'autres affections comme le paludisme et d'autres parasitoses généralisées. D'un point de vue clinique (**Site 04**) :

- Le diagnostic différentiel avec certaines formes de leucémies peut être également ardu.
- Le diagnostic sérologique par agglutination directe est la méthode de dépistage la plus efficace.
- Le diagnostic parasitologique, par ponction de rate ou de moelle osseuse, s'impose avant toute thérapeutique. Pour les formes cutanées,
- Le diagnostic clinique doit être confirmé par la mise en évidence des parasites, par raclage des lésions ou biopsies suivies de frottis. Certaines formes de sporotrichose, déterminant des ulcères étendus, miment de près des lésions leishmaniennes. Chez les espèces du complexe *braziliensis*, la mise en évidence des parasites est difficile, et le diagnostic manque de spécificité par suite des réactions croisées avec *Trypanosoma cruzi*, agent de la maladie de Chagas, ou avec *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose.

## II.10- Traitement

Le traitement des leishmanioses est dominé, depuis le début du siècle, par les dérivés antimoniés pentavalents qui demeurent encore de nos jours les médicaments de première intention dans plusieurs pays endémiques, vu leur toxicité et l'émergence de souches résistantes, l'amphotéricine B (Fungizone) est de plus en plus utilisée, particulièrement pour la forme liposomale (Ambisome). Diverses molécules font l'objet d'essais thérapeutiques, des formulations particulières ou des associations nouvelles sont en cours d'expérimentation clinique (**Croft, 2006**).

Le traitement de la LC est indiqué en cas de lésions multiples unique et fait appel aux dérivés pentavalents de l'antimoine. De nombreux moyens physiques ont été proposés tel que la cryothérapie. Les infiltrations péri-lésionnelles d'antimoniées associées à la cryothérapie représentent le mode de traitement local le plus pratiqué. Le traitement général par antimoniés est indiqué dans les formes à lésions multiples (**OMS, 2010**).

Un nouveau médicament à base de paromomycine et de Gentamycine testé en Tunisie semble avoir donné des résultats très prometteurs (**Ben Salah et al., 2013**).

- **Vaccination**

Pour l'instant, le seul mode de vaccination contre la leishmaniose ayant démontré son efficacité consiste en l'inoculation de parasites virulents, technique appelée leishmanisation. Cependant, l'OMS ne recommande pas cette stratégie de manière courante pour des raisons évidentes (problèmes logistiques, difficultés de maintenir la virulence du parasite, risques de lésions induites inacceptables dans certaines circonstances...etc.). Son utilisation est limitée à quelques pays comme l'Ouzbékistan, l'Iran. (**Kedzierski et al., 2006 ; Derancourt et Bolac, 2007**).

L'OMS participe aussi au développement d'une stratégie vaccinale : certains vaccins ont montré leur immunogénicité et leur sécurité, mais une protection durable n'a pas été démontrée pour l'instant (**Kedzierski et al., 2006 ; Derancourt et Bolac, 2007**).

Le seul vaccin contre la leishmaniose commercialisé en Europe est le vaccin contre la leishmaniose canine (CaniLeish), mais qui reste très onéreux pour son utilisation à grande échelle (**Kedzierski et al., 2006 ; Derancourt et Bolac, 2007**).

## **II.11- Prophylaxie**

Elle consiste à protéger la population vivant en zone d'endémie du risque d'attraper la leishmaniose. Plusieurs actions peuvent être menées (**Boudrissa ,2014**).

### **II.11.1- Lutte anti-vectorielle**

Elle consiste à lutter contre les phlébotomes, vecteurs de la maladie, par :

#### **II.11. 1.1-Lutte physique**

L'obturation des fissures des murs des vieilles maisons, élimination des ordures autour des maisons. Elimination des amas de pierres (**Boudrissa ,2014**).

#### **II.11.1.2- La lutte chimique**

Elle consiste à éliminer les phlébotomes par l'utilisation des insecticides à l'intérieur et au pourtour des maisons (**Boudrissa ,2014**).

#### **II.11.2- La lutte contre le réservoir**

Elle consiste en la destruction des terriers de rongeurs réservoirs ou leur empoisonnement, les chiens qui sont le réservoir de la forme viscérale seront systématiquement éliminés s'ils sont malades.

Dans le cas de la LCZ, la lutte physique a l'avantage d'agir simultanément sur le vecteur et le réservoir (**Cherif et al., 2012**). Elle englobe les actions suivantes :

- enlèvement des plantes chénopodiacées, nourriture exclusive du rongeur réservoir principal de la maladie, *P. obesus*, qui construit son terrier sous ces arbustes. Cette action doit toucher uniquement le périmètre proche des habitations pour créer une zone tampon de 300 m autour des hameaux (**Shaden, 2003**).

- éradication des dépotoirs sauvages (déchets organiques et inertes) entreposés dans l'espace péri domiciliaire, car ces derniers sont souvent colonisés par les phlébotomes et les rongeurs, leur coexistence simultanée dans la même niche écologique constituant un véritable microfoyer de la maladie (**Izri, 2006**).

- les chénopodiacées arrachées sont substituées par d'autres espèces de plantes utiles, supportant le climat aride et saharien telles, *Acacia sp.* Et *Olea europaea* (olivier). L'opération

d'arrachage doit être renouvelée annuellement. Les arbres plantés à la place des chénopodiacées formeront un écran vert qui jouera un rempart contre l'ensablement, phénomène fréquent dans les zones steppiques (**Shaden, 2003**).

### **II.11.3- La prophylaxie individuelle**

Les personnes se rendant en zone d'endémie ou les habitants vivants dans ces régions, peuvent se protéger, par l'utilisation de bombes insecticides (pulvérisateur), ou des diffuseurs à l'aide de pastilles imbibées d'un répulsif (**Boudrissa ,2014**).

Ils peuvent également utiliser les moustiquaires pour se protéger des piqûres des phlébotomes (**Boudrissa ,2014**).

### **II.11.4- Lutte intégrée**

Dans la plupart des cas, il n'existe aucune mesure efficace qui permette, à elle seule, de réduire la transmission. Le plus souvent, il faut associer diverses méthodes, traitement des malades, la lutte antivectorielle, et la destruction des hôtes réservoirs, l'aménagement de l'environnement et la protection individuelle (**Boudrissa ,2014**).

*CHAPITRE III:*

*L'AGENT  
PATHOGENE*

### III.1- Introduction

L'agent causal de la leishmaniose est un parasite unicellulaire appelé *Leishmania*. Le parasite *Leishmania* existe en deux formes : une petite, ronde, forme immobile (amastigote) vivant dans les cellules d'un hôte vertébré, et une forme allongée (promastigote) qui se déplace grâce à un flagelle et vit dans l'insecte qui transmet la maladie.

### III.2-Taxonomie

Depuis la description de la première espèce de *leishmania* par LAVERAN et MESNNIL en 1903 ; le nombre d'entités taxonomiques du genre *leishmania* n'a cessé d'augmenter pour atteindre une trentaine de taxons distincts (Dedet ; 2009).

Les leishmanies sont des protozoaires appartenant au genre *Leishmania* Ross, 1903.

la place de ce genre dans la classification de Levine *et al.*, (1980) est la suivante :

**Règne** : Protista Haeckel, 1866

**Sous-Règne** : Protozoa Goldfuss, 1817 emend. Siebold, 1848.

**Embranchement** : Sarcomastigophora Honigberg et Balamuth, 1963

**Sous- Embranchement** : Mastigophora Diesing, 1866

**Classe** : Zoomastigophorea Calkins, 1909

**Ordre** : Kinetoplastida Honigberg, 1963 emend. Vickerman, 1976

**Sous-Ordre** : Trypanosomatina Kent, 1880

**Famille** : Trypanosomatidae Doflein, 1901 emend. Grobden, 1905

**Genre**: *Leishmania* Ross, 1903

L'identification des leishmanies a long temps constitué un problème car leur morphologie et leur pouvoir pathogène ne permettaient pas de les classer. Initialement basée sur des critères éco épidémiologiques puis immunologiques, la classification des leishmanies utilise aujourd'hui les caractères biochimiques (isoenzymes) (Rioux *et al.*, 1990).

Malgré la percée des techniques moléculaires, l'électrophorèse des iso enzymes représente encore la technique d'identification de référence permettant l'élaboration des classifications phonétiques et phylogénétiques (**Pratlong et Lanotte, 1999**).

Une nouvelle classification est élaborée par Adlet *al.*, (2005) en se basant sur l'étude de l'ultra structure de Levine et al., (1980) ainsi que des études moléculaires phylogénétiques :

**Ordre :** Euglenozoa Cavalier-Smith, 1981, emend. Simpson, 1997;

**Sous-ordre :** Kinetoplastea Honigberg, 1963;

**Famille :** Metakinetoplastina Vickerman in Moreira Lopez-Garcia, and Vickerman, 2004;

**Genre:** Leishmania

Le genre Leishmania est subdivisé en deux sous-genres, Leishmania et Viannia, selon que le parasite se développe dans la partie centrale ou postérieure de l'intestin du vecteur, respectivement. Le genre Leishmania est composé de plusieurs espèces qui, bien qu'elles soient toutes de morphologie similaire, sont à l'origine de manifestations cliniques allant d'affectations cutanées qui se résorbent d'elles-mêmes à des infections viscérales fatales en passant par des exacerbations inflammatoires causant de graves défigurations.

On regroupe habituellement les espèces de Leishmania en complexes selon la similarité biochimique de leurs iso enzymes (Tab.3).

Tableau 03 : Espèces de *Leishmania* (d'après Roberts et Janovy, 2000 in Forget, 2004).

Sous-genre	Complexe	Espèce	Localité
<i>Leishmania</i> (Ross, 1903)	<i>L. donovani</i>	<i>L. donovani</i> (Laveran et Mesnil, 1903)	Inde, Chine, Bangladesh
		<i>L. archibaldi</i> (Castellani et Chalmers, 1919)	Soudan, Éthiopie
	<i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i> (Nicolle, 1908)	Centre nord de l'Asie, nord-ouest de la Chine,
		<i>L. chagasi</i> (Cunha et Chagas, 1937)	Moyen-Orient, sud de l'Europe, nord-ouest de l'Afrique
	<i>L. tropica</i>	<i>L. tropica</i> (Wright, 1903)	Amérique du Sud et Centrale
		<i>L. killicki</i> (Rioux, Lanotte et Pratlong, 1986)	Milieux urbains du Moyen-Orient et de l'Inde
	<i>L. major</i>	<i>L. major</i>	Tunisie
	<i>L. gerbilli</i>	<i>L. gerbilli</i> (Wang, Qu et Guan, 1973)	Afrique, Moyen-Orient, Asie soviétique
	<i>L. arabica</i>	<i>L. arabica</i> (Peters, Elbihari et Evans, 1986)	Chine, Mongolie
	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. aethiopica</i> (Bray, Ashford et Bray, 1973)	Arabie Saoudite
	<i>L. mexicana</i>	<i>L. mexicana</i> (Biagi, 1953)	Éthiopie, Kenya
		<i>L. amazonensis</i> (Lainson et Shaw, 1972)	Mexique, Belize, Guatemala, centre sud des États-Unis
		<i>L. venezuelensis</i> (Bonfante-Garrido, 1980)	Bassin Amazonien, Brésil
		<i>L. enrietti</i>	<i>L. enrietti</i> (Muniz et Medina, 1948)
<i>L. hertigi</i>		<i>L. hertigi</i> (Herrer, 1971)	Brésil
<i>Viannia</i> (Lainson et Shaw, 1987)	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i> (Viannia, 1911)	Panama, Costa Rica
		<i>L. peruviana</i> (Velez, 1913)	Brésil
	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. guyanensis</i> (Floch, 1954)	Ouest des Andes
	<i>L. panamensis</i> (Lainson et Shaw, 1972)	<i>L. panamensis</i> (Lainson et Shaw, 1972)	Guyane Française, Guyane, Surinam

### III.3-Morphologie

Le parasite eucaryote unicellulaire *Leishmania* est pourvu d'un organite spécifique aux *Kinetoplastidae*, le kinétoplaste, situé en position antérieure. Il contient deux types de molécules d'ADN, les maxi-cercles et les mini-cercles. La composition cellulaire des leishmanies inclut des organites plus classiques tels que le noyau, le flagelle et sa poche flagellaire ou encore l'appareil de Golgi. Il présente au cours de son cycle évolutif deux stades successifs distincts : le stade amastigote et le stade promastigote (Schwenkenbecher *et al.*, 2006).

#### III.3.1-Le stade amastigote

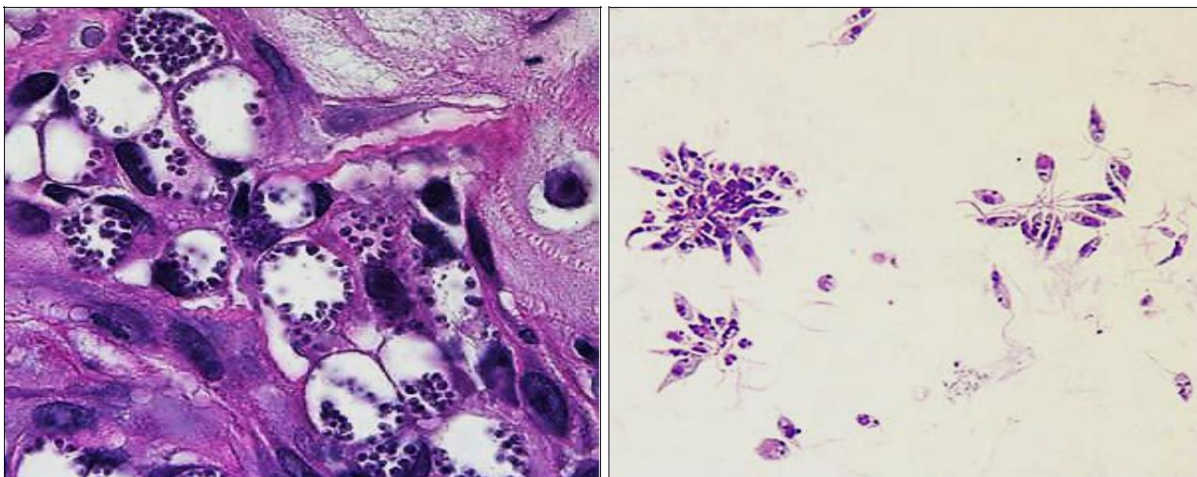
Représente un petit corpuscule ovalaire ou arrondi de 2 à 6 µm de diamètre, présentant un noyau arrondi, un kinétoplaste, et une ébauche de flagelle ne faisant pas saillie à l'extérieur.

C'est le stade du parasite chez les mammifères, où les formes amastigotes multipliées sont localisées à l'intérieur d'une vacuole parasitophore dans les cellules du système phagocyte mononucléé (macrophages, monocytes, histiocytes), libérées ensuite par lyse de ces dernières (Fig.14A) (Chabasse *et al.*, 2007).

### III.3.2-Le stade promastigote

Se présente sous la forme d'un organisme allongé fusiforme et très mobile, d'environ 10 à 25 µm de longueur. Le noyau est approximativement central, le kinétoplaste situé en position antérieure. Le flagelle libre est inséré sur le kinétoplaste par le blépharoblaste.

C'est la forme que présente le parasite dans le tube digestif du phlébotome et en culture (Fig.14B) (Estevez, 2009). Les promastigotes sont recouverts d'un glycocalyx alors que les amastigotes en sont presque complètement dépourvus. La molécule de surface la plus abondante est le lipophosphoglycan (LPG), sa structure varie d'une espèce de *Leishmania* à l'autre. La deuxième molécule importante chez le promastigote est la glycoprotéine gp63. Il existe également d'autres protéines de surface du parasite telles : le phospholipide de glycosylinositol (GIPL), le complexe gp46/PSA-2, qui semblent tous, jouer un rôle dans la protection, la résistance du parasite à son hôte de même que dans sa pathogénicité et sa nutrition (Pimenta *et al.*, 1991).



**Figure14 : Aspects morphologiques du parasite *Leishmaniaspp.* Sous microscopie optique.**

**A gauche : Formes amastigotes à partir d'une biopsie provenant d'une lésion cutanée, coloré à l'hématoxyline et à l'éosine;**

**A droite : Formes promastigotes dans la culture. (Site 05)**

### III.4- Organisation cellulaire

Les leishmanies sont des eucaryotes unicellulaires pourvus d'un organe spécifique aux kinétoplastidés, le kinétoplaste, situé en position antérieure. Il contient deux types de molécules d'ADN, les maxi-cercles et les mini-cercles. La composition cellulaire des leishmanies inclue des organites plus classiques tels que le noyau, le flagelle et sa poche flagellaire ou encore l'appareil de golgi (fig.15). La membrane plasmique est composée principalement de glycolipides de haut poids moléculaire (GIPLs) et de protéines membranaires (Hide, 2004).

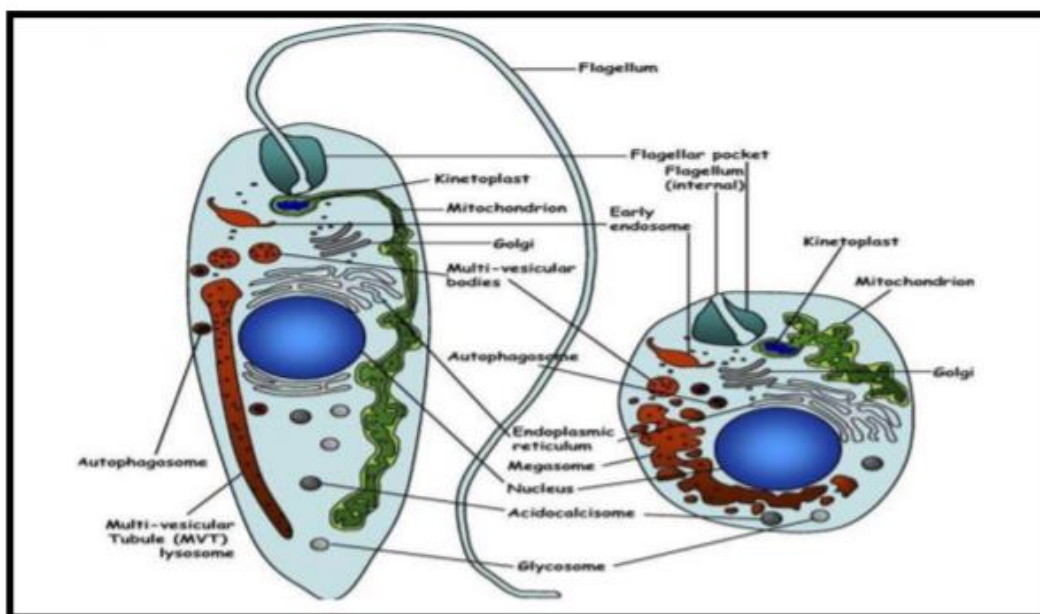


Figure 15 : Organisation cellulaire de Leishmania (Herwaldt, 1999)

### III.5-Biologie

#### III.5.1- Localisation

Les leishmanies vivent au sein des macrophages, en particulier dans la lymphe dermique, les nœuds lymphatiques, la rate, le foie et la moelle osseuse. Elles sont rencontrées dans les monocytes sanguins. Elles survivent à la phagocytose et à l'agression oxydative du macrophage. Se multiplient à l'intérieur des macrophages. Cette multiplication peut engendrer la lyse du macrophage: les parasites sont alors libérés puis

phagocytés par d'autres macrophages. Ceci conduit à la diffusion des leishmanies dans l'organisme (**Bussiéras et al. 1992 ; Slappendelet et al. 1998**).

### III.5.2- Cycle de transmission

Les espèces de leishmanie diffèrent selon la virulence, les symptômes cliniques qu'elles causent, l'espèce vectrice ainsi que la répartition géographique. Cependant, toutes ont un cycle de vie similaire, constitué de deux phases :

#### *a. Phase extracellulaire ( développement chez l'insecte)*

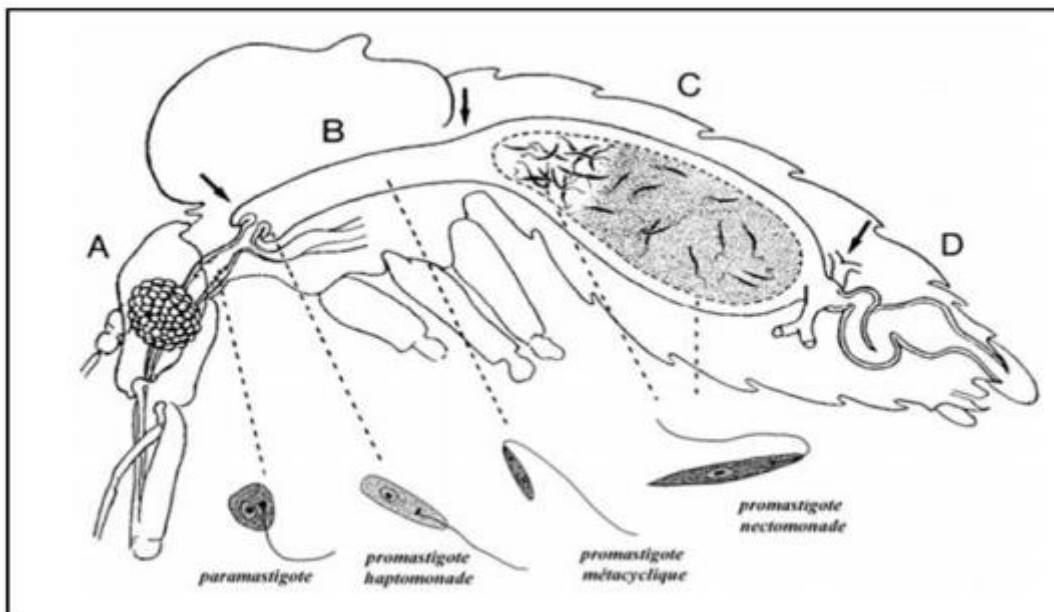
Au cours du repas sanguin sur un mammifère infecté, le phlébotome femelle ingère des macrophages contenant des amastigotes qui se différencieront en pro-mastigotes au bout de 24 heures. Ceux-ci se divisent activement sous une forme dite pro-cyclique non infectieuse (24-48 heures après l'infection) puis, ils deviennent très fuselés et sont alors connus sous le nom de nectomonades. Vers le 3<sup>ème</sup> jour après l'infection, les necto-monades vont se fixer aux microvillosités de l'intestin médian abdominal avant de migrer vers l'intestin médian thoracique (4-5 jours) (**Estevez, 2009**). A ce stade, deux voies de différenciation semblent empruntées. Certains nectomonades deviennent haptomonades ovalaires lesquels donnent origine aux paramastigotes dont le rôle exact n'est pas encore connu. D'autres nectomonades se transforment en promastigotes métacycliques, très infectieux, de forme allongée, flagellée et très mobiles, qui ne sont plus capables de se diviser. Migrant vers l'œsophage, le pharynx et le proboscis. Ils vont être injectés par l'insecte lors de son prochain repas sanguin. La différenciation des formes non infectieuses (pro-cyclique) du stade promastigote de leishmanie en formes hautement infectieuses (métacycliques) dure entre cinq et sept jours (**AcebeyCastellon, 2007**) (Fig.16).

Le parasite, pour survivre dans le tube digestif du phlébotome, est capable de surmonter certains obstacles : D'après Killick-Kendrick, (1985), l'association vecteurs-parasites semble spécifique. La susceptibilité ou la résistance d'une espèce de phlébotome donnée au développement d'un parasite en particulier semble dépendre de la capacité de celui-ci à surmonter certains obstacles tels les enzymes digestives de l'intestin médian, la membrane péri-trophique entourant le repas sanguin ainsi que l'excrétion du contenu de l'intestin médian suite à la digestion (**Sacks et Kamhawi, 2001 ; Jebbouri, 2013**).

Pour résister aux enzymes digestives de l'intestin médian, on a démontré l'importance de protéines contenant des phospho-glycanes sécrétées par le parasite (PPG et une

phosphatase acide). Ces protéines formeraient une matrice qui diminuerait la quantité des enzymes digestives et leur charge négative protégerait le parasite de leur effet hydrolysant. Le LPG à la surface du parasite jouerait également ce rôle. Et pour s'échapper à la membrane péri-trophique composée de chitine entourant le repas sanguin, la leishmanie semblerait utiliser une chitinase. Et enfin, la leishmanie doit pouvoir s'attacher aux cellules épithéliales de l'intestin pour éviter d'être emportée avec le reste du repas sanguin. Cet attachement serait médié par une interaction entre le LPG et les cellules épithéliales de l'intestin (Quitterie *et al.*, 2005).

La salive du vecteur contribue directement aux interactions entre la leishmanie et la réponse immunitaire de l'hôte. L'action de la piqûre des phlébotomes est liée à la vaste gamme de substances pharmacologiques présentes dans leur salive, qui perturbent l'hémostase et la réponse immunitaire de l'hôte (Tulasne, 2009). Plusieurs études ont démontré que des homogénats de glandes salivaires avaient un pouvoir immunomodulateur, lorsque injectés de façon concomitante avec *Leishmania*, et permettaient l'augmentation de la taille de la lésion et/ou de la charge parasitaire (Quitterie *et al.*, 2005 ; Samake, 2006). En effet, ces molécules aux propriétés anti-coagulantes, anti-plaquettaires, vasodilatatrices, anti-inflammatoires et immunosuppressives augmentent la probabilité de survie du pathogène (Tulasne, 2009).



**Figure 16 : Processus de différenciation au niveau du tube digestif chez le vecteur (D'après Schlein ,1993). Tête et pharynx (A), intestin médian thoracique (B), intestin**

médian abdominal(C), Intestin postérieur (D).Le sang (zone grise en C) est entouré par la membrane péritrophique.

*b. Phase intra-cellulaire(développement chez l'hôte mammifère)*

Lorsqu'un phlébotome femelle infecté prend un repas sanguin chez un hôte mammifère, elle salive au site de piqûre et régurgite par la même occasion le parasite sous sa forme promastigote (**Samake, 2006**). Dans un premier temps, un signal émis par les promastigote smétacycliques permet aux macrophages dermiques de phagocyter les parasites.

Le compartiment abritant ces derniers va subir des modifications jusqu'à aboutir à la formation d'organites connus comme vacuoles parasitophores (VP) ou phagolysosome. A ce stade, les promastigotes vont se différencier en amastigotes adaptés à la vie intracellulaire. L'achèvement de ce processus requiert entre 3 à 7 jours (**AcebeyCastellon, 2007**). D'après (**Garlapatiet al., 1999**), le changement de température (de 25°C à 37°C) et du pH (d'un pH physiologique à un pH aux environs de 5.0), induisent la différenciation en amastigotes. Les parasites, après différenciation, se divisent par fission binaire. Le cycle est complété lorsque l'insecte prend un repas sanguin au site d'infection et aspire des phagocytes contenant la leishmanie (Fig.17).

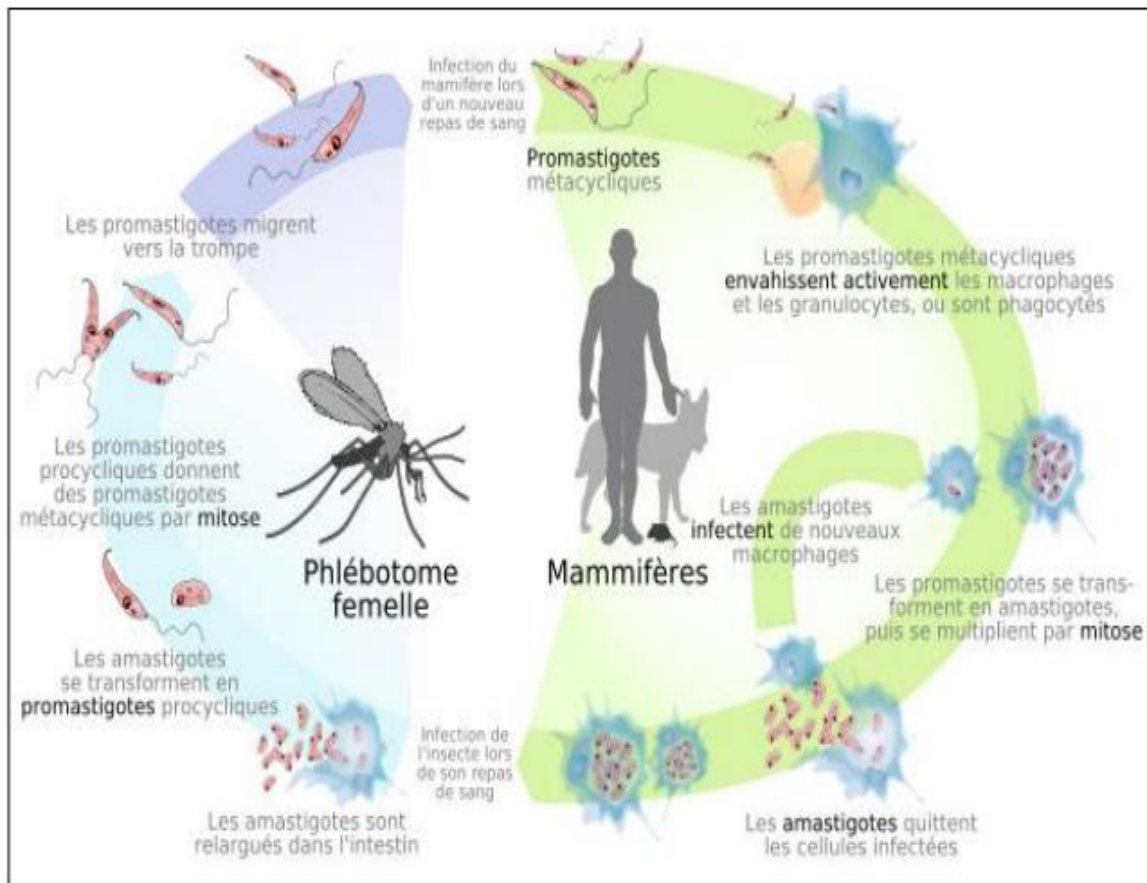


Figure 17 : Schéma représentant le cycle d'infection des leishmanioses (Site6)

### III.6-Le Réservoir de Leishmania

Les mammifères hôtes accidentels ou réservoirs de parasites sont nombreux et diversifiés (WHO, 2004). Selon l'anthropisation du réservoir, on distingue des cycles primaires (animal sauvage) et secondaire (animal domestique). Lorsque l'Homme joue le rôle de réservoir de parasites, on parle de cycle tertiaire.

**a. Réservoirs anthropiques** L'homme malade joue le rôle de réservoir du parasite dans le cas de Kala-Azar indien et dans certains foyers de leishmaniose anthroponotique viscérale à *L. donovani* et également un réservoir pour *L. tropica* pour la forme cutanée (Wery, 1995).

**b. Réservoirs zoonotiques** Les hôtes réservoirs des leishmanioses zoonotiques sont des animaux sauvages et des animaux domestiques tels que :

- **Le chien** : Un fort pourcentage de chiens sont atteints de la leishmaniose et présentent donc une source de contamination possible pour les habitants et en particulier les enfants.

- Les canidés : tels que les chacals, renards, lycalopax.
- Les rongeurs : ceux qui sont naturellement infestés appartiennent à des familles différentes : Gerbillidés (Meriones, Gerbillus, Rhombomys). - Cricetidés (Arvicanthis). - Gliridés (Loirs et lérots).
- Autres mammifères tels que Tapirs, Hérissons (**Wery, 1995**).

Les leishmanies circulent en Algérie entre l'homme et le chien, véhiculées par *Phlebotomus* pour les formes viscérale et cutanée à *L. infantum*, et entre l'homme et un rongeur sauvage pour la forme cutanée à *L. major* (fig.18).

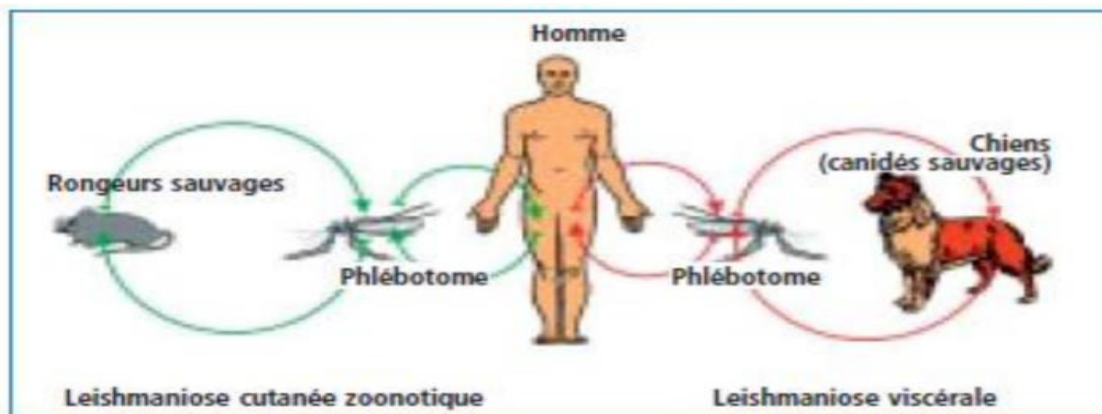


Figure 18 : Les réservoirs des leishmanioses en Algérie (Bachi, 2006).

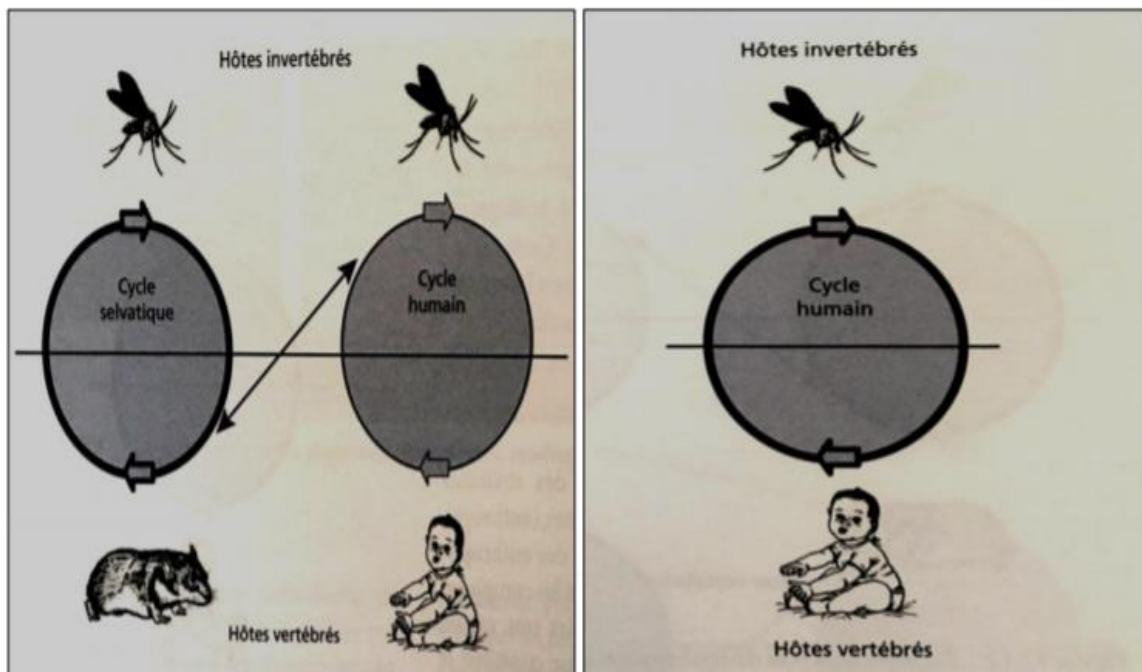


Figure 19 : Cycles de transmission de leishmaniose. A gauche : exemple de cycle de leishmaniose selvatique et humaine (ex. foyers à *L. major*) ; A droite : cycle de

leishmaniose anthroponotique stricte (ex. foyers classiques à *L. tropica*). (Depaquitet Léger, 2017).

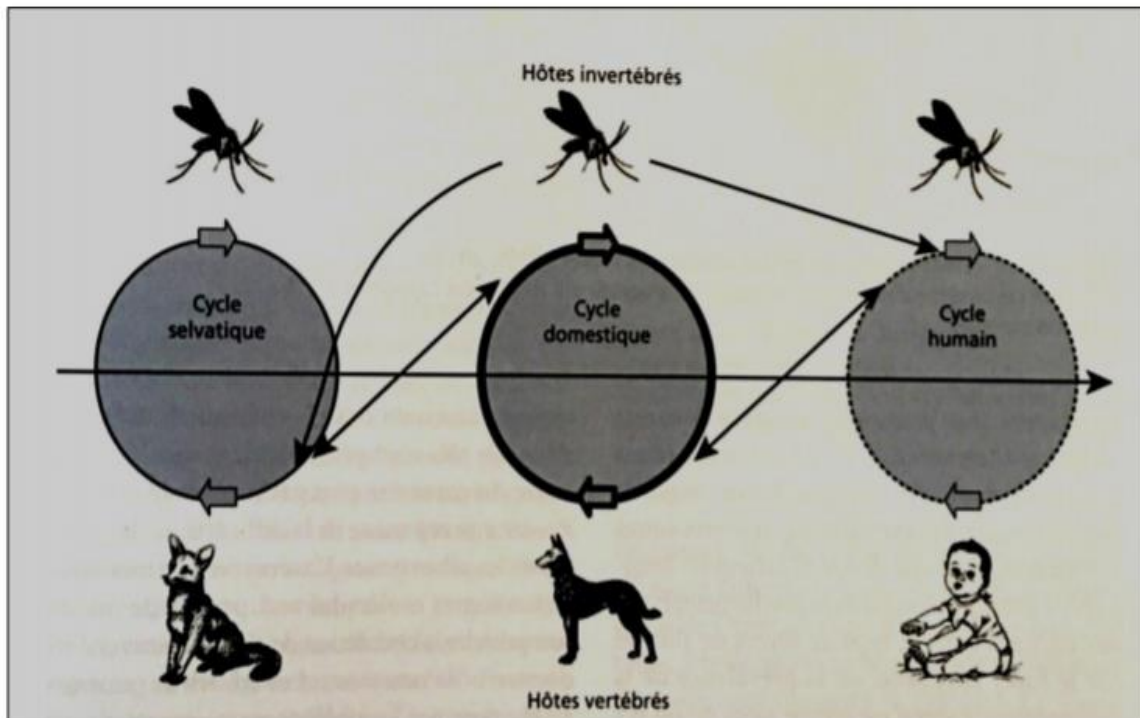


Figure 20 : Cycle de transmission de leishmaniose domestique, humaine et selvatique (ex. foyers à *L. infantum*). (Depaquitet Léger, 2017).

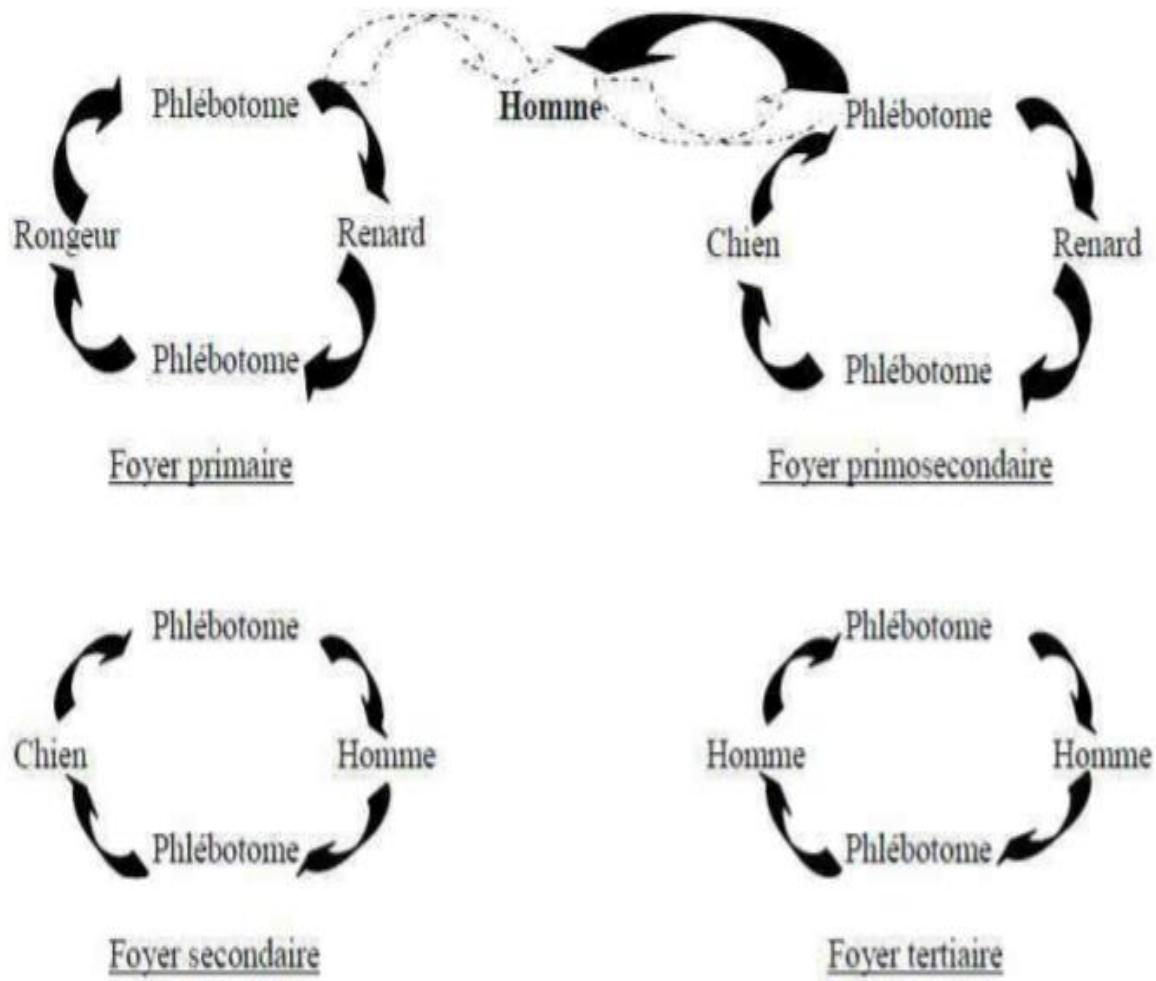


Figure 21: Phénomène d'humanisation de la leishmaniose (Mazelet L. 2004)

*CHAPITRE IV :*

*SYNTHESE  
BIBLIOGRAPHIQUE  
SUR LA  
METHODOLOGIE*

### IV .1-Techniques De Piégeage

Les pièges sont placés selon un itinéraire transect aussi varié que possible sur les plans géographique, altitudinal, géologique et environnemental. Il existe plusieurs techniques pour la capture des phlébotomes. Parmi les techniques les plus pratiquées en Algérie selon Bounamous (2010), on distingue :

- L'une permet de récupérer de spécimens morts utilisables pour l'inventaire faunistique
- l'autre facilite la capture des phlébotomes vivants pouvant faire l'objet d'éventuelles études ultérieures de type moléculaire (analyse d'ADN).

### IV.-Captures par pièges adhésifs

Connue depuis les importants travaux des épidémiologistes Russes Vlazov (1932) et Petrischeva (1935) in Croset et *al.*, (1977), la technique des pièges adhésifs est sans doute la mieux adaptée à l'inventaire qualitatif et quantitatif des phlébotomes en région méditerranéenne et tout particulièrement aux études chorologiques (**Abonnenc., 1972, Madulo-Leblond., 1983**).

Des feuilles de papier blanc de format A4 (figure 22) 29 x 21 cm sont enduites d'huile de ricin à l'aide d'un pinceau et ensuite stockées par petits paquets dans des bacs en plastique jusqu'au jour de l'emploi. Si l'huile de ricin est choisie c'est parce qu'elle ne possède aucun pouvoir répulsif sur les phlébotomes. Par ailleurs, elle est soluble dans l'alcool, ce qui facilite la récupération des phlébotomes. Sur le terrain, les pièges sont placés dans différents biotopes (barbacanes, fissures des murs, terriers, végétations), soit roulés en cornets et introduits dans les interstices des murs en pierres sèches ou des murs en argile, soit placés verticalement dans les barbacanes, les anfractuosités larges et les éboulis. Lorsque les endroits piégés se trouvent à proximité des agglomérations, il convient d'avertir la population afin de récupérer le maximum de pièges. La durée de piégeage dépend de l'objectif de l'étude et des conditions climatiques (vent, pluies). Généralement, une nuit est suffisante pour estimer la densité en nombre de spécimens par nuit et par unité de surface. Le dépouillement des papiers doit être effectué le plus rapidement possible dans les jours qui suivent pour éviter la détérioration des phlébotomes (développement fongique). Ils sont récupérés à l'aide de pinceaux imbibés d'alcool et conservés dans l'alcool à 95°. Les phlébotomes sont ainsi stockés dans des tubes contenant de l'alcool à 95° et portant mention du numéro de la station (**Bounamous, 2010**).

#### IV.- Capture nocturne aux pièges lumineux

Cette méthode est adaptée à la capture des espèces photophiles. A l'inverse d'autres insectes, les phlébotomes sont rarement attirés par la lumière vive et semblent même la fuir à partir d'une certaine intensité. En revanche, certaines espèces sont attirées par les lumières de faible intensité, ce qui est en accord avec leur activité crépusculaire et nocturne, ainsi que par les lumières UV. (Figure 23) : **(Bounamous, 2010)**.

Un moteur assurant le fonctionnement d'un petit ventilateur destiné à entretenir une aspiration continue de faible intensité. Au dessus du ventilateur se trouve une petite ampoule de 0,3 ampère. L'ensemble moteur ventilateur lampe se trouve l'intérieur d'un cylindre transparent en matière plastique dont la partie supérieure est couverte d'un grillage métallique évitant la pénétration des insectes de grande taille et dont la partie inférieure est creusée d'une gorge destinée à l'ajustement de la cage de recueil.

Une cage recouverte d'un tissu à mailles très serrées dont la partie supérieure vient s'adapter à l'aide d'un élastique à la partie inférieure du cylindre.

➤ Un couvercle métallique très aplati qui couvre le tout et protège l'appareil de la pluie et des projections.

Les pièges sont installés avant le coucher du soleil et restent fonctionnels toute la nuit jusqu'au lendemain matin, la cage est détachée et soigneusement fermée alors que le moteur fonctionne toujours. En prenant soin d'éviter la fuite des insectes piégés, la partie supérieure est refermée et mise au réfrigérateur pendant une vingtaine de minutes afin d'immobiliser les phlébotomes. Immédiatement après la sortie du réfrigérateur, la cage est ouverte et les phlébotomes sont prélevés à l'aide d'un petit captateur ou d'un pinceau trempé dans l'alcool.

Quand les phlébotomes doivent être maintenus vivants, notamment au cours d'un long trajet, il est recommandé de mettre la cage dans un sac en plastique avec un tampon de coton modérément imbibé d'eau qui sert à maintenir une humidité relative élevée dans le sac, empêchant ainsi la dessiccation des insectes **(Bounamous, 2010)**.



**Figure 22: Pièges adhésifs installés dans différents biotopes  
(Bounameus, 2010).**



**Figure 23: Pièges CDC installés pour capture en milieu rural et en milieu urbain**

**(Bounamous, 2010).**

#### **IV.-Capture nocturne manuelle sur parois verticales**

Le matériel utilisé comprend :

- un capteur en verre épais de 15 cm de diamètre ;
- une lampe électrique de poche équipée d'une pile de 4,5 volts et d'une ampoule de 0,3 ampère.
- Les endroits conseillés sont des vieux murs lisses de couleur blanchâtre permettant de mieux visualiser les phlébotomes quand ils s'y posent.

Le piégeage peut commencer au crépuscule et se poursuivre pendant les heures chaudes de la nuit, ce qui correspond, en climat méditerranéen, au maximum d'activité des phlébotomes (**Rioux et al.1969**).

Le piégeur éclaire le mur avec sa lampe de poche. Une fois le phlébotome repéré, il pose le capteur contre le mur de façon à encercler le phlébotome. Une aspiration brève, permet de faire rentrer l'insecte dans le tube qui sera immédiatement bouché par un tampon en coton. En général, les phlébotomes arrivent par bouffées, attirés par la lumière et aussi par le piégeur qui tient lieu d'appât Leur sortie est favorisée par l'absence de courant d'air et par la chaleur humide sachant qu'à une température inférieure à 19°C, les phlébotomes ne sortent pas. Ce genre de piégeage a l'inconvénient d'être sélectif (prédominance des espèces

anthropophiles) et les récoltes sont peu diversifiées, voire parfois même mono spécifiques (Rioux *et al.*1969).

#### **IV.-Au laboratoire**

Les phlébotomes sont:

- soit récupérés au capteur manuel et tué à la fumée de cigarette (Bounamous, 2010)
- soit mis au congélateur pendant une demi-heure et ramassés à l'aide d'une petite pince. (Bounamous, 2010)

#### **IV.-CONSERVATION DES PHLEBOTOMES**

- Selon le mode de récolte et l'utilisation prévue, les phlébotomes sont conservés (Bounamous, 2010) :
- soit dans l'alcool à 90° pour les spécimens récoltés morts sur les pièges adhésifs;
- soit dans l'alcool absolu ou à 95° pour les spécimens qui sont récoltés vivants.

#### **IV.-Traitement des échantillons**

Un traitement préalable des spécimens est obligatoire ; il dépend du milieu de montage choisi.

Les réactifs utilisés sont Abonnenc (1972) :

- Mélange à égale proportion d'alcool éther
- Solution aqueuse de potasse à 10%
- Liquide de Marc- André d'après Abonnenc (1972) :
  - 30 ml d'Acide acétique cristallisable,
  - 40 ml d'Hydrate de Chloral
  - 30 ml d'Eau distillée
- Gomme au chloral utilisé :
  - Eau distillé 50 ml
  - Hydrate de chloral 50g
  - Glycérine 20 ml
  - Gomme arabique 30g
- Solution aqueuse de fuchsine acide à 1 par mille
  - Ethanol à 70° et 95°

- Créosote de hêtre
- Baume du Canada
- Xylène

#### **IV.-Identifications des spécimens**

Chaque échantillon est identifié d'après les critères habituels, en se basant sur la clé de détermination des phlébotomes d'Algérie (Parrot, 1934 ; Deletet *et al.*, 1984).

L'identification a été faite en se basant sur les différents critères morphologiques décrits par Abonnec (1972) et Niang *et al.*, (2000), tels que les formes du pharynx, les spermathèques ainsi que l'armature des pièces génitales mâles.

#### **IV.- Clé d'identification des phlébotomes d'Algérie (Détermination du genre *Phlebotomus*)**

- soies des tergites abdominaux toutes dressées
  - armature cibariale absente
  - spermathèques complètement ou incomplètement segmentées
- genitalia : style muni de 4 à 5 épines. (Bouamou, 2010).

#### **IV.- DETERMINATION DES ESPECES DU GENRE *PHLEBOTOMUS* MALES**

##### **Clé des Mâles**

1- Soies des tergites abdominaux II et VI uniformément dressées .Cibarium interne. Style porteur de 4 ou 5 épines insérées à des niveaux différents et dépourvu de soie caduque :

Genre *Phlebotomus*.....1

1- Style à 4 épines .....2

Sous genre *Paraphlebotomus*.....5

Style à 5 épines .....3

3- Style long à 5 épines courtes et spatulées, dont trois sont terminales : Paramère trilobé, lobe latéral armé de deux épines terminales :

Sous genre *Phlebotomus*.....4

Style trapu à 5 épines, dont 2 terminales, lobe latéral inerme :

Sous genre *Larrousius*..... 7

**4-**Épine médiane du style plus rapprochée de l'épine basale que des épines terminales ; touffe de 12 soies longues et bien différenciées à l'apex du coxite ; tubercule basal du coxite portant plus de 6 soies :

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

Épine médiane du style à mi-distance entre l'épine basale et le groupe des épines terminales, ou plus près de ce dernier ; touffe de 6 ou 7 soies longues à l'apex du coxite ; petit tubercule basal du coxite portant 6 soies :

***Phlebotomus (Phlebotomus) bergeroti (Parrot, 1934)***

**5-**Valve pénienne en lame aigüe, transparente, non recourbée à l'apex :

***Phlebotomus (Paraphlebotomus) chabaudi (Croset, Abonnenc et Rioux, 1970)***

Valve pénienne recourbée en « bec de rapace » à l'apex.....6

**6-**Une seule épine terminale sur le style ; lobe latéral plus court ou égal au coxite ; à la base du coxite, présence d'un lobe court, trapu et nettement dilaté à l'extrémité :

***Phlebotomus (Paraphlebotomus) alexandri (Sinton, 1928)***

Deux épines terminales sur le style ; lobe latéral plus long que le coxite : à la base du coxite, lobe de taille moyenne, peu élargi à l'apex, à soies courtes :

***Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti (Parrot, 1917)***

**7-** Valve pénienne bifide à l'apex :

***Phlebotomus (Larrousius) perniciosus (Newstead 1911)***

Valve pénienne simple à l'apex.....8

**8-** Valve pénienne pointue à l'apex.....9

Valve pénienne arrondie à l'apex.....10

**9-**Valve pénienne régulièrement effilée, se terminant par une pointue longue, légèrement asymétrique :

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

Valve pénienne tronquée en biseau, se terminant par une pointe très courte, nettement asymétrique:

*Phlebotomus (Larroussius) langeroni* (Nitzulescu 1930)

10- Bord dorsal de la valve pénienne porteur de 4 à 6 dents ; valve arqué et spatulée à l'apex :

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

Valve pénienne renflée en battant de cloche.....11

11- Coxite pourvu d'un placard de 30 à 45 soies :

*Phlebotomus (Larroussius) ariasi*. (Tonnoir, 1921)

Coxite pourvu d'un placard de 60 à 80 soies :

*Phlebotomus (Larroussius) chadlii* (Rioux, Juminer et Gibily, 1966)

12- Valve pénienne épaisse, digitiforme, arrondie à l'apex :

### Clé des Femelles

1- Soies des tergites abdominaux II et VI uniformément dressées. Cibarium inerme (ou armé  
Seulement de petits denticules épars difficilement visibles.

Genre *Phlebotomus*.....2

2- Spermathèque à réservoir annelé, à tête sessile .....3

Spermathèque à réservoir annelé et munie d'un col long et étroit :

Sous genre *Larroussius*.....7

1- Anneau de la spermathèque tous de la même taille. Pharynx postérieur muni de  
denticulations                    irrégulières :

Sous genre *Phlebotomus*.....4

Anneau terminal de la spermathèque plus grand que les autres. Pharynx postérieur armé de  
fortes écailles :

Sous genre *Paraphlebotomus*.....5

2- Spermathèque de 5 à 8 anneaux :

*Phlebotomus (Phlebotomus) bergeroti*

Spermathèque de 8 à 12 anneaux :

***Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi***

**5** - Troisièmes segments de l'antenne court (III inférieur ou égale au IV + V) :100 à 160 micron) :

***Phlebotomus (Paraphlebotomus) alexandri***

Troisième segment de l'antenne long (III supérieur à IV +V réunis) : plus de 200

microns .....6

**6** - Spermathèque muni d'une collerette terminale. Pharynx présentant une plage écailleuse étendue ( $\frac{1}{3}$  postérieur de l'organe) formée d'écaille de taille moyenne, très nombreuse et régulière :

***Phlebotomus (Paraphlebotomus) chabaudi***

Spermathèque dépourvue d'une collerette terminale. Dernier segment de la spermathèque globuleux tête étroite et subovulaire. Pharynx postérieur présentant une plage écailleuse occupant le  $\frac{1}{4}$  postérieur de l'organe et formé d'un nombre réduit d'écailles de grandes tailles et très acérées:

***Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti***

**7** - Conduit de la spermathèque lisse et dilaté dans sa partie proximale :

***Phlebotomus (Larrousius) ariasi***

Conduit de la spermathèque de calibre uniforme et strié transversalement sur toute sa longueur.....8

**8** - Spermathèque de 12 à 18 anneaux :

***Phlebotomus (Larrousius) perfiliewi***

Spermathèque de 7 à 12 anneaux :

***Phlebotomus (Larrousius) perniciosus, ou***

***Phlebotomus (Larrousius) longicuspis, ou***

***Phlebotomus (Larrousius) longeroni***

## IV.- Les critères d'identification des phlébotomes

### A. Les critères d'identification chez les mâles et les femelles

Pour le sexage des phlébotomes on se base essentiellement pour le male sur les génitalia (la forme des valves pénienne, le coxite ainsi que les épines), alors que pour les femelles on se base sur les spermathèques. **(In Abonnenc, 1972)**

### B. Les critères d'identification des genres

#### b .1. genre *Phlebotomus*

Les soies des tergites abdominaux toutes dressées, l'armature cibariale est absente ou rudimentaire, la spermathèque complètement ou incomplètement segmentées et le style des génitalia comporte 4 à 5 épines **(Rondani, 1843 In Abonnec, 1972)**.


#### b.2. genre *Sergentomyia*

Les soies abdominales sont couchées dans la plupart des espèces, quelques-unes sont dressées dans un sous-genre, l'armature cibariale est bien développée, les spermathèques sont tubulaire, capsuliformes ou segmentées, les génitalia des males ont un style avec 4 longues épines et 1 petite soie sur le côté interne **(Franca et Parrot, 1921 In Abonnenc, 1972)**.

### C. Les critères d'identification des sous genres et des espèces

Les critères morphologiques sur lesquels on se base dans l'identification sont :

- Pour les males : le nombre et la disposition de soies du coxite et la structure des valves pénienne.
- Pour la femelle : la forme et la base des spermathèques, l'armature buccale, la formule antennaire, l'armature pharyngienne, et la dilatation des conduits de spermathèques **(In Abonnenc, 1972)**.

A decorative red border that resembles a scroll, with rounded corners and a small grey circle at the top right corner, suggesting a scroll edge.

*Conclusion  
générale*

### Conclusion générale

Les phlébotomes sont des diptères qui posent un problème de santé humaine. Leur rôle vecteur a été démontré dans les leishmanioses qui sont des affections parasitaires dont la focalisation dépend de la distribution de ces insectes (Killick-Kendrick et Ward, 1981).

Les leishmanioses sont un groupe de maladies parasitaires d'expression clinique variée dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. Ce sont des maladies émergentes et étroitement liées à l'état de l'environnement.

Ces parasites affectent de nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme, auxquelles ils sont transmis par la piqûre infectante d'un diptère, vecteur hématophage appartenant au genre *Phlebotomus* dans l'ancien monde et *Lutzomyia* dans le nouveau monde. (Ashford, 2000).

La transmission du parasite se fait exclusivement par piqûre de phlébotomes femelles. Par ailleurs les cas de contamination humaine à partir d'aiguilles souillées utilisées par les toxicomanes ont été rapportés. Le phlébotome ingère des phagocytes infestés par les leishmanies lors d'un repas sanguin. Ces cellules sont dégradées dans le tube digestif de l'insecte et les formes amastigotes se transforment en 12 à 18 heures en l'intérieur de l'intestin du vecteur varie en fonction de l'espèce (Cruz, 2002).

Le changement climatique joue vraisemblablement un rôle (Rogers et Randolph, 2006) notamment sur la distribution spatiale des vecteurs, la dynamique temporelle de la maladie ou l'intensité de la transmission; le changement climatique, n'est sans doute pas le facteur principal de la réémergence des maladies; les facteurs principaux seraient plutôt liés aux changements socio-démographiques et aux autres modifications environnementales (Rodhain, 2003),

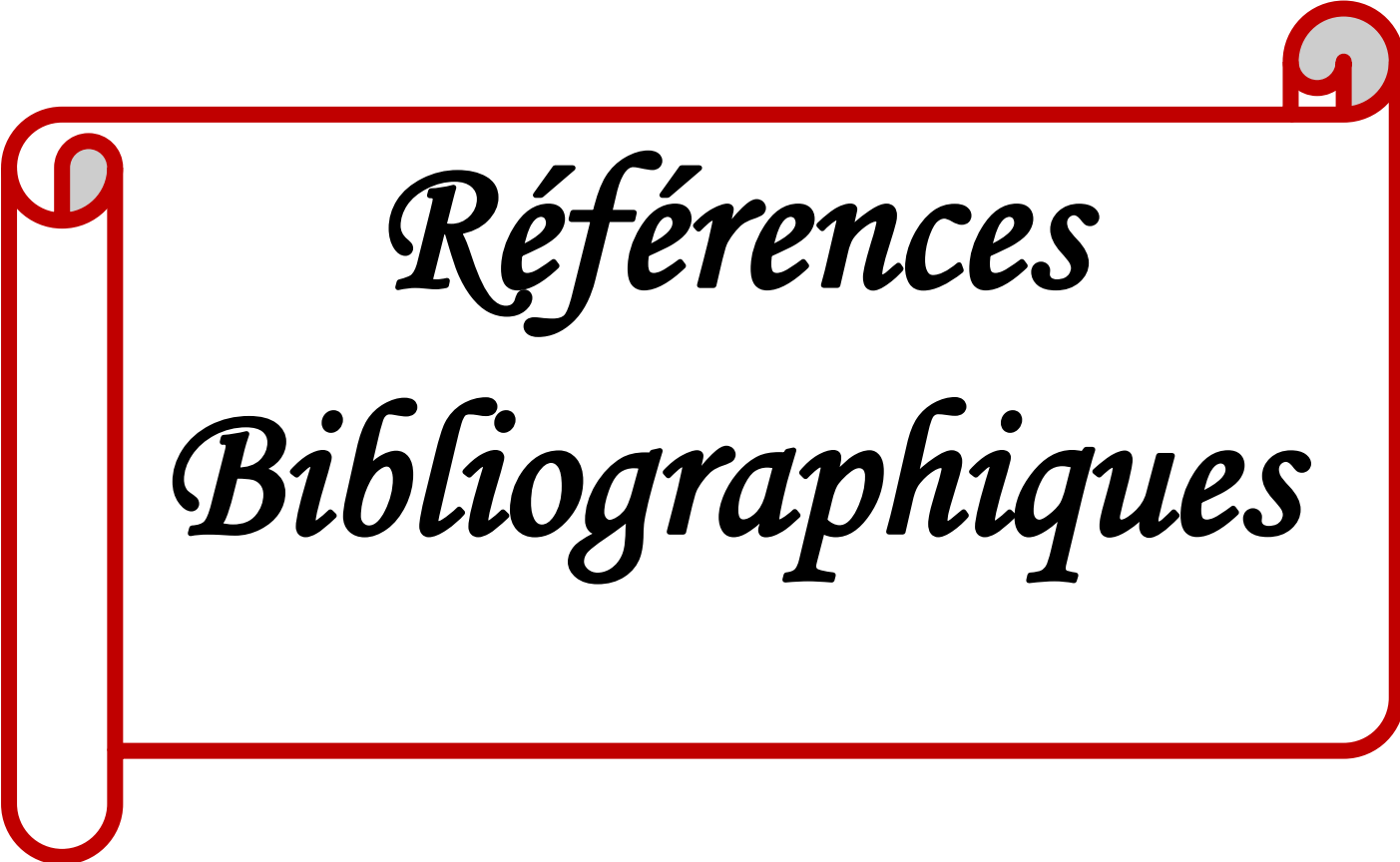
La distribution géographique des différentes espèces de *Leishmania* semble de plus très proche de celle des insectes vecteurs. Environ 30 espèces de phlébotomes jouent le rôle de vecteur et appartiennent soit au genre *Phlebotomus* (Ancien Monde) soit au genre *Lutzomyia* (Nouveau Monde). Ces insectes se distribuent en fonction de l'altitude et des facteurs climatiques généraux et, en particulier, la température et la pluviosité (Le Pont et al., 1992; Menne, 2006).

En Algérie, plusieurs travaux (Rioux *et al.*, 1972 ; Dedet *et al.*, 1977a, 1984, Bellazouget *al.*, 1986d ; Izriet *al.*, 1994 ; Harrat *et al.*, 1996) ont été souligné le rôle joué par le bioclimat sur la répartition des phlébotomes et le risque leishmanien.

Une étude approfondie a été réalisée par Bounamouss A. (2010) sur l'inventaire faunistique révèle la présence de deux espèces vectrices des deux leishmanies responsables des foyers de l'est Algérien de leishmanioses : *Phlebotomus papatasi* / *L. major*, *P. longicuspis* / *L. infantum*.

De plus, les résultats ont été obtenus par Bounamouss A. (2010) sur l'étude de la répartition de la faune phlébotomienne de l'est algérien en fonction des sites montre une condensation qualitative et quantitative des phlébotomes dans les prés domestique que domestiques.

La réussite d'un programme de lutte contre les leishmanioses nécessite une connaissance préalable et approfondie de ces vecteurs. Un plan d'action anti-vectoriel efficace se base sur une connaissance préalable des vecteurs dans leur milieu naturel pour préciser les biotopes et les périodes d'intervention ainsi que les conditions qui favorisent leur pullulation.

A decorative red border that resembles a scroll, with rounded corners and a slight shadow effect, framing the text.

*Références  
Bibliographiques*

### Références bibliographiques

**Abonnenc E. (1972)** : Les phlébotomes de la région Ethiopienne (Diptera, Psychodidae). Ed. Office de la Recherche Scientifique et Technique d'Outre-Mer (O.R.S.T.O.M.), Paris, 285 p.

**Abonnenc E., Léger N. (1976)** : Sur une classification rationnelle des Diptères Phlebotomidae. Cahiers de l'O.R.S.T.O.M., Série Entomologie Médicale et Parasitologie, 14 : 69-78.

**Acebey Castellon I.L. (2007)** : Caractérisation de terpènes anti-leishmaniens isolés par bioguidage d'une plante bolivienne *Hedyosmum angustifolium* (Ruiz & Pavon) Solms. Thèse de Doctorat en Chimie-Biologie-Santé. Université de Toulouse, 5070p : 26-35.

**Adl S.M., Simpson A.G.B., Farmer M.A., Andersen R.A., Andersen O.R., Barta J.R., Bowser S.S., Brugerolle G., Fensome R.A., Frederiq S., James T.Y., Karpov S., Kugrens P., Krug J., Lane C.E., Lewis L.A., Lodge J., Lynn D.H., Mann D.G., Mccourt R.M., Mendoza L., Moestrup O., Mozley-Standridge S., Nerad T.A., Shearer C.A., Smirnov A.V., Spiegel F. & Taylor M.F.J.R. 2005-** The New Higher Level Classification of Eukaryotes with Emphasis on the Taxonomy of Protists. *J. Eukaryot. Microbiol.* 52, 399-451.

**Adler S & Theodor O.** Transmission of disease agents by phlebotomine sandflies. *Ann. Rev. Ent.* 1957; (2): 203.

**Alexander J, Brombacher F.** T-helper 1/T-helper 2 cells and resistance/susceptibility to *Leishmania* infection: is this paradigm still relevant? *Front Immunol*, 2012; 3:80.

**Aoun K., Chouih E., Amri F., Ben Alaya N., Raies A., Mary C., Bouratbine A. (2009)** : Contribution of Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction to Follow Up of Visceral Leishmaniasis Patients Treated with Meglumine Antimoniate. *The Am. J. Trop. Med. Hyg.* 81:1004-1006.

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

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

**Belazzoug S. (1982).** Une épidémie de leishmaniose cutanée dans la région de M'sila (Algérie). *Bull Soc Pathol Exot* 75 : 497-504.

**Belazzoug S. (1986).** Découverte d'un Merinosshawī (rongeur, Gerbillide) naturellement infesté par *Leishmania* dans le nouveau foyer de leishmaniose cutanée de Ksar Chellala (Algérie). *Bull Soc PatholExot*, 79 : 630-633.

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

**Belazzoug S., Addadi K., Mokrani T., Hafirassou N., Hamriouri B., Belkaid M. (1985) :** La leishmaniose viscérale en Algérie. Etude des cas hospitalisés entre 1975 et 1984. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* 65, 1985b, 329-335.

**Belkaid M. & Harrat Z. (1997).** La leishmaniose en Algérie. Mise au point. *RevMédPhar*; 43-46.

**Benikhlef R., Harrat Z., Toudjine M., Djerbouh A., Bendali-Braham S., Belkaid M. (2004):** Présence de *Leishmania infantum* MON-24 chez le Chien. *Médecine Tropicale*, 64(4): 381-383

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

**Berchi S., 1993.** Les phlébotomes (Insecta, Diptera, Psychodidae), vecteurs de leishmanioses dans l'Est algérien. *Bull. Soc. Zool. Fr*, 118, 3, 341-349.

**Berthet-Beaufils A. (2010) :** Manifestations dermatologiques associées aux Diptères chez le Chien et le Chat. Thèse de Doctorat. Ecole Nationale de Vétérinaire d'Alfort, France. 180 p.

**Bouchery N.,** Soins des leishmanioses dans le sud du Honduras Une alternative : *Clematis dioica*. Université de Lille 2, 2007, 137.

**Boulkenafet F. (2006) :** Contribution à l'étude de la biodiversité des Phlébotomes (Diptera : Psychodidae) et appréciation de la faune Culicidienne (Diptera : Culicidae) dans la région de Skikda. Mémoire de Magister. Université de Constantine, Algérie. 191p.

**Boulouis H.J., Marignac G., Haddad N., Maillard R., Chomel B. (2008) :** Les animaux réservoirs et victimes des Bartonella. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, Tome 161. 211-219.

**Bounamous A. (2010) :** Biosystématique et caractérisation par la biologie moléculaire des phlébotomes de l'Est algérien. Thèse de Doctorat. Université de Constantine. 304 p.

**Boussaa S. (2008):** Epidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc Effet de l'urbanisation sur la répartition spatio-temporelle des phlébotomes et caractérisation

moléculaire de leurs populations. Thèse de Doctorat. Université Louis Pasteur, Strasbourg I, France. 181p.

**Briffod C.** Revue actuelle en matière de leishmaniose canine. *Thèse doctorat en vétérinaire*,

**Brumpt E. (1949)** -*Précis de Parasitologie*. Ed. Masson, Paris, 2183 p

**Bussièras J., Chermette R. (1992)** Parasitologie vétérinaire. Fascicule 2. Protozoologie. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Service de Parasitologie, p 186.

**ClemA. (2010):** A current perspective on leishmaniasis. *Journal of Global Infectious Diseases* /May-Aug 2010/Vol-2/Issue-2. 124-126.

**Croft S.L. & Yardley V. (2002).** Chemotherapy of Leishmaniasis. *Current Pharmaceutical Design.*; 8 (4):319-341

**Cruz I., Nieto J., Moreno J., Cañavate C., Desjeux P. & Alvar J. (2006).** *Leishmania/HIV* co-infections in the second decade. *Indian Journal of Medical Research*, 123 (3), 357.

Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment. *Am Pharm Physician*, 2004; 69

**Dedet J.P. (1999)** : Les leishmanioses. Collection « Médecine Tropicale ». Ed. Ellipses:1455- 60.

**Dedet J.P. & Pratlong F. (2000).** Taxonomie des Leishmania et distribution géographique des leishmanioses. *Ann Dermatol Venerol*, 127 : 421-424.

**Dedet J.P. (2001).** Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 8 :506-510.

**Dedet J.P. (2009)** : Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Maladies infectieuses*, 8-506-A-10.

**Dedet J.P., Addadi K. et Belazzoug S. (1984)** - Les Phlébotomes (Diptera:Psychodidae) d'Algérie. *Cah. ORSTOM. Sér. Ent. Méd. Parasitol*, vol. XXII (2) : 99-127.

**Depaquit J & Léger N.** Les phlébotomes (Diptera : Psychodidae : Phlebotominae). In : Duvallet G, Fontenille D & Robert V (Ed.), 2017, Entomologie Médicale et Vétérinaire : 295-320.

**Depaquit J., Ferté H., Léger N., Lefranc F., Alves-Pires C., Hanafi H., Maroli M., Morillas-Marquez F., Rioux J.A., Svobodova M., Volf P. (2002)** : ITS2

sequence heterogeneity in *Phlebotomus sergenti* and *Phlebotomus similis* (Diptera, Psychodidae): Possible consequences in their ability to transmit *Leishmania tropica*. *Int. J. Parasitol.* 32, 1123-1131.

**Depaquit J., Léger N., Robert V. (2008)** : Les phlébotomes de Madagascar (Diptera:Psychodidae).VI-Un sous-genre nouveau (*Vattieromyia*) avec trois espèces nouvelles. **Desjeux P. (1999)**. Aspects de santé publique et lutte. In :Dedet J.P. Ed. Les leishmanioses. Paris : AUPELF-UREFF – Ellipses ; 219-238

elles: *Sergentomyia* (V.) *sclerosiphon*, *S.* (V.) *namo* et *S.* (V.) *anka*. *Parasite*, 15 : 15-26

**Desjeux P., Piot B., O'Neill K. & Meert J.P (2001)**. Co-infection à *Leishmania*/VIH dans le sud de l'Europe. *Méd Trop*, 61: 187-193.

**Desjeux P., Alvar J. (2003)**:*Leishmania* /HIV co-infection: Epidemiology in Europe. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 97 (Suppl.1), S3-S15.

**Desjeux P. (2004)**:Leishmaniasis: current situation and new perspectives.

**Djerbouh A.,Toudjine M., Djoudi M., Benikhlef R., Harrat Z. (2005)** : La leishmaniose canine en Algérie : essai de traitement par l'allopurinol. *Ann. Méd. Vét.*, 2005, 149, 132-134.

**Djezzar-Mihoubi I. (2006)** : Etude des leishmanioses diagnostiquées au Centre Hospitalo-Universitaire Ben Baddis de Constantine. Thèse de Doctorat d'Etat es-Microbiologie. Université Mentouri Constantine. 119p.19-38

Doctorat Vétérinaire. École Nationale Vétérinaire d'Alfort. 128p.

**Dolmatova A.V.,Demina N.A. (1971)** : Les phlébotomes (phlébotorninad) et les maladies qu'ils transmettent. Initiations-Documentation-Techniques N° 18. O. R. S. T. O. M. Paris. 1971. 168p.

**Eddaikra N, Aït-Oudhia K, Oury B, Harrat Z and Sereno D.**

Effet de l'urbanisation sur la répartition spatio-temporelle des phlébotomes et caractérisation moléculaire de leurs populations. Thèse de Doctorat. Université Louis Pasteur, Strasbourg I, France. 181p.

**Engwerda CR, Ato M, Kaye PM.** Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis. *Trends Parasitol*, 2004; 20(11):524-30.

**Estevez Y. (2009)** : Activité leishmanicide de plantes issues de la pharmacopée traditionnelle Péruvienne et de molécules de synthèse ; étude relation structure activité. Thèse de Doctorat. Université de Toulouse III.

**Forget G. 2004.** Étude des mécanismes de régulation négative utilisés par *Leishmania* pour contrer la réponse immunitaire innée. Doctorat en microbiologie-immunologie. Faculté de Médecine, Université Laval. <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede.html>

**Garlapati S., Dahan E., Shapira M. (1999)**: Effect of acidic pH on heat shock gene expression in *Leishmania*. *Mol. Biochem. Parasitol.* : 100: 95-101.

**Guerin P., Oliaro P., Sundar S., Boelear M., Croft S., Desjeux P., Wasunna M. & Bryceson A. (2002).** Visceral leishmaniasis: Current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *The Lancet Infectious Diseases*, 2(8): 494-501.

**Harrat Z., Addadi K. & Tabet-Derraz O. (1992)** . La leishmaniose viscérale en Algérie : recensement des cas. Djerbouh A., Toudjine M., Djoudi M., Benikhlef R. & Harrat Z. (2005). La leishmaniose canine en Algérie : essai de traitement par l'allopurinol. *Ann MédVét* , 149 : 132-134. s de lei Boulouis H.J., Marignac G., Haddad N., Maillard R., Chomel B. (2008) : Les animaux réservoirs et victimes des Bartonella. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, Tome 161. 211-219.

**Harrat Z., Hamrioui B., Belkaïd M. & Tabet-Derraz O. (1995)** . Point actuel sur l'épidémiologie des leishmanioses en Algérie *Bull Soc PatholExot* ; 88 :180-184

**Harrat Z., Pratlong F., Belazzoug S., Dereure J., Deniau M., Rioux J.A., Belkaid M., Dedet J.P. (1996)**: *Leishmania infantum* and *Leishmania major* in Algeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 90(6): 625-629.

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

**Harrat Z., Belkaid M. (2002)**: Co-infection Leishmaniose viscérale -Sida en Algérie. *Algérie Santé-7*. 37-38.

**Harrat Z., Boudrissa A., Benhabyles N. & Harrat-Hammadi D.** Panorama des leishmanioses en Algérie. IXème Journée Nationale de Parasitologie, Alger le 18 Mai 2005.

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

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

**Hide M. (2004) :** Variabilité pathogénique du complexe *Leishmania (Leishmaniadonovani)*, agent de la leishmaniose viscérale. Etude comparative des caractères biologiques, génétiques et d'expression génique. Thèse de Doctorat. Université de Montpellier II. 268p.

*Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 27: 305-318.

**Izri M. A., Belazzoug S., 1993.** *Phlebotomus (Larroussius) perfiliewi* naturally infected with dermatotropic *Leishmaniainfantum* at Tenes, Algeria. *Tran. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87, 399.

**Izri M.A., Belazzoug S. (1993):** *Phlebotomus (Larroussius) perfiliewi* naturally infected with dermatotropic *Leishmaniainfantum* at Ténès, Algeria. *Tran. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87, 399.

**Janvier F., Morillon M. & Olliaro P. (2008).** Leishmaniose viscérale: efficacité clinique et résistance aux différentes molécules. *Méd. Tropi.*, 68, 89-101.

**Jebbouri Y. (2013) :** Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif de la leishmaniose cutanée (à propos de 52 cas). Expérience du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès. Thèse de Doctorat. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Fès, Maroc. 175p.

**Jebbouri Y. (2013) :** Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif de la leishmaniose cutanée (à propos de 52 cas). Expérience du service de dermatologie de l'hôpital militaire.

**Killick-Kendrick R. (1985):** Some epidemiological consequences of the evolutionary fit between *Leishmania* and their *Phlebotominae* vectors. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 78, 747-755.

**Léger N. et Depaquit J. (2002) -** Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses. *Revue Française des laboratoires* , 338 : 41-48.

**LeishGEN Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium, Fakiola M, Strange A, Cordell HJ, Miller EN, Pirinen M, Su Z, et al.** Common variants in the HLA-DRB1-HLA-

DQA1 HLA class II region are associated with susceptibility to visceral leishmaniasis. *NatGenet*, 2013; 45(2):208-13. *Université de Toulouse, France*, 2011.

**Levine N.D., Corliss J.O., Cox F.F.G., Deroux G., Grain J., Honigberg B.M., Leedale G.F., Loeblich A.R., Lom J., Lynn D., Merinfeld E.G., Page F.C., Poljansky G., Sprague V., Vavra J. & Wallace F. G. 1980-** A newly revised classification of the Protozoa. *J. Protozool.* 27. 37-58.

**Louis C. (2009)** : La leishmaniose canine : ce que doit savoir le pharmacien d'officine.

**Marc F., Saihi M., Teyssandier M. (2007)** : Maladies transmissibles et insectes piqueurs sur le territoire métropolitain. Atelier Santé Environnement. E.N.S.P. -IGS 2006-2007.

**Marty P. & Rosenthal E. (2002)**. Treatment of visceral leishmaniasis : a review of current treatment practices. *Expert Opin. Pharmacother.* 3(8): 1101-1108.

**Mazelet L. 2004-** La Leishmaniose canine dans le bassin méditerranéen français. *Mémoire de Maîtrise de Biologie des Populations et des Ecosystème. Université Pierre et Marie Curie, PARIS VI.* 31p.

**Meksi S. G. (2012)**. Les leishmanioses. Cours de collège de maladies infectieuses, microbiologie-parasitologie (Power Point en ligne).

**Moulay Ismail-Meknès.** Thèse de Doctorat. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Fès, Maroc. 175p.

**Moulinier C. (2002)** -*Parasitologie et mycologie médicale ; Eléments demorphologie et debiologie.* Ed. Médicales Internationales, Paris, 796 p.

**Murray H.W., Berman J.D., Davies C.R., Saravia N.G. (2005)**. Advances in leishmaniasis. *Lancet*, 366: 1561-1577.

**Neveu-Lemaire M., 1938.** Sous-famille: Phlebotominae. *Traité d'entomologie médicale et vétérinaire.* Edition Vigot- Frrères, Editeurs, Paris. 1050-1075.

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

**Niang A-A., Geoffroy B., Angel G., Trouillet J., Killik-Kendrick R., Hervy J-P., Brunhes J. (2000)** –*Les phlébotomes de l'Afrique de l'Ouest*. Logiciel d'identification et d'enseignement, IRD éd.

**O.M.S. (1990)** : Lutte contre les leishmanioses. Série de rapports techniques, 793 :176p.

**O.M.S. (2010)** : La lutte contre les leishmanioses. Rapport de la réunion du comité O.M.S. d'experts de la lutte contre les leishmanioses, Genève, 22 - 26 Mars 2010. O.M.S. Série de rapports techniques ; 949. 228p.

**Okwor I, Uzonna JE. The immunology of leishmania/HIV coinfection. *Immunol Res*, 2013; 56(1):163-71.**

**O.M.S. (2011).** La lutte contre les leishmanioses. Rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses, 22-26 mars 2010, Genève (Suisse). série de rapports techniques n°949 Genève : éditions de l'O.M.S, 228 pages.

**Pace D. Leishmaniasis. *Journal of Infection*, 2014 ; 69: 10-18. Paris : 249p.**

**Parrot L., Picheyre R. (1941a)** : Notes sur les phlébotomes, XXXVIII- Phlébotomes du Hogar. Arch. Inst. Past. Alger XIX, 4, 441-442.

**Perfiliev P.P. (1966):** Fauna of USSR, Diptera, Phlebotomidae (sand flies) Moscow and Israel program for scientific translations, 1968. Ed. Jerusalem, pp. 1-363.

**Quitterie N., Odette L., Nadau C. (2005)** : Etude préliminaire de l'utilisation de la protéine LACK dans le Test d'intra-dermo-réaction de la leishmaniose Canine. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Université Paul-Sabatier, Toulouse. 116p : 12-51.

Retrospective and ongoing researches on *Leishmania* antimony resistance in Algeria. *Microbial pathogens and strategies for combating them : science, technology and education*, 2013 ; 678-689.

**Roberts L.S. & Janovy J.J. 2000-** Gerald D. Schmidt & Larry S. Roberts' Foundations of Parasitology. McGraw-Hill Higher Education, Boston.

**Sacks D., Kamhaoui S. (2001):** Molecular aspects of parasite vector and vector-host interactions in leishmaniasis. *Annu. Rev. Microbiol.*, 55: 453-483.

**Safi S., Tazi Z., Adnaoui M., Mohattane A., Aouni M., Maaoui A., Bennani A., Berbich A. (1996)** : La Leishmaniose viscérale de l'adulte. Étude de 7 Observations. *Médecine du Maghreb* n°59 : 18-22.

- Sakthianandeswaren A., Foote S.J., Handman E. (2009):** The role of host genetics in Leishmaniasis. *Trends in Parasitology*, Vol. 25, n° 8.
- Samake S. (2006) :** Epidémiologie de la leishmaniose cutanée à Kemena et Sougoula (Cercle de Baroueli). Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Mali. 120p.
- Schlein Y. (1993):**Leishmania and sandflies: interactions in the life cycle and transmission. *Parasitol. Today*. 1993; 9: 255-258.
- Sergent Et. &Gueidon E. (1923).** Chronique du Bouton d'Orient en Algérie, Le « clou de Mila ». *ArchInst Pasteur Alger*, 1 : 1-3
- Stewart P. (1974).** Un nouveau climagramme pour l'Algérie et son application au barrage vert. *Bull SocHist Nat Af Nord*, 65: 239-252.
- Tulasne L. (2009) :** Actualités dans la lutte contre la leishmaniose canine. Thèse de Doctorat Vétérinaire. École Nationale Vétérinaire d'Alfort. 128p.
- Verma S, Kumar R, Katara GK, Singh LC, Negi NS, and Ramesh V, et al.** Quantification of parasite load in clinical samples of leishmaniasis patients: IL-10 level correlates with parasite load in visceral leishmaniasis. *PLoS One*, 2010; 5(4): e10107.
- Wei XQ, Charles IG, Smith A, Ure J, Feng GJ, Huang FP, et al.** Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Nature*, 1995; 375(6530):408-11.
- Wery, M. (1995).**Protozoologie médicale. De Boeck.
- WHO, 2004.** The World Health Report. Geneva: World Health Organization
- World Health Organization (2000) .**Leishmaniose et les co-infections Leishmania / HIV. Aide mémoire N°116.
- Zhang WW, Matlashewski G.** Characterization of the A2-A2rel gene cluster in *Leishmaniadonovani*: involvement of A2 in visceralization during infection.*Mol Microbiol*, 2001;39(4): 935-48.

**Sites internet :**

**Site 01:** [www.vet-nantes.fr](http://www.vet-nantes.fr)

**Site 02:** [www.who.int/fr](http://www.who.int/fr)

**Site 03:** <https://www.caducee.net/dossierspecialises/infection/leishmaniose.asp>

**Site 04 :** [https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins\\_textes/divers17-05/39823.pdf](https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/divers17-05/39823.pdf)

**Site 05 :** [www.cdc.gov/dpdx](http://www.cdc.gov/dpdx)

**Site 06 :** [www.actualite-pharmacie.com](http://www.actualite-pharmacie.com)