



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MENTOURI DE CONSTANTINE 3



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE

T H E S E
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES MEDICALES

**LEISHMANIOSE CUTANEE CHEZ LE MILITAIRE :
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET TYPAGE ISOENZYMATIQUE**

Soutenu et présentée publiquement le **19 4 MAI 2015** Par:

DOCTEUR SOFIANE BENSEGHIER
Maître-assistant en Parasitologie-Mycologie

Directeur De Thèse: Mr le **Professeur R.AIT HAMOUDA**
Faculté de Médecine de Batna

MEMBRES DE JURY:

- | | |
|--|-----------|
| -Mr le Professeur B.Hamrioui
Faculté de médecine d'Alger | President |
| -Mr le Professeur A.H Fendri
Faculté de médecine de Constantine | Membre |
| -Mr le Professeur A.Touabti
Faculté de médecine de Sétif | Membre |
| -Mr le Professeur A.Oubira
Faculté de médecine de Constantine | Membre |

CONSTANTINE 2015

TABLES DE MATIERES

ABREVIATIONS

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION	1
PROBLEMATIQUE	03
Chapitre I. GENERALITES	05
1. Définition	05
2. historique	05
2.1. Leishmaniose cutanée dans l'ancien monde	05
2.1.1. Dans le monde	05
2.1.2. En Algérie	07
2.2. Leishmaniose cutanée du nouveau monde	07
Chapitre II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE	09
1. Agent de la leishmaniose cutanée	09
1.1. Classification	09
1.2. Morphologie et structure des leishmanies	16
1.2.1. La forme promastigote	16
1.2.2. La forme amastigote	18
1.2.3. Structure biochimique des leishmanies	19
1.2.4. Organisation générale du génome des leishmanies	20
1.2.4.1. Structure	20
1.2.4.2. Génome kinétoplastique	21
2. Le vecteur	21
2.1. Systématique	21
2.2. Morphologie	22
2.3. Bio-écologie et éthologie	23
2.4. Phlébotomes identifiés en Algérie	26
2.5. Répartition géographique et saisonnière	27
Répartition géographique en Algérie	28
2.6. Importance médicale	31
2.7. Relation leishmania-phlébotome	32
2.8. Effet de la salive des phlébotomes	33
3. Réservoirs des leishmanioses cutanées	34
3.1. Réservoirs des leishmanies de l'ancien monde	36
3.1.1. Les rongeurs	36
3.1.2. Les canidés	36
3.1.3. Les félins	36
3.1.4. Les hyracoïdes	36

3.2. Réservoirs des leishmanies du nouveau monde	37
3.2.1. Les rongeurs	37
3.2.2. Les canidés	37
3.2.3. Les primates	37
3.2.4. Les édentés	37
3.3. Réservoirs de leishmanies en Algérie	37
3.3.1. <i>Meriones shawi</i>	38
3.3.2. <i>Psammomys obesus</i>	39
3.3.3. Autres rongeurs potentiels de la LCZ	39
4. cycle épidémiologique	40
5. Interaction leishmania-hôte	42
5.1. Interaction initiale (résistance au complément) In vivo	42
5.2. Interaction leishmania-macrophage	43
5.3. Phagocytose et formation de vacuoles parasitophores	44
5.4. Adaptation des formes amastigotes à la vie intracellulaire	44
5.5. Réponse immunitaire et interaction avec leishmania	44
5.6. Relation espèces-formes cliniques	48
5.6.1. Tropisme des espèces leishmaniennes	48
5.6.2. Statut immunitaire du sujet infecté	49
6. Répartition géographique de la leishmaniose cutanée	50
6.1. Leishmaniose cutanée de l'ancien monde	51
6.2. Leishmaniose cutanée dans le nouveau monde	51
6.3. Co-infection leishmaniose cutanée-HIV	51
6.4. Situation épidémiologique de la Leishmaniose cutanée en Algérie	53
6.4.1. En milieu civil	53
6.4.2. En milieu militaire	56
7. Environnement et leishmaniose cutanée en Algérie	57
7.1. Facteurs anthropiques	57
7.2. Facteurs environnementaux naturels	58
Chapitre III. CLINIQUE	59
1. Les leishmanioses cutanées de l'ancien monde	59
1.1. Forme anthroponotique ou urbaine provoquée par <i>Leishmania tropica</i>	59
1.2. Forme zoonotique ou rurale provoquée par <i>Leishmania major</i>	59
1.3. Forme sporadique	60
1.4. Formes récidivantes	60
2. Les leishmanioses cutanées du nouveau monde	61
2.1. Ulcère de chichléros	61
2.2. Buba = Pian-bois	61
2.3. Uta	61
2.4. Ulcère de Bejuco	61

3. Leishmaniose cutanée diffuse	61
4. Leishmaniose cutanéomuqueuse	61
4.1. Espundia	61
4.2. Leishmaniose oro-nasale de l'ancien monde	61
Chapitre IV. DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE	62
1. Arguments d'orientation	62
1.1. Arguments cliniques	62
1.2. Arguments géographiques	63
2. Arguments indirects	63
3. Arguments Parasitologiques (directs)	64
3.1. Prélèvement	64
3.2. Examen direct	64
3.3. Culture	65
3.4. Inoculation à l'animal	67
3.5. Examen anatomo-pathologique	67
3.6. Diagnostic moléculaire	67
3.6.1. Identification moléculaire par PCR-RFLP	68
Principe général de la PCR	68
Principe général de la RFLP	68
Etapes de la RFLP	69
3.7. Identification enzymatique	73
Chapitre V. TRAITEMENT	74
1. Molécules	74
1.1. Antimoniés pentavalents	74
1.2. Amphotéricine B	75
1.3. Amphotéricine B encapsulée	76
1.4. Pentamidine	77
1.5. Aminoside sulfate	77
1.6. Allopurinol	78
1.7. Imidazolés	78
1.8. Interferon gamma	79
1.9. Miltéfosine	80
1.10. Paramomycine	80
2. Autres thérapeutiques	80
3. Schéma thérapeutique	81
3.1. Schéma thérapeutique en Algérie	82

Chapitre VI. PROPHYLAXIE	84
1. Lutte contre les phlébotomes	84
2. Lutte contre les rongeurs	84
3. Chez l'homme	85
4. Essais de vaccination	85
Prevention	85

PARTIE PRATIQUE

MATERIEL ET METHODES	87
1. Type d'étude	87
2. Lieu de l'étude	87
3. Zone de l'étude	87
4. Critères d'inclusion	88
5. Population d'étude	89
6. Méthode recueil des données	89
7. Modalités de la collecte des données	89
8. Méthode de recensement	90
9. Traitement des données et techniques statistiques	90
10. Limites de l'étude	91
11. Etude parasitologique des prélèvements (Methodologie)	91
11.1. Prélèvement	91
Technique de scarification ou de grattage au vaccinostyle	91
Technique de prélèvement par aspiration à l'aiguille	92
Ensemencer une partie du liquide sur milieu de culture	92

11.2. Examen direct	92
Coloration	92
Lecture	92
Résultat	93
11.3. Mise en culture	93
11.4. Identification isoenzymatique des souches de leishmanies	94
Culture entretien et extraction des souches	95
Cryoconservation	95
Culture en masse des promastigotes	95
Préparation de l'extrait protéinique (perlés)	96
Préparation du lysat cellulaire	96
Obtention de la solution protéinique	96
Rappel(électrophorèse)	96
Introduction des extraits protéiques (perles)	97
Techniques de coloration (Révélation)	99
Interprétation des zymogrammes	100
Analyse des zymogrammes (Lecture)	100
12. Identification moléculaire par PCR-RFLP	102
RESULTATS	103
SOUCHES IDENTIFIEES	129
Souches identifiées par électrophorèse des isoenzymes	129
Souches identifiées par PCR et par RFLP	138
DISCUSSION	144
Prévention	166
CONCLUSION	169

ANNEXES

171

ANNEXE I.	Fiche de renseignements	172
ANNEXE II.	Milieux de culture Novy McNeal Nicolle (NNN)	173
ANNEXE III.	Milieu cœur cerveau sang (CCS)	174
ANNEXE IV.	Protocole de cryoconservation	175
ANNEXE V.	Préparation des solutions tampons	177
ANNEXE VI.	Préparation des solutions de révélation	180
ANNEXE VII.	Préparation du gel pour électrophorèse en gel épais d'amidon	184
ANNEXE VIII.	Iconographies personnelles	185

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Leishmaniose cutanée chez le militaire:
Etude épidémiologique et typage iso-enzymatique
Résumé**

La leishmaniose cutanée constitue en Algérie un réel problème de santé publique de part sa fréquence, son extension et de sa particularité socio-économique.

La situation épidémiologique particulière de la leishmaniose cutanée en milieu militaire dans les secteurs de Barika (région de Daya), Khenchela (région de Boudoukhane), et Tebessa (régions de Rasel Ach, Bir el Ater) situés à l'est du pays sont explorés pour la première fois lors de notre étude révélant des modifications clinico-épidémiologiques.

L'étude de ces foyers semi-arides, a démontré l'existence d'une seule forme clinique de leishmaniose cutanée réputée sévir dans ces régions : la LCZ.

Néanmoins dans notre étude, la notion d'extension a été vérifiée, où *L. major* agent de la LCZ a été identifié plus au nord : secteurs de Guelma, Souk-Ahras et Skikda ; zones à climat humides et subhumide.

L'étude des sérosités cutanées a révélé 567 cas positifs (84,62%), avec un âge moyen de 26,33ans, une médiane de 25ans, un mode de 24 ans , prédominance de la tranche d'âge [18-29]ans et de la catégorie professionnelle HDT (84,30%).

A côté de l'étude des prélèvements à l'examen direct, nous avons complété les recherches des formes amastigotes par la mise en culture sur le milieu classique NNN qui a permis l'identification et la caractérisation des souches de leishmania. Le typage isoenzymatique nous a permis l'identification de 45 isolats.

L'outil moléculaire par RFLP a été d'un apport certain, a permis l'identification de 74 souches.

Les identifications isoenzymatiques, et l'identification moléculaire par RFLP des souches isolées dans les secteurs de Guelma, Souk-Ahras et Skikda a permis d'identifier un seul zymodème appartenant au complexe *major*. La présence inattendue de ce complexe plus au nord conforte la notion d'extension de la forme zoonotique.

Tous les aspects étudiés dans notre série, ne sont pas propres seulement à notre population d'étude, en effet il faudra tenir compte du contexte régional et mondial dans lequel évolue la LC. En prenant en considération les modifications écologiques et climatiques. Car il ya des facteurs de risques qui favorisent l'émergence et la réémergence de la LC en milieu militaire à savoir: l'implantation des cantonnements en pleine zone d'endémie, la prolifération de phlébotomes et des réservoirs, ainsi que la méconnaissance du risque leishmanien par la population militaire qui reste une cible privilégiée. Tout ceci sont des conditions favorables à l'augmentation du nombre de cas et une extension vers les zones indemnes.

L'étude de ces facteurs de risque a fait ressortir que la relation de cause à effet qui existe entre les facteurs environnementaux et l'évolution de la leishmaniose cutanée dans le temps, ont un effet potentialisant de la maladie.

Toute fois, ces données isoenzymatiques, moléculaires et clinico-épidémiologiques confirment la complexité de la leishmaniose cutanée et nous incite à continuer ces travaux en impliquant les pouvoirs publics et des équipes pluridisciplinaires, ceci permettra d'améliorer la prévention et l'élaboration d'un plan de lutte et de surveillance local et national.

Mots clés

Leishmaniose cutanée zoonotique, Typage isoenzymatique, RFLP, Secteurs de Barika, Tébessa, Khenchela, Secteurs de Guelma, Souk-Ahras, Skikda, *L. major* MON-25, Facteurs de risques, HDT.

Directeur de thèse :

Pr R AIT-HAMOUDA.

Service des Maladies Infectieuses

Faculté de Médecine de Batna

Discipline : Parasitologie-Mycologie

Auteur :

Dr S BENSEGHIER.

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie

Faculté de Médecine de Constantine