

## 1. Introduction

Les leishmanioses cutanées sont un groupe de maladies extrêmement polymorphe et hétérogène. Un point commun est d'être causées par des parasites du genre *Leishmania* transmis par la piqûre de petits moucheron appartenant à la sous-famille des *Phlebotomidae* et communément appelés phlébotomes. (31)

En Tunisie, les leishmanioses cutanées sont, le plus souvent, cause de leishmaniose cutanée localisée. Elles sont dues à trois espèces de leishmanies : *Leishmania major* responsable de la leishmaniose cutanée zoonotique, *L. tropica*, taxon *killicki*, responsable de la leishmaniose anthroponotique et *L. infantum*. (16, 26, 31,35)

Il faut identifier l'espèce en cause par l'examen direct des frottis dermiques, la culture et/ou la PCR, la prise en charge et l'évolution de maladie en dépendant. Mais, les techniques d'identification sont complexes et d'accès difficiles. Il faut donc essayer d'approcher l'espèce en cause en précisant par l'interrogatoire la région d'acquisition de la maladie, même si plusieurs espèces circulent dans la même région. (30,31)

C'est le but de ce mémoire qui rappelle que les trois formes noso-géographiques des leishmanioses cutanées en Tunisie sévissent dans une région donnée :

- la forme zoonotique à *L. major* dans le centre et le sud,
- la forme sporadique à *L. infantum* dans le nord,
- la forme chronique à *L. killicki* dans le sud-est, mais dont la répartition géographique reste mal définie.

La dorsale tunisienne représente une barrière naturelle entre le nord et le centre du pays, alors que l'aire de distribution de la leishmaniose viscérale dépasse la dorsale pour atteindre le centre, la leishmaniose cutanée sporadique à *L. infantum* n'est présente qu'au nord du pays.

Après un rappel sur la Tunisie et les leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde, en signalant que la leishmaniose viscérale sévit aussi dans le nord et le centre de la Tunisie sous sa forme méditerranéenne infantile, nous étudierons les leishmanioses cutanées en Tunisie, en rappelant que la leishmaniose muqueuse est exceptionnelle, puis dans un dernier chapitre nous préciserons les traitements actuels

Les recherches menées en Tunisie sur les nouvelles thérapeutiques, même si elles concernent surtout la leishmaniose viscérale, et la prévention avec le rôle des changements climatiques et de la dégradation de l'environnement dans l'incidence des leishmanioses cutanées seront précisées.

## 2. Rappel sur la Tunisie et les leishmanioses cutanées dans le monde

### 2.1 Rappel sur la Tunisie

#### 2.1.1 Situation géographique

La Tunisie est située en Afrique du Nord. Elle se trouve dans la partie orientale du Maghreb. Il est séparé de l'Europe par 140 kilomètres au niveau du détroit de Sicile et rattaché au Maghreb dont il est le plus petit pays. Elle est limitée au Nord et à l'Est par la Mer Méditerranée, au sud par la Libye et à l'Ouest par l'Algérie. La Tunisie constitue un carrefour entre l'Europe d'une part et le Moyen Orient et l'Afrique, d'autre part. (32, 42)



Figure 1- Carte de la Tunisie

#### 2.1.2 Situation politique

La Tunisie, sous Protectorat français en 1881 à la suite du traité du Bardo signé par le bey Muhammad al-Saduq (1859- 1882), est une République proclamée par Habib Bourguiba (1903- 2000) en 1957. La Tunisie est divisée en 24 gouvernorats. La révolution de 2011 a entraîné de fortes tensions avec régression des indicateurs économiques et de sécurité, mais les élections de 2014 conduisent la Tunisie vers la démocratie et une meilleure stabilité politique et sociale.

### 2.1.3 Superficie et relief

S'étendant sur une superficie de 162 155 Km<sup>2</sup>, La Tunisie est dotée d'un imposant littoral de 1300 km ouvert sur la Méditerranée. Sa morphologie est très variée et les paysages diffèrent considérablement du Nord vers le Sud : régions montagneuses au Nord et à l'Ouest, Steppes au centre, de vastes plaines au Nord à l'Est (Sahel) et au centre et une zone désertique au Sud.

La Tunisie Possède un relief contrasté avec une partie septentrionale et occidentale montagneuse, la dorsale tunisienne, située dans l'extension du massif montagneux de l'Atlas ; considérée comme une barrière naturelle entre le nord et le centre du pays. Elle est coupée par la plaine de la Medjerda, le seul cours d'eau du pays qui soit alimenté de façon continue. L'altitude moyenne est de 700 m, le point culminant est de 1544 m (Chambi). ( 32, 42)

### 2.1.4 Climat, températures, précipitations, ensoleillement et végétation

La Tunisie est située dans une zone tempérée chaude entre les latitudes 37° et 30°N .Climat méditerranéen au Nord et sur le coté Est, semi-aride à l'intérieur et Saharien au Sud.

Elle est en fait répartie en cinq zones bioclimatiques. La grande différence entre le nord et le reste du pays est due à la dorsale tunisienne qui sépare les zones soumises au climat méditerranéen de celles soumises au climat aride engendré par le Sahara. Ainsi, au Nord, le climat est méditerranéen, caractérisé par des hivers doux et humides et des étés chauds et secs. Vers le Sud les conditions sont semi arides sur les steppes et le désert à l'extrême sud.

L'influence saharienne donne lieu au sirocco, une saison chaude et un vent soufflant du sud. Les températures sont modérées par la mer, en étant moins extrêmes sur la côte que vers le centre. Par exemple, les températures à Sousse sont en moyenne de 7°C en janvier et 32°C au mois d'août. A Kairouan, les températures sont de 4°C en janvier et 37°C au mois d'août. S'il peut faire quelques degrés au-dessous de 0 en hiver dans les montagnes de Kroumirie, la température grimpe parfois, en été, aux environs de 50°C à l'ombre dans les régions désertiques.

Les quantités de précipitations varient considérablement du Nord au Sud. Une pluviométrie moyenne annuelle d'environ 1520 mm se produit dans les montagnes de Kroumirie dans le Nord-Ouest de la Tunisie, ce qui en fait la région la plus humide de l'Afrique du Nord. Tozeur, dans le Sud-ouest, ne reçoit que 100 mm. Généralement, au mi-automne et au printemps, le Nord de la Tunisie reçoit plus de 160 millimètres de précipitations, et la région des steppes reçoit de 100 à 400 millimètres. Les précipitations sont également très irrégulières d'une année sur l'autre, et l'irrégularité augmente vers le Sud, dans le désert.

La végétation a une couverture forestière dans le Nord, prédominance des plantations d'oliviers au centre et au Sahel, palmiers dattiers dans le sud.

Les principaux cours d'eau sont l'Oued Medjerda et l'Oued Malegue. (32, 42)

### 2.1.5 Contexte socio-économique

La Tunisie est un pays à revenu intermédiaire, dont le produit intérieur brut (PIB) se situait en 2012 aux environs de 9700 USD, et le taux annuel de croissance moyen à 5,0%. Bien que toujours confronté à un environnement extérieur défavorable, la reprise intégrale et continue de la croissance économique est prévue pour les années à venir. Les données de diverses enquêtes montrent que le nombre absolu de pauvres a nettement diminué, même si certaines inégalités demeurent et que le chômage était toujours élevé, à 13,9%. En 2001, quelque 77% de la population avaient accès à une alimentation en eau salubre et environ 95% des ménages avaient accès à l'électricité, mais l'accès aux deux services demeure relativement moins important pour les populations rurales.( 1, 23,31)

### 2.1.6 Profils démographiques et épidémiologiques de la population

La Tunisie a incontestablement un parcours original, la distinguant de tous les pays arabo-musulmans et africains. L'abolition de la polygamie, intervenue dès l'indépendance (1956) associée à une politique de planification familiale et aux progrès du système de santé, explique en grande partie, le modèle de transition observé en Tunisie.

- La population totale du pays a été multipliée par 2.6 depuis l'indépendance, passant de 3.780 en 1956 à 10,329 millions en 2010 ; elle serait de 12.028 millions d'habitants vers l'année 2020. Son accroissement naturel s'est nettement réduit : 3.2% en l'an 1966, 2.35 % (1984-1994) et 1.21% (1994-2004) et 1.20 en 2010. Ce taux sera, selon les estimations de la division de la population des Nations Unies (2004) de 0.87 % pour la période 2020-2025.
- La structure par âge de la population s'est profondément transformée ces dernières années : la Tunisie va probablement vieillir rapidement .A l'horizon 2020, selon les projections de la division de la population des Nations Unies (2004), le nombre des plus de 60 ans sera proche de celui des moins de 9 ans et s'élèverait à 12.5% alors qu'il était de 9.5 % en 2004 et 6.7 % en 1984.
- La baisse de la mortalité infantile a eu pour conséquence un accroissement de l'espérance de vie à la naissance qui est passée de 37 ans à la fin des années 1940 à 52 ans à la fin des années 1960 et à 74.5 ans en 2009 (72.5 ans pour les hommes et 76.5 ans pour les femmes). Le taux de mortalité infantile (TMI) qui avoisinait les 200 pour mille en 1956, atteint e 2009 ,17.8 pour mille. Selon les projections de l'INS, le TMI serait de 10,0 pour mille en 2020 et de 8,0 pour mille à l'horizon 2030. Cette chute spectaculaire de la mortalité infantile est due à l'interaction de trois stratégies :
- La promulgation, dès Août 1956, du Code du Statut Personnel (CSP), interdisant la polygamie.

- La mise en œuvre, dès le début des années 1960, d'une politique généralisée de planning familial et de réduction des naissances.
- L'intégration de la santé maternelle et infantile et de la santé de la reproduction aux programmes nationaux prioritaires, depuis 1960 : suivi des grossesses, vaccinations, suivi post natal et espacement des naissances.

Ces stratégies ont évolué et mises à jour au fil du temps, dans un environnement économique de lutte contre la pauvreté, d'une plus grande accessibilité du genre féminin à l'enseignement obligatoire et d'une amélioration constante de l'accès aux soins et notamment ceux visant les maladies transmissibles et en particulier celles touchant la petite enfance.

- Le taux brut de natalité est de 17.7 pour mille en 2009 contre 50 pour mille il y a 45 ans. Il serait de 15 pour mille vers 2025-2030. Ainsi, de par le début tardif de la baisse de la mortalité survenue après les années cinquante, de la rapidité de cette baisse et surtout de la spectaculaire baisse de la fécondité (autour de 2.05 depuis 2005), on peut classer la Tunisie parmi les pays ayant suivi la variante du modèle retardé de transition démographique à l'instar de la Corée du sud, de Hong Kong, du Sri Lanka et de la Chine.( 1, 2, 14,32)

### 2.1.7 Transition épidémiologique

La transition démographique a été suivie par une transition épidémiologique multifactorielle : sanitaire certes, mais aussi sociale, économique et culturelle. Cette transition vécue est faiblement documentée en l'absence d'un système d'information fiable et pérenne. Le profil épidémiologique de la Tunisie n'est plus celui qui a prévalu jusqu'à la fin des années 1980. En effet, on enregistre :

- Un recul net, parfois l'éradication, des maladies transmissibles « traditionnelles » (paludisme, bilharziose, trachome, tuberculose, diarrhées infectieuses...) et celles de la petite enfance (poliomyélite, tétanos, néonatal, diphtérie...). En 2002, les maladies non transmissibles constituent 79.7% des décès et 70.8% de la charge de morbidité.
- Une émergence des maladies non transmissibles de type chronique et dégénératif, d'étiologie multifactorielle et au coût de prise en charge élevé.
- Une recrudescence des accidents de la voie publique avec leurs conséquences en termes de mortalité et de morbidité.

Les statistiques des causes de décès pour l'année 2006 montrent que les maladies cardiovasculaires occupent la première place (28.9%), suivies des néoplasmes (16.5%), des accidents, et des maladies métaboliques (9.7%) et des maladies du système respiratoire

(9.5%). Par ailleurs, une enquête nationale populationnelle touchant les sujets âgés entre 35 et 75 ans et réalisée en 2005 a donné les estimations suivantes:

- Une prévalence de l'hypertension artérielle de 30.2% (28.6% chez les hommes et 31.2% chez les femmes).
- Une prévalence du diabète de 10% (9.8% chez les hommes et 10.1% chez les femmes).
- Cancer: les données issues des registres régionaux donnent une incidence globale de 113 cas pour 100.000 habitants (133 pour les hommes soit 5900 cas et 94.6 pour les femmes soit 4900 cas). Le cancer le plus fréquent chez l'homme est lié au tabagisme (le cancer du poumon avec une incidence standardisée de 30 pour 100.000 habitant); le cancer du sein occupe la première place chez la femme, suivi du cancer du colon avec des incidences standardisées respectives de 29.4 et 5.4 pour 100.000 habitants.( 1, 14,23).

## 2.2 Rappel sur Les leishmanioses cutanées dans le monde

Les leishmanioses sont des protozooses provoquées par des flagellés du genre *Leishmania* transmises par des insectes diptères appartenant au genre *Phlebotonus*. Il y a un important réservoir animal (chiens, rongeurs) dans la leishmaniose zoonotique (transmission animal-homme), mais l'homme est la seule source d'infection dans la forme anthroponotique (transmission homme-homme). Il y a trois types de leishmanioses : la leishmaniose viscérale (LV) ou Kala-azar, les leishmanioses cutanées, localisées ou diffuses, et les leishmanioses cutanéomuqueuses.

Les leishmanioses sont présentes dans les 5 continents et dans 98 pays et 5 territoires. Il y a 200 à 400 000 nouveaux cas par an de LV avec 20 à 40 000 décès et 700 000 à 1 200 000 nouveaux cas par an de LC. LV et LC coexistent en Tunisie.

A l'opposé de la LV et en particulier de la coïnfection avec le VIH mortelles en l'absence de traitement, la LC, d'évolution favorable, fait l'objet de peu de recherches.

La leishmanie été découverte par Cunningham en 1885 chez un malade atteint d'une leishmaniose cutanée, le « Bouton d'Orient ».

La question des leishmanioses est complexe du fait de la diversité des symptômes cliniques, mais aussi de la vaste distribution géographique, qui conditionne les différences portant sur le réservoir animal et sur les vecteurs. (9,16,31,35)

## 2.2.1 Les leishmanioses ont en commun d'une part l'épidémiologie et la physiopathologie, d'autre part la thérapeutique.

### 2.2.1.1 L'épidémiologie et la physiopathologie

#### 2.2.1.1.1 Les parasites

Les leishmanies sont des protozoaires flagellés. Il y a différentes espèces qui ne peuvent être différenciées les unes des autres par leur morphologie qui est uniforme. La méthode de référence pour différencier les espèces (analyse des iso enzymes) nécessite un laboratoire très spécialisé.

Le parasite est polymorphe. La forme amastigote est une cellule arrondie mesurant 2 à 6 µm, avec un gros noyau, un appareil flagellaire rudimentaire appelé rhizoplaste, attaché à un blépharoblaste et un corpuscule parabasal. C'est la forme intracellulaire rencontrée chez l'homme et les mammifères. Elle parasite les cellules du système des phagocytes mononuclées. La forme promastigote est allongée et fusiforme, munie d'un long flagelle. C'est la forme libre ou mobile, rencontrée chez le vecteur et en culture.

Les principales leishmanies dans l'Ancien Monde sont *Leishmania donovani* et *L. infantum*, agents de la leishmaniose viscérale ; *L.tropica* , *L.major* et *L. killicki* agents de la LC. *L. infantum* est aussi agent de la LC. (9, 16,31)

#### 2.2.1.1.2 Les vecteurs

Les flagellés du genre *leishmania* sont transmis par des insectes diptères appartenant au genre *Phlebotonus*. L'adulte mesure 2 à 3 mm de long Il est d'aspect bossu. Le corps, les ailes et les pattes sont velus. Les yeux sont nettement visibles. Les antennes dépassent la trompe constituée par une lèvre inférieure charnue creusée en gouttière, le labium, où sont contenues les pièces piqueuses. Les phlébotomes vivent dans les pays tempérés et tropicaux. Les adultes ont une activité crépusculaire et nocturne. Leur vol est silencieux. Leur dispersion autour des gîtes larvaires est généralement de courte portée. Seules les femelles sont hématophages. Après un repas sanguin, elles déposent leurs œufs dans les gîtes où se développent les larves. La piqûre est douloureuse car ces insectes dilacèrent les téguments avec leurs pièces buccales pour aspirer le sang.

Les principaux vecteurs de la LV sont *Pn. argentipes* (*L. donovani*), *Pn. perfiliewi* (*L. infantum*), *Pn. papatasi* (*L. major*), *Pn. sergenti* (*L. tropica*). (9,16,20,28,31)

#### 2.2.1.1.3 Les réservoirs de parasites

Les réservoirs de parasites sont, dans la LV, les chiens (forme zoonotique) et l'homme (forme anthroponotique). Dans les LC, la leishmaniose à *L. major*, la plus répandue, est enzootique chez

de nombreux rongeurs sauvages (gerboises), c'est une maladie rurale qui n'apparaît chez l'homme que sous la forme de cas sporadiques, alors que les LC à *L. tropica* et à *L. killicki* sont anthroponotiques, urbaines, infectant facilement les enfants. (3,9,16,31)

#### 2.2.1.1.4 Le cycle évolutif des Leishmania

Injectés chez le mammifère à l'occasion d'une piqûre, les parasites colonisent alors les macrophages et se multiplient en se différenciant en formes amastigotes. Le cycle est complet quand le vecteur ingère les macrophages infectés à l'occasion d'un repas sanguin. Ces cellules sont dégradées dans le tube digestif et les formes amastigotes se transforment rapidement en formes promastigotes flagellées. (9, 16,31)

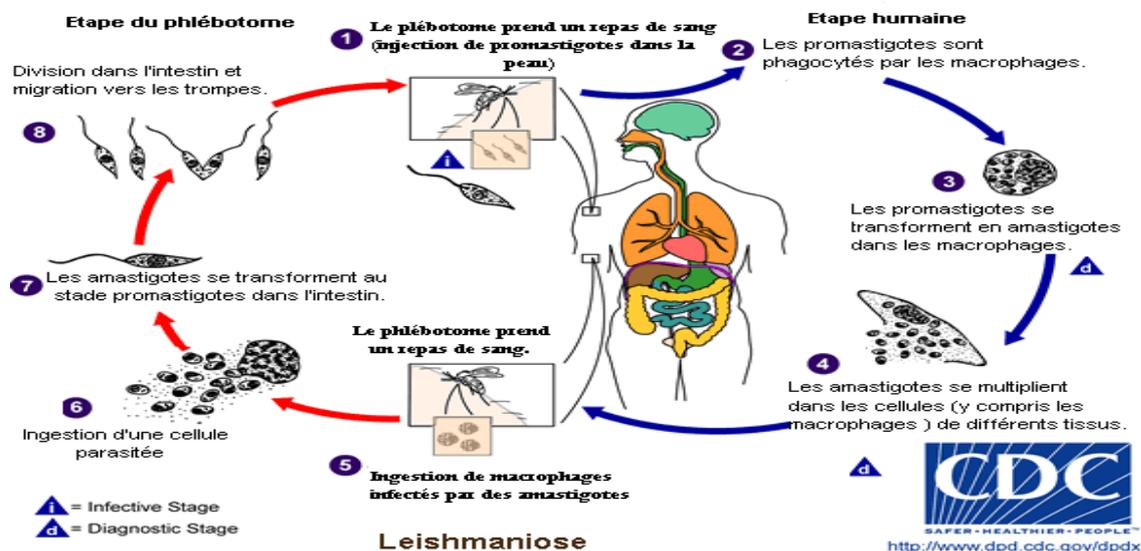


Figure 2 : Cycle des Leishmanioses

#### 2.2.1.1.5 La thérapeutique

La thérapeutique des leishmanioses est commune à la leishmaniose viscérale et aux leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuse. Elle repose sur des médicaments anciens : les sels pentavalents d'antimoine, la pentamidine et l'amphotéricine B par voie injectable. Une des dernières nées des thérapeutiques contre les leishmanioses est la miltefosine, qui a l'avantage d'être administrés par voie orale, mais qui est tératogène. (9, 16, 19, 31, 35, 38,46)

## 2.2.2 Les leishmanioses viscérale et cutanée diffèrent entre elles en ce qui concerne la géographie, la clinique et le diagnostic

### 2.2.2.1 La géographie

Alors qu'il y a cinq foyers dans la leishmaniose viscérale: indien, méditerranéen, chinois, américain, africain, la leishmaniose cutanée n'a que trois foyers : méditerranéen, américain, africain, et la leishmaniose cutanéomuqueuse un seul foyer, américain.

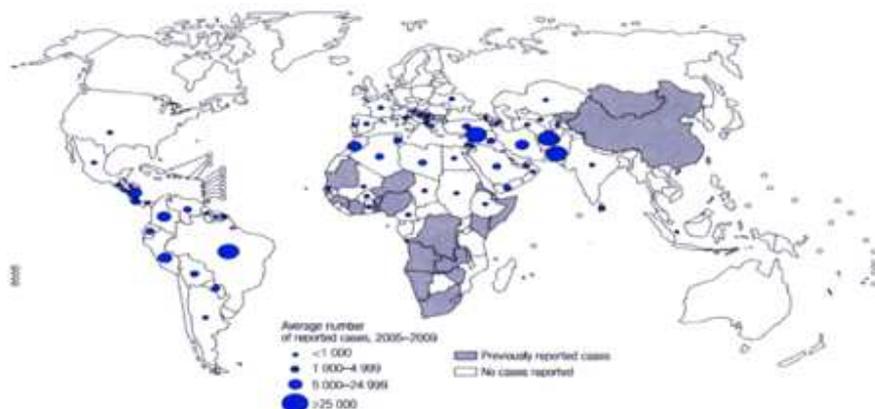


Fig 3 : Distribution des leishmanioses cutanées dans le monde en 2009 ( OMS)

### 2.2.2.2 La clinique

Alors que la leishmaniose viscérale (LV) est une maladie générale caractérisée par un tableau clinique stéréotypé, au moins chez l'enfant, d'évolution mortelle si non traitée, les leishmanioses cutanées (LC) sont un groupe de maladies extrêmement polymorphe et hétérogène et d'évolution favorable.

En nous limitant aux LC de l'Ancien Monde, on rappelle que la ou les lésions sont circonscrites à une zone de la peau donnée (leishmaniose cutanée localisée), mais que les parasites peuvent aussi diffuser vers d'autres territoires cutanés (leishmaniose cutanée diffuse) ou rarement vers les muqueuses faciales (leishmaniose cutanéomuqueuse).

La LC localisée se manifeste le plus souvent par une lésion ulcérée ou ulcéro-croûteuse, dite humide. Parfois, les lésions sont squameuses, sèches. *Leishmania major* est responsable de la LC zoonotique qui évolue spontanément vers la guérison en 2 à 4 mois. *L. tropica* donne des formes purement anthroponotiques évoluant plus lentement.

La LC diffuse est associée en Afrique à *L. aethiopica*, mais l'immunodépression peut être cause de LC diffuse due à d'autres leishmanies.

La leishmaniose cutanéomuqueuse est classiquement limitée géographiquement au continent sud-américain : c'est une atteinte cutanée initiale classique, puis des années plus tard, apparaissent des métastases muqueuses au niveau du nez et de la bouche.

L'identification précise des espèces parasitaires impliquées, en plus des données épidémiocliniques qu'elle procure, permet de préciser la distribution géographique des trois formes de LC et d'orienter les conduites thérapeutiques. (3, 9, 16, 22, 31, 35)

### 2.2.2.3 *Le diagnostic*

Le diagnostic de certitude des leishmanioses est apporté par la parasitologie : mise en évidence du parasite par microscopie (examen direct du frottis après coloration au MGG) et cultures sur milieux spéciaux (milieu NNN). Alors que le diagnostic de la leishmaniose viscérale nécessite des prélèvements profonds (en pratique frottis médullaire), le prélèvement dans les LC est superficiel au niveau de la bordure inflammatoire de la lésion (grattage au vaccino-stylo, à la curette, biopsie).

La RT-PCR n'est pratiquée dans la LC qu'en cas de négativité de la microscopie. L'examen histopathologique par biopsie cutanée est parfois nécessaire en cas de négativité de l'examen

## 3. Les Leishmanioses cutanées en Tunisie

### 3.1 Situation en Tunisie

Les premiers cas de leishmaniose cutanée en Tunisie, ont été décrits en 1884, à Gafsa, par « Deperet et Boinet », constituant l'épidémie du bouton d'orient dont les victimes étaient des militaires français revenant de Gafsa. De 1882 à 1893, tous les médecins militaires signalaient de véritables épidémies de clou de Gafsa. En 1907, Boinet publie huit observations de cette affection provenant du sud-ouest Tunisien autour de l'oasis de Gafsa. Bien décrite entre les années 1880 et 1910, la leishmaniose cutanée du sud-ouest ne s'est plus manifestée depuis la deuxième guerre mondiale que sous forme de cas sporadiques.

Depuis 1985, l'analyse d'observations de malades en provenance de tout le territoire, a permis d'individualiser 3 formes noso-géographiques distinctes. Celles-ci se différencient par leur distribution géographique, leur aspect clinico-épidémiologique, leur agent causal, ainsi que par leur profil sérologique. Trois formes de leishmaniose cutanée en Tunisie sont endémiques en Tunisie : La LC sporadique du Nord(LCS), causée par *Leishmania infantum*, la LC zoonotique causée par *Leishmania major* au centre et au sud et la LC chronique(LCC) causée par *Leishmania tropica* (syndrome leishmania *Killicki*) dans les foyers circonscrits du Sud-est et du Centre. La LCZ est de loin le plus fréquente, avec une incidence annuelle de 2000 à 5000 cas certaines années épidémiques. La caractérisation des trois formes s'est longtemps basée sur la simple

distribution géographique des cas. Cependant, les extensions récentes des aires de répartition de la LCS et de la LCC vers le centre, et de la LCZ vers le nord et le sud-est, ont rendu compliquée et imprécise l'utilisation des seuls critères géographiques. En effet, plus d'une espèce coexistent désormais dans certains foyers, notamment autour de la dorsale tunisienne (*L.infantum* et *L.major*) et au sud-est du pays (*L.major* et *L.tropica*). (3, 5, 12, 15, 16, 17, 26, 27, 30, 35, 43)

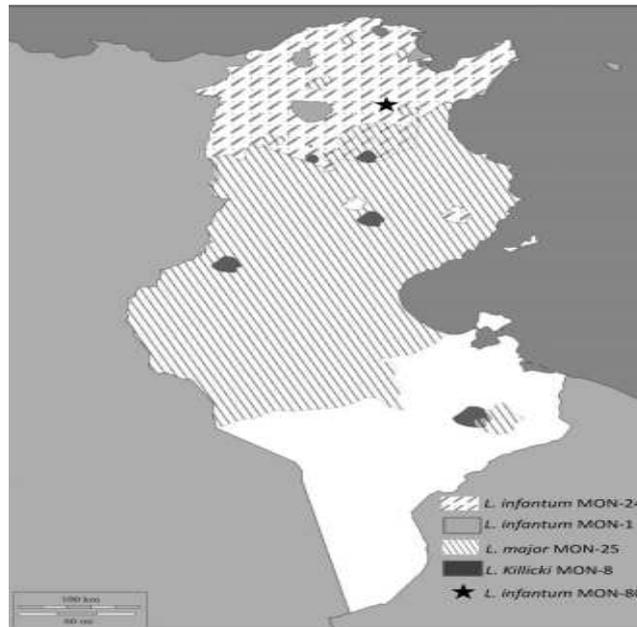


Figure 4 : Répartition des espèces de *Leishmania* en Tunisie

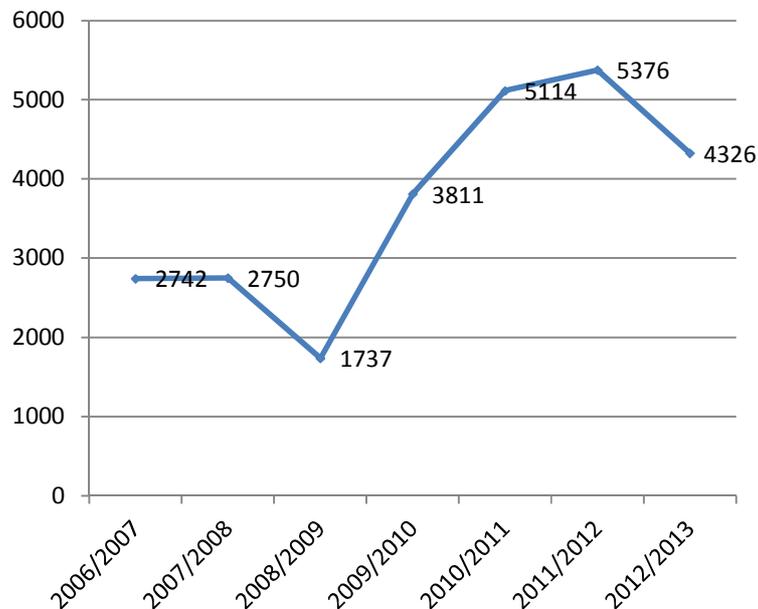


Fig 5 : Nombre par année des cas de Leishmaniose cutanée en Tunisie

### 3.2 L'épidémiologie de leishmaniose cutanée zoonotique en Tunisie

En Tunisie, la leishmaniose cutanée en Tunisie à *leishmania major* pose un problème de santé publique. C'est une maladie saisonnière qui s'exprime entre octobre et mars et qui sévit en mode endémique.

Depuis 1882 et jusqu'au début du 20<sup>ème</sup> siècle, la maladie a connue quelques poussées endémiques, mais est restée localisée dans la même région.

Le centre Tunisien a toujours été indemne de Bouton d'Orient, jusqu'à l'éclosion d'une importante épidémie dans la région de Sidi Saad (Gouvernorat de Kairouan) en 1982.

Depuis la maladie a commencé à toucher plusieurs autres régions du centre et du Sud-ouest du pays, en générant environ 3 à 4000 cas annuels. Pratiquement 10 gouvernorats sont alors devenus touchés par cette maladie. Elle touche le centre et le sud du pays principalement les gouvernorats de Kairouan, Sidi Bouzid et Gafsa ou sont recensés environ 75% des cas nationaux. Il faut cependant signaler une extension plus marquée ces dernières années vers les gouvernorats limitrophes, plus précisément ceux de Mahdia, Sfax et Tozeur.

Le taux d'incidence annuelle globale a oscillé entre 3,6 pour 100 000 (182 cas) la saison 82-83 à 160 pour 100 000 la saison 90-91 (> 18000 cas en 1987) ou il a atteint sa valeur la plus élevée.

L'épidémie s'est stabilisée entre 1992 et 1999 (> 65000 cas en 1999) ou les taux d'incidence ont oscillé entre 12,6 et 42,9 pour 100000 habitant.

A partir de la saison 1999-2000, il y'a eu recrudescence du nombre de cas de leishmaniose cutanée zoonotique avec un taux de 75 pour 100 000.

L'épidémie s'est encore stabilisée entre 2000 et 2004 (> 15000 cas en 2004) ou on a enregistré des taux d'incidence oscillant entre 75 et 82 pour 100 000 habitants.

Une recrudescence manifeste a été notée en 200-2005 avec un taux d'incidence de 153 pour 100 000 habitants. On a constaté en 2005-6 une baisse remarquable de ce taux avec un chiffre de 58 cas pour 100 000(jusqu'au mois de décembre 2005).

Mais on croit que le nombre de cas réels par rapport au nombre de cas publiés, est sous estimé et pourrait dépasser 150000 cas. Actuellement, il ya une extension des foyers de LCZ du centre, vers le nord et le sud Tunisien.( 3, 5, 12, 15, 16, 17, 24, 27, 30, 35, 43 )

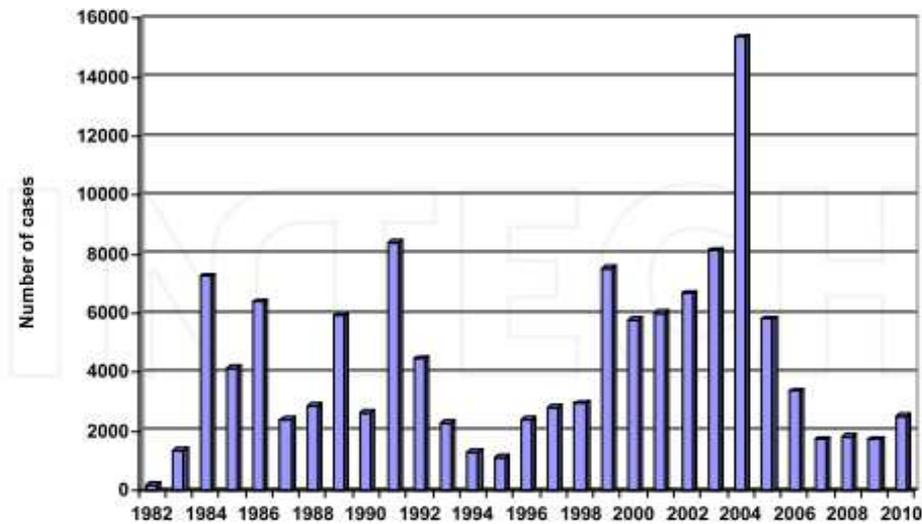


Fig 6 : Nombre par année des cas de leishmaniose cutanée zoonotique en Tunisie

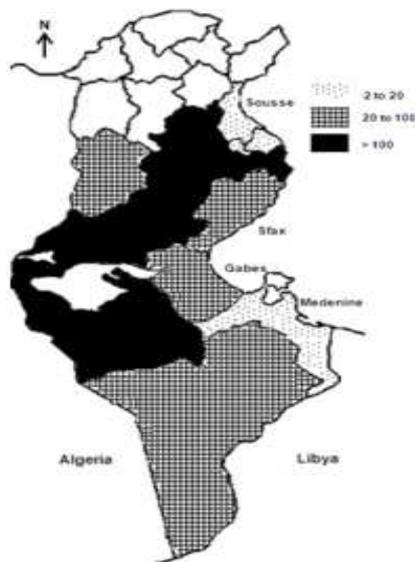


Fig 7 : Carte avec le pourcentage des cas de LCZ

### 3.2.1 Facteurs expliquant la distribution géographique en Tunisie

La distribution géographique de la LCZ en Tunisie est conditionnée par les facteurs environnementaux et les changements écologiques du milieu observés ces dernières années principalement en rapport avec la mobilisation des ressources en eau, le développement agricole et l'urbanisation, contribuant à une augmentation de la densité du vecteur de la maladie et font que l'épidémiologie de ces protozoaires est en pleine évolution. En effet elle se trouve plus localisée au centre et au sud tunisien.

- Le foyer de Sidi Bouzid est une région hyper-endémique et constitue de ce fait le principal foyer de la maladie dans le pays. Le taux d'incidence a été presque toujours supérieur à 500 pour 100 000 habitants et la transmission est constante d'une année à une autre sur tout le territoire du gouvernorat.
- Le foyer de Kairouan et Gafsa est une zone endémique où la transmission est entretenue de façon constante. Le taux d'incidence oscille entre 30 et 300 pour 100 000 habitants et une grande partie du territoire concernée.
- Le foyer de Sfax, Gabes, Kebili, Mahdia, Tozeur et Kasserine, il s'agit de zones où la transmission se maintient d'une saison à une autre mais de façon faible et dans des régions constantes et peu nombreuses. Le taux d'incidence oscille entre 0,5 et 20 pour 100 000 habitants.
- Le foyer de Tataouine constitue un foyer de leishmaniose cutanée zoonotique à *Leishmania killicki*, un taxon du complexe *Leishmania tropica*. Jusqu'à 1980, la leishmaniose cutanée était faiblement endémique dans la région avec pas plus de 20 cas par an. A partir de 1991, il y a eu des taux oscillant entre 20 et 270 pour 100 000 habitants.
- Depuis quelques années, la LCZ commence à être diagnostiquée dans des gouvernorats du nord du pays (Siliana, Béja, le Kef, Tunis et Zaghuan), ce qui étonne et n'est pas encore expliqué. (5, 12, 16, 17, 26, 30, 42, 43, 44)

### 3.2.2 Morphologie de la leishmania Major

La *L. major* présente avec les différentes espèces de leishmanies une morphologie uniforme. Des méthodes biochimiques et moléculaires permettant le typage iso-enzymatique des souches présentant le même profil et forment ainsi un zymodème ; pour le *L. major* 12 zymodèmes ont été mis en évidence.

La *L. major* présente quelques particularités ultra structurales et biochimiques par rapport aux autres types de leishmanies. Ces particularités s'avèrent pouvoir être éléments intéressants pour les recherches entamées pour le développement d'un vaccin. Surtout pour ceux qui sont composés de protéines recombinants. (6, 12, 16, 26, 37)

- Présence à la surface du parasite d'un polysaccharide appelé lipophosphoglycane (LPG) qui joue un rôle important dans le cycle biologique, tels que la protection contre le complément et agents oxydants, sert de ligand permettant l'adhésion à la surface des macrophages et leur désactivation entraînant ainsi une modification de la réponse immunitaire de l'hôte ; ce critère peut présenter un facteur de virulence du parasite.
- En l'absence du LPG, on peut trouver un autre type de protéine appelé « gène B protéine » ou GBP
- Une autre étude plus récente a montré que le LPG n'est pas nécessaire à la virulence du parasite, d'autres facteurs peuvent être en cause.
- Présence d'une enzyme : fructose 1-6 biphosphatase, se trouvant au deux stades extra et intracellulaire du parasite permettant la production d'énergie et de précurseurs pour l'ADN et l'ARN.

### 3.2.3 Les aspects cliniques de la LCZ à *L.Major*

La LCZ à *L.major* se distingue par :

- Une durée d'incubation courte : quelques jours à deux mois au maximum probablement en fonction du nombre de parasites inoculées et du degré de résistance de l'hôte.
- La multiplicité des lésions chez l'homme.
- Leur distribution préférentielle au niveau des membres par rapport à la face.
- Leur caractère polymorphe le plus souvent humide.
- Leur courte durée d'évolution : 6 à 8 mois dans les foyers de l'Afrique du nord et jusqu'à 15 mois au Moyen Orient et en Asie.
- Forme typique : le Bouton de Gafsa, qui siège essentiellement sur les parties découvertes, le visage et les membres.

La lésion initiale est une petite papule rouge foncé prurigineuse, à sommet acuminé ou pustuleux. La papule se couvre de squames furfuracées, s'infiltré en profondeur et se transforme en quelques jours en nodule de 1 à 4 cm de diamètre. Elle peut garder son aspect non ulcéreux pendant toute son évolution.

Pendant la phase d'état, le bouton d'orient correspondant à un nodule centré, rouge foncé en périphérie. Les prolongements en stalactites sont observés si on arrache à la curette cette croûte. Le fond de l'ulcération est plus ou moins végétant, sérohémorragique, non purulent.

Les bords du cratère, formé par l'infiltration nodulaire gardent la teinte rouge foncé de la lésion initiale qui s'étale plus ou moins sur le tégument voisin qui peut être œdémateux.

Deux éléments principaux du diagnostic de la maladie en dehors du contexte épidémiologique sont, l'absence de signes inflammatoire et l'évolution torpide.

La lésion est indolore, ne comportant ni adénopathies ni lymphangite sauf en cas de surinfection. Son évolution est lente, elle reste longtemps stable puis finie par s'affaïsser progressivement. La guérison survient en quelques mois laissant en place une cicatrice indélébile, atrophique. (6, 12, 16, 26, 27, 30, 31, 37)

Bouton de Gafsa multiple chez une femme âgée de 52 ans.  
*Multiple Gafsa pimple in a woman aged of 52.*



Fig 8 : Bouton De Gafsa multiple

Les autres formes, moins fréquentes, sont représentées par les formes : lupoiqque, papuleuse, verruqueuse, impétigénoïde, eczématiforme, érysipeloïde,

Forme impétigénoïde chez un enfant âgé de 5 ans.  
*Impetiginoid form in a child of 5 years old.*



Fig 9 : Forme impétigénoïde

Forme érysipeloïde de la LCF chez un de nos patients.  
*Eryselaoid form of the CL of the face in one of our patients.*



Fig 10 : Forme érysépiloïde

Forme végétante de la LCF chez une de nos patientes âgée de 40 ans.  
Vegetative form of CL of the face in one of our patients aged of 40.



Fig 11 : Forme végétante

Plaque ulcérée de la jambe.  
Ulcerated plaque of the leg.



Fig12 : Forme ulcérée

### 3.3 La Leishmaniose cutanée sporadique

La leishmaniose cutanée sporadique en Tunisie est l'une des trois formes clinico-épidémiologiques des leishmanioses cutanées rencontrées dans notre pays. Son cycle de transmission reste à élucider. Sur le plan parasitologique, les amastigotes observés dans cette forme sont de petite taille, mesurant moins de 4 microns de diamètre. Les promastigotes se caractérisent, quant à eux, par la difficulté de leur maintien en culture, ce qui a empêché pendant longtemps leur caractérisation biochimique. L'application de sondes à ADN spécifiques, sur des amastigotes prélevés directement à partir des lésions [14], a permis d'identifier l'agent causal de la LCS comme étant *L. infantum* : *Leishmania infantum* MON-24 surtout et à un degré moindre le MON 1; Le *Phlebotomus perfiliewi* considéré par analogie avec la situation en Algérie et en Italie comme le vecteur de la LCS, et le chien est considéré comme le réservoir, par analogie avec la Leishmaniose viscérale.

Le premier cas de leishmaniose cutanée dans le nord de la Tunisie a été rapportée en 1916 dans la région de Sakiit Sidi Youssef (Gouvernorat du Kef), et encore un autre cas en 1945. Depuis 1945, on commençait à rapporter plus de cas mais toujours d'une façon sporadique et au Nord du pays.

L'incidence a commencé à grimper progressivement : 1 cas/an pour la période 1945-1955 ; 22 cas/ an pour les années 90 et 59 cas/ an pour les années 2000.

On a pensé, et pour une longue période que la LCS était limitée aux endroits avec un climat humide et semi-humide, qui se situent au nord de la région « dorsale », dans les zones rurales en concordance avec la LV.

Mais pendant les dernières trentaines d'années, on a diagnostiqué plusieurs cas au niveau du centre du pays (Monastir, Sousse, Mahdia et Kairouan. Une preuve de l'extension géographique de cette forme.

Normalement la LCS survient d'une façon sporadique et indépendamment de la période de l'année, mais dernièrement on voit plus d'apparition de cas groupés sur une période courte de l'année ( le cas de la poussée épidémique à Sidi Bou rouis au Gouvernorat de Siliana en 2001 )

Cette pathologie touche avec le même pourcentage aussi bien les hommes que les femmes, et intéresse essentiellement les adolescents et les adultes jeunes. (3, 6, 16, 26,35)

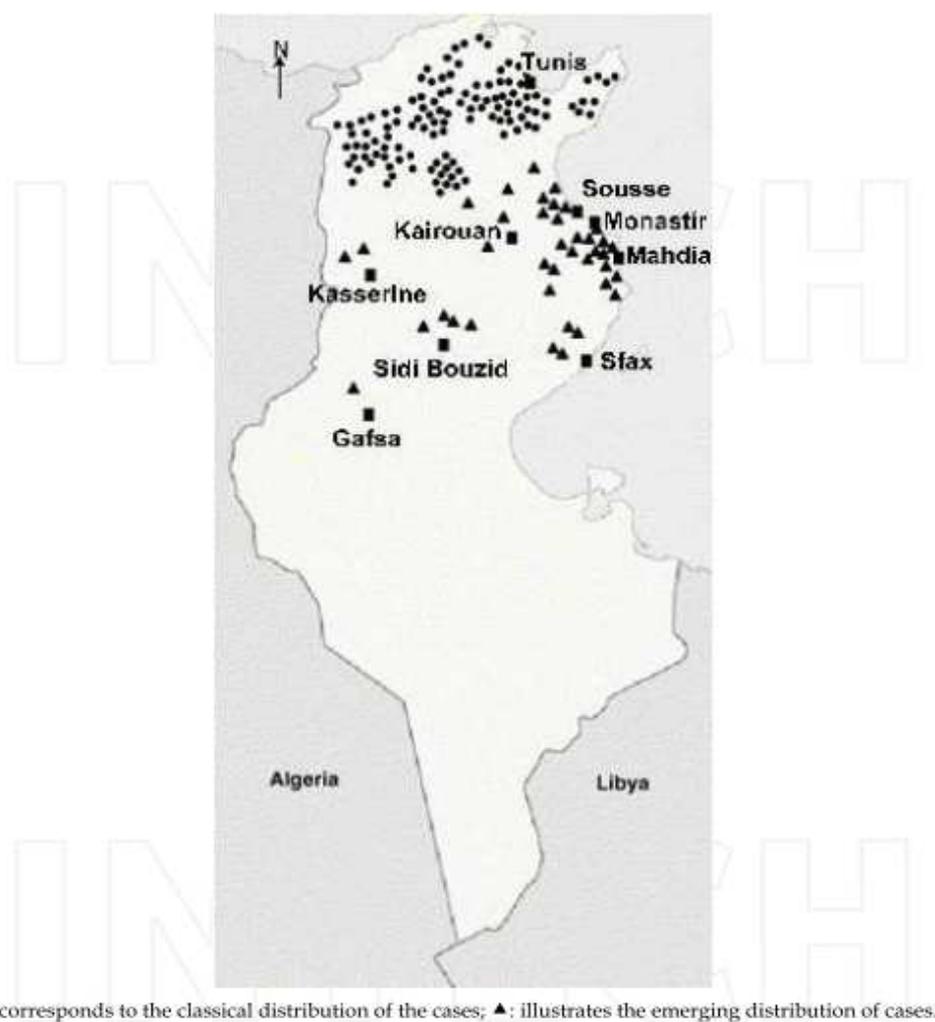


Fig 13 : Carte avec le pourcentage des cas de LCS

Cliniquement, cette pathologie se présente comme une lésion unique touchant la face, de 1 à 2 cm de diamètre. La durée d'évolution peut atteindre 4 ans, et se présentant **principalement** sous

deux aspects cliniques : ulcéreux-croûteux, entouré d'un placard érythémateux rouge vineux, ou lupoïde, sans ulcère



Fig 14 : Forme ulcéreux-croûteuse



Fig 15 : Forme lupoïque

### 3.4. La Leishmaniose Cutanée Chronique

Connue auparavant, comme antroponotique, la Leishmaniose cutanée chronique apparait dans des micro-foyers au Sud-est et le Sahara de la Tunisie. Sa distribution est rurale, suburbaine et urbaine ; avec des cas rapportés des maisons, fermes et même (troglodyte) de Tataouine (gouvernorat de Tataouine et Matmata (Gouvernorat de Gabes).

L'incidence moyenne était de 10 cas /an. Le premier cas de LCC était rapporté en 1957, et pratiquement on n'avait aucune information sur cette forme avant cette date. En 1979, Tataouine a connue une poussée pour cette pathologie, avec 47 cas. L'enquête épidémiologique, y compris le typage iso-enzymatique a conduit à l'identification du parasite, comme MON-8 de *L.Tropica*, nommée *L.Killicki*, une espèce décrite avant au Kenya, Namibie, Yémen et plus récemment en Algérie et en Lybie.

Mais pendant les dernières dizaines d'années, des cas de LCC sont rapportés dans des régions, ou n'a jamais parlé de cette forme. Le premier cas, à Meknessi à Sidi Bouzid chez un enfant (Houas et al. 2005). En suite plusieurs cas à Kairouan, Gafsa et Siliana (Aoun et al. 2008; Ben Abda et al. 2009; Bouratbine et al. 2005).

Donc la distribution et l'incidence actuelles nécessitent plus d'investigation et doivent être révisées.

*L.killicki* est transmise par le *Phlebotomus sergenti*, mais le réservoir est encore une question de débat.

L'âge moyen des patients est 21 ans.

Cliniquement, la LCC se manifeste par des lésions uniques ou bien quelques lésions, au niveau du visage et des membres. Se sont des lésions sèches, chroniques qui peuvent durer pour 6 ans. (3, 4, 6, 8, 12, 16, 26, 27, 30).



Fig 16 : Carte avec le pourcentage des cas de LCC



Fig 17 : Lesion unique sèche et ancienne

### 3.5. Leishmaniose cutanéomuqueuse

Par ailleurs, sur le plan clinique, on a décrit ces dernières années une localisation nouvelle touchant la muqueuse labiale ou la muqueuse endonasale sous forme d'un infiltrat œdémateux prenant la peau et débordant sur les muqueuses, se caractérisant par l'absence de lésions mutilantes et une bonne réponse au traitement. Les espèces identifiées à l'origine de ces lésions sont les espèces dermatotropes habituellement retrouvées en Tunisie (*Leishmania major* MON-25 et *Leishmania infantum* MON-24).

La plus grande série détaillant cette forme, est celle de H. Hammami-Ghorbel, elle couvrait la période du 2008-2013 avec 10 patients.

Les dix malades ont été traités par méglumine IM (7/10) ou intra-lésionnel (3/10). Un des patients qui a reçu le meglumine in IM a développé une neutropénie, cause d'arrêt du traitement. Il a reçu secondairement du Fluconazole (150 mg/j pour 2 semaines).

N	Sex	Age (years)	Month/year of Diagnosis	Duration of lesion (months)	Origin	Lip involved	Direct smear examination	PCR	Leishmania species	Treatment
1	Male	23	April/2013	36	North	Upper	Positive	Positive	<i>L. infantum</i>	MA (IM)
2	Male	20	April/2013	3	South	Lower	Positive	Positive	<i>L. major</i>	MA (IL) and cryotherapy
3	Female	44	April/2013	2	South	Upper	Positive	Positive	<i>L. major</i>	MA (IL) and cryotherapy
4	Male	16	February/2013	3	North	Upper	Positive	Positive	<i>L. infantum</i>	MA (IM)
5	Male	18	November/2012	2	North	Upper	Positive	Positive	<i>L. infantum</i>	MA (IM)
6	Male	18	March/2011	4	North	Lower	Negative	Positive	<i>L. infantum</i>	MA (IL) and cryotherapy
7	Female	29	March/2011	6	North	Upper	Positive	Positive	<i>L. infantum</i>	MA (IM)
8	Male	33	September/2010	2	North	Upper	Positive	Positive	<i>L. infantum</i>	MA (IM) then fluconazole
9	Male	35	June/2009	3	North	Upper	Negative	Positive	<i>L. infantum</i>	MA (IM)
10	Female	61	September/2008	8	North	Upper	Negative	ND	ND	MA (IM)

MA, Meglumine antimoniate; IM, Intramuscular; IL, Intralesionnel; L., Leishmania; ND, not done.

TABLEAU 1 : Dix Patients de L. cutanéomuqueuse de la série Hammami-Ghorbel



Fig 18 : Forme ulcéro-infiltrante de la lèvre supérieure



Fig 19 : Forme ulcéro-infiltrante et nécrotique de la lèvre supérieure



Fig 20 : Forme érythémato-infiltrante de la lèvre inférieure

## 4. Les Leishmanioses cutanées, maladies tropicales négligées

L'OMS estime que 350 millions de personnes sont exposées au risque de leishmanioses, 12 millions sont actuellement infectées et environ 1,5 à 2 millions de nouvelles infections se produisent chaque année. La leishmaniose cutanée est la manifestation la plus commune de la maladie avec 700 000 à 1,2 million de nouveaux cas chaque année. Les leishmanioses sont des maladies en extension.

Si la LC est une maladie d'évolution favorable, les lésions inesthétiques de la peau entraînent un ostracisme de la part de la communauté et des pertes économiques, alors que la leishmaniose viscérale est une maladie mortelle si non traité.

C'est à ce titre que les leishmanioses font partie des maladies tropicales négligées, la LV étant comme la trypanosomiase humaine africaine en Afrique sub-saharienne et le maladie de Chaggas en Amérique latine une maladie pour laquelle la seule possibilité de survie est un dépistage actif et un traitement à un stade précoce.

Pour lutter contre les maladies tropicales négligées, des mécanismes ont été inventés : les partenariats public-privé (PPP), qui regroupent les organisations non gouvernementales, des laboratoires publics, des laboratoires privés et des sources de financement publiques et privées. Leur objectif est de mutualiser la recherche et développement (R&D), afin d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à se lancer dans le développement des médicaments. Les PPP ont connu un véritable essor après le début des années 2000. Parmi eux, le Drugs for Neglected Disease initiative (DNDi) créée en 2003 à l'initiative de Médecins Sans Frontières (MSF) est à l'origine de nouveaux traitements, de combinaisons thérapeutiques, d'essais thérapeutiques, d'abord dans le paludisme, puis dans les maladies tropicales négligées. Ainsi, DNDi et LEAP (Leishmaniasis East Africa Platform) sont à l'origine d'un traitement combiné associant antimoniés et paramomycine (sodium stibogluconate-paramomycin combination therapy) qui est le meilleur schéma thérapeutique actuel disponible dans la leishmaniose viscérale d'Afrique de l'est. (16, 22, 31, 35, 46)

### 4.1 Les nouveaux médicaments et les recherches thérapeutiques et vaccinales

Dans le cadre de la LC, l'OMS recommandait encore en 2004 selon l'espèce, l'aspect local ou la localisation lésionnelle, l'utilisation de sels pentavalents d'antimoine en injections intra lésionnelles ou par voie parentérale. Les injections intra lésionnelles sont surtout utilisées dans les LC de l'Ancien Monde à *L. major*. Dans une étude de 106 cas de l'enfant publiée en Tunisie, l'antimonié de méglumine (Glucantime®) a été utilisé en injections intra lésionnelles à raison d'une injection par semaine jusqu'à guérison chez les enfants qui avaient moins de 5 lésions. Deux injections en moyenne ont suffi pour obtenir la guérison, mais le traitement a pu parfois

être prolongé un an. Les injections sont douloureuses. Le traitement des LC causées par *L. tropica* par injections intra lésionnelles est plus difficile, plus long et comporte un risque de récurrences.

Compte-tenu de l'évolution habituellement favorable de la LC, l'action de thérapeutiques non injectables par voie orale ou par voie locale a été très étudiée. Par voie orale, ce sont les antibiotiques imidazolés, en particulier le fluconazole (Triflucan®) dont l'emploi dans la LC à *L. major* est significatif dans l'efficacité la durée par rapport au placebo. Par voie locale, c'est la paramomycine, antibiotique de la famille des aminoglycosides, qui est actif sur les lésions causées par *L. major* en 2 applications par jour pendant 10 à 30 jours. Par contre, la paramomycine est moins performante pour traiter les lésions d'autres espèces, notamment *L. tropica*. Parmi les moyens physiques, la cryothérapie est utilisée seule ou en complément d'injections intra-lésionnelles d'antimoniure de méglumine de sodium. Les associations antimoniés + cryothérapie font mieux que la cryothérapie seule ou que les injections intra-lésionnelles seules.

Plus récemment la miltefosine orale (Impavido®) a été utilisée en Amérique du sud dans la LC, ainsi que des topiques à base d'amphotéricine B (Afoleish®). La combinaison de la chimiothérapie avec l'immunomodulation est un autre protocole thérapeutique : l'élimination des parasites avec la chimiothérapie suivie d'une modification de la réponse immunitaire du malade par un agent stimulant le système immunitaire peut aboutir à la guérison.

En termes de vaccination, grâce aux contributions des IP d'Iran, de Tunisie, de Grèce, mais aussi et surtout de la FIOCRUZ (*Fondation Oswaldo Cruz, institution scientifique pour la recherche, Rio de Janeiro, Brésil*), plusieurs dizaines de candidats vaccins (antigènes élués de la surface des macrophages infectés, protéines impliquées dans la virulence du parasite, antigènes potentiellement sécrétés/excrétés, etc) et de stratégies vaccinales (protéines parasitaires, parasites vivants atténués, vaccins ADN avec ou sans adjuvants) qui protègent efficacement la souris sont maintenant disponibles.

Chez l'homme, les essais de parasites tués n'ont pas abouti, alors que ceux utilisant les nouvelles générations de vaccins sont encore très limités, à l'exception de celui dénommé L111f ou LEISH-F1 qui combine trois antigènes différents. Ce vaccin a été testé dans des essais cliniques dans différentes régions endémiques dont le Brésil et l'Inde.

Un parmi les autres projets, mis en place dans le 7<sup>ème</sup> programme cadre européen, auquel contribue l'équipe de l'IP de Tunisie, consiste à développer un vaccin à base d'ADN codant pour cinq antigènes de *Leishmania*. Cette formulation vaccinale vient de passer les phases précliniques et est actuellement à l'étude pour un développement clinique.

Utilisant une approche transcriptomique, l'équipe de l'IP Tunisie s'intéresse à la composition de la salive du vecteur (*Phlebotomus papatasi*) en vue de l'identification de bios marqueurs

d'exposition (par la détection d'anticorps dirigés contre la protéine SP 32) ou d'autres protéines cibles de réponses cellulaires pouvant constituer de bons candidats vaccins.

Pour la Tunisie, L'arsenal thérapeutique comprend actuellement les traitements systémiques, topiques et les moyens physiques. Les sels d'antimoine sont considérés comme le traitement de référence de la LC. Cependant, ils sont souvent à l'origine de nombreux effets indésirables notamment hématologiques. En intra lésionnel, Le Glucantime® a, certes, des effets indésirables rares, mais en position céphalique elles sont dominées par des complications infectieuses et des signes de stibio-intolérance. La cryothérapie est le moyen physique le plus utilisé en Tunisie mais il demeure douloureux et nécessite des applications itératives. Le métronidazole est un antibiotique et un antiparasitaire de la famille des nitroimidazolés dont il est le chef de file. Les résultats d'études menées en Tunisie attestent de son efficacité, certes inconstante, mais réelle au cours de la LC.

Le protocole thérapeutique est pratiquement le même pour les 3 formes de la maladie.

Les dérivés de l'antimoine (Glucantime) restent la meilleure arme thérapeutique. Quand la lésion est unique et dans les formes localisées, les injections intra lésionnelles (1 ml à 2 par lésion une à 2 fois/semaine pendant un mois à un mois et demi) sont de règle. Dans les formes à éléments multiples et les formes extensives le glucantime est administré par voie intramusculaire à la dose de 60 mg/kg/j pendant 15 jours. Une deuxième cure peut être nécessaire 6 à 8 semaines après la fin du traitement. Le glucantime est un produit néphrotoxique aussi convient-il de rechercher une protéinurie avant les injections. Une surveillance des fonctions hépatiques et cardiaques est également recommandée.

Les chercheurs tunisiens participent à la recherche en matière de traitement et de prévention des LC.

En ce qui concerne le traitement, l'Institut Pasteur de Tunis fait partie du consortium LEISHDRUG (Cibler le kinome *leishmania* pour le développement de stratégies antiparasitaires nouvelles). Ce consortium, dont font aussi partie les Instituts Pasteur de Paris, de Corée et de Montevideo, a pour but principal d'exploiter les voies principales de *Leishmania* pour le développement de drogues leishmanicides. (16,19, 31, 34, 35, 39, 46)

## 4.2 La Prévention

Le Centre de Recherches pour le Développement international (CRDI) aide des chercheurs et des responsables politiques à d'enrichir leurs connaissances dans différents domaines, dont celui du changement climatique et de la santé humaine. En Afrique, des équipes de recherche de huit pays explorent les liens entre les modifications du climat, l'eau et la santé. En Tunisie en particulier,

les chercheurs examinent en quoi l'incidence accrue de la leishmaniose pourrait être attribuable aux changements climatiques et à la dégradation de l'environnement.

Pour la première fois, les répercussions sociales et psychologiques que la maladie a sur les femmes ont été étudiées et il a été constaté que, même lorsque la communauté est compatissante, les femmes atteintes éprouvent un profond sentiment de dévalorisation et d'isolement en raison de leurs cicatrices.

L'analyse bioclimatique a révélé que le chevauchement des saisons chaude et pluvieuse est de plus en plus fréquent, ce qui entraîne des périodes de temps chaud et humide plus longues favorisant la transmission de la LCZ. Les températures et précipitations hivernales supérieures à la moyenne semblent être les signes les plus nets d'une multiplication du risque d'éclosion l'été suivant.

En travaillant avec le syndicat régional des agriculteurs, les chercheurs ont pu déterminer en quoi les pratiques de compostage et d'irrigation – notamment l'arrosage de nuit – multiplient le risque d'exposition aux piqûres de phlébotome. Pour préparer l'implantation d'un système d'alerte rapide, l'équipe a commencé à surveiller la végétation et les conditions climatiques locales pour créer une base de données progressives pouvant alerter rapidement les collectivités en cas d'éclosion.

Le système d'alerte peut être fondé sur les pointes météorologiques propices aux phlébotomes et sur l'expansion de la couverture végétale qui nourrissent les rats des sables locaux porteurs du parasite. Se basant sur ses premiers résultats, l'équipe examine maintenant les mesures prises par les collectivités susceptibles de réduire le risque d'infection. Les pratiques de gestion de l'eau et d'irrigation sont adaptées dans le but de limiter l'exposition à la maladie. Les agriculteurs sont encouragés à éviter d'irriguer de nuit, à limiter la saturation du sol et la perte d'eau et à réparer le matériel défectueux. En plus de réduire les risques pour la santé, ces mesures contribuent à intensifier la production agricole grâce à une irrigation plus efficace. De leur côté, les familles gardent les animaux domestiques, le fumier et les ordures à l'écart des habitations, créant ainsi des collectivités en meilleure santé.

Du fait de la collaboration avec le ministère de la Santé de la Tunisie et de l'interaction avec le syndicat régional des agriculteurs, les intervenants du secteur du développement agricole et la Direction régionale de la santé publique, les constatations émanant du projet sont intégrées aux politiques et pratiques locales. De plus, des membres de la collectivité participent activement aux mesures de prévention par le truchement d'une ONG locale créée en 2013.

Le projet, dont tirent parti quelque 26 000 habitants de sept villages de la région à l'étude, devrait pouvoir éclairer les lignes directrices nationales guidant les politiques de lutte contre la *leishmaniose*. En outre, ses enseignements pourraient être appliqués à l'ensemble de l'Afrique du

Nord et au-delà, où l'agriculture, les pratiques d'irrigation obsolètes et les changements climatiques créent des conditions semblables propices à la propagation de la LCZ.

Si ce projet est de grande importance pour la prévention de cette maladie, il reste insuffisant.

Depuis 20 ans, des équipes multidisciplinaires travaillent sur ce sujet, mais les actions préventives se limitent toujours à la lutte contre les phlébotomes par les répulsifs, les moustiquaires imprégnées, le port de vêtements recouvrant le maximum de surface, donc au respect des règles fondamentales de la prophylaxie anti phlébotomes.(16,17,20,24,28,42)



Fig 21 : Décompte des vecteurs



Site d'irrigation collective dans la zone d'étude.

Fig 22 : Site d'irrigation

## 5. Conclusion

Ce travail a été réalisé à partir d'une recherche bibliographique exhaustive et une consultation des différents centres/experts qui travaillent sur les différents volets de la question, tout cela en se référant aux descriptions des années 1980 de différentes formes cliniques des LC en Tunisie.

La LCZ restant la forme cutanée prédominante dans le centre et le sud du pays, la LCS restant localisée dans le centre du pays, alors que le LCC déborde le sud-est du pays où elle semblait être cantonnée lors de sa première description.

En plus des poussées épidémiques répétitives de la maladie, on a remarqué et de plus en plus, la coexistence de plusieurs formes de la maladie dans la même région géographique, chose qui n'était pas décrite avant.

L'incidence de la LC en Tunisie ne fait qu'augmenter, en particulier en ce qui concerne la LC zoonotique à *L. major* qui est devenue un véritable problème de santé publique (15 gouvernorats de 24 sont touchés, avec une incidence moyenne de 4000 cas /an) alors que les LC sont connues depuis longtemps en Tunisie tant en ce qui concerne la clinique que la parasitologie (premiers cas décrits en 1884 ; depuis 1985, les 3 formes noso-géographiques avec tout les autres caractères bien définis). Cette maladie a été sujet de nombreux travaux réalisés tant dans les hôpitaux hospitalo-universitaires (Tunis, Sousse, Sfax) que dans les Centres de recherches en particulier à L'Institut Pasteur de Tunis.

Mais malheureusement, malgré les multitudes des travaux de recherches qui s'intéressent à cette maladie, on ne voit pas encore de progrès ni sur le volet thérapeutique ni préventif ; les dérivés antimoniés pentavalents intra lésionnel ou par voie systémique reste le traitement de première intention, voir le seul traitement pour cette maladie.

La LC cutanée reste pour la Tunisie un vrai défi et ceci est du en grande partie à la difficulté d'instauration de programmes de contrôle d'envergure, très coûteux et difficiles à mettre en œuvre. D'où l'intérêt d'actions de lutte écologique, menées par le Ministère de l'agriculture et de l'environnement en collaboration étroite avec le ministère de la santé.

### Bibliographie

1. Achour N. Le système de santé Tunisien ; Etat des lieux et défis. 2011 :1-24.
2. Ambroise P. Séance de la SPE : Thérapeutique des Leishmanioses. Institut Pasteur Paris 2008 :123-129.
3. Aoun K., Bouratbine A. Cutaneous Leishmaniasis in North Africa, A review. Parasite 2014:1-9.
4. Aoun K, Bouratbine A et al. Données épidémiologiques et parasitologiques concernant la leishmaniose cutanée sporadique du nord de Tunisie. Parasitologie 1999 :101-103.
5. Aoun K, Amri F et al. Epidémiologie de *Leishmania L. infantum*, *L.major* et *L.Killicki* en Tunisie : Résultats et analyse de l'identification de 226 isolats humains et canins et revue de la littérature. Bull Soc PatholExot 2008 ; 101:323-328
6. Aoun K, Ben Abda I et al. Caractérisation comparative des trois formes de leishmaniose cutanée endémique en Tunisie. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2012:452-458
7. Aoun, M.F Diouani et al. *Leishmania infantum* MON1 seul zymodème isolé chez les chiens leishmaniens en Tunisie. Parasitologie 2002:1-3
8. Aoun K, Chahed MK et al. Apport de la morphologie des formes amastigotes dans la différenciation des espèces *leishmania infantum* et *leishmania major*. Archs Inst Pasteur Tunis 2003:1-4
9. Aubry P. Leishmanioses, Actualités 2014. Cour pour le diplôme de médecine tropicale des pays de l'Océan Indien.
10. Belhadj S, Djaiet Z et al. Leishmanioses viscérales et cutanées du nord ; Etude rétrospective des cas diagnostiqués à l'hôpital de la Rabta de Tunis. Bull Soc Pathol Ext 1996 ;89: 269-273
11. Ben Abda I, De Monbrison F et al .Advantages and limits of real time PCR assay and PCR restriction fragment length polymorphism for the identification of cutaneous *Leishmania* species in Tunisia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2011; 105:17-22.
12. Ben Abda I, Aoun K et al. Données épidémiologiques, cliniques et parasitologiques actualisées de la leishmaniose cutanée en Tunisie. Revue Tunisienne d'infectiologie 2009 ; 2 : 31-36.
13. Ben Alaya Bouafif N, Ben Salah A et al. Concordance des tests cutanés à la *Leishmania* en Tunisie. Archs Inst Pasteur Tunis 2001 ; 78 :1-4
14. Ben Hmida A, Fakhfakh R et al. La transition sanitaire en Tunisie au cours des 50 dernières années. Eastern Mediterranean Journal 2005;11: 181-191
15. BenHmidaA.Climat environnement et maladies à transmission vectorielle : Cas de la Leishmaniose Cutanée Zoonotique (LCZ) dans la région de Sidi Bouzid, Tunisie. Mémoire de fin d'étude 2012 : 1 -93

16. Ben Ismail R, Ben Rachid M.S. Epidémiologie des leishmanioses en Tunisie. *Maladies Tropicales Transmissibles* 1989 :73-80.
17. Ben Salah A, Kamarianakis Y. Zoonotic cutaneous leishmaniasis in central Tunisia : spatio-temporal dynamics. *International Journal of Epidemiology* 2007; 36 :991-1000
18. Bouratbine A, Aoun K et al. Spread of *Leishmania Killicki* to Central and South West Tunisia. *Parasite* 2005;12:59-63
19. Chahed M.K, Ben Salah A. Efficacité du traitement de la leishmaniose cutanée zoonotique par le glucantime en intra lésionnel dans les conditions des soins de santé de base. *Archs Inst Pasteur Tunis* 1999;76: 1-4
20. Chahed M.H. Gestion de la leishmaniose en Tunisie dans le contexte des changements climatiques. *Adaptation aux changements climatiques en Afrique. Rapport annuel : 2010-2011.*
21. Cruz I, Millet A et al. An approach for inter laboratory comparison of conventional and real time PCR assays for diagnosis of human leishmaniasis. *Experimental Parasitology* 2013; 134: 281-289
22. Decade of R&D for neglected patients. *Drugs for Neglected diseases Initiatives. Annual report 2013: 22-28*
23. Département du Développement Humain Région Moyen-Orient et Afrique du Nord. La Banque Mondiale. République tunisienne. Etude du secteur de la santé 2006 : 1-94
24. Derbali M, Chelbi I. Évaluation au laboratoire et sur le terrain de l'imidaclopride sous forme d'appâts pour les rongeurs afin de contrôler les populations de *Phlebotomus papatasi* Scopoli ,1786 (Diptera Psychodidae). *Bull Soc Pathol Exot* 2012 :1-5
25. El Fékih N, Sliti N et al. Leishmaniose muqueuse par contiguïté d'une localisation cutanée : A propos d'une nouvelle observation tunisienne. *Med Trop* 2008;68 :634-636
26. Fathallah A, M.F Saghrouni et al. Retrospective Analysis of leishmania in central Tunisia. *Current Topics in Tropical Medecine* 2012:227-252
27. Fenniche S, Souissi A et al. La leishmaniose cutanée de l'enfant en Tunisie ; Etude rétrospective de 60 cas. *Med Trop* 2006 ; 66 :456-460
28. Ghrab J, Rhim A et al. Phlebotominae ( Diptera Psychodidae) of human leishmaniosis sites in Tunisia. *Parasite* 2006 ; 13 : 23-33
29. Hammami Ghorbel H et al. Mucosal leishmaniasis of the lip: an emerging clinical form in Tunisia. *European Academy of Dermatology and Venereology* 2014:1-4
30. Haouas N, Chaker E et al. Geographical distribution updating of Tunisian leishmaniasis foci; about the isoenzymatic analysis of 694 strains. *Acta Tropica* 2012; 124:221-228
31. [http://applications.emro.who.int/dsaf/EMROPUB\\_2014\\_FR\\_1608.pdf](http://applications.emro.who.int/dsaf/EMROPUB_2014_FR_1608.pdf)
32. Institut Nationale des statistiques. [www.ins.nat.tn](http://www.ins.nat.tn)
33. Jaouadi K, Depaquit J et al. Twenty four new human cases of cutaneous leishmaniasis due to *leishmania Killicki* in Metlaoui, southwestern Tunisia; Probable role of *Phlebotomus sergenti* in the transmission. *Acta Tropica* 2012; 122: 276-283.

34. Kharfi M., Benmously R. et al. Childhood leishmaniasis report of 106 cases. *Dermatol J* 2004;10:6.
35. Louzir H, Aoun K et al. Les Leishmanioses vues au travers du réseau international des Instituts Pasteur. *Médecine Sciences* 2013 :1151-60
36. Masmoudi A, Kitar A. La leishmaniose cutanée de la face dans la région de Gafsa, Tunisie. *Clinique* 2005 : 1-6
37. Masmoudi A , Ayadi N. Polymorphisme clinique de la leishmaniose cutanée du centre et du sud tunisien. *Clinique* 2006 :1-5
38. Minodier P et al. Traitement des leishmanioses cutanées de l'adulte et de l'enfant. *Med Trop* 2005 ; 65:487-495
39. Oliveira L.F, A.O Schubach et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis in the new world. *Acta Tropica* 2011; 118:87-96
40. Rapport Annuel Institut Pasteur de Tunis 2009.
41. Statistique Direction de santé et de soins de base. 2010-2014
42. Stratégie d'adaptation du secteur de la santé au changement climatique. 2010
43. Tabbabi A ,Ghrab J et al. Habitats of sandfly vectors of *leishmania tropica* and *L major* in a mixed focus of cutaneous leishmaniasis in southeast Tunisia. *Acta Tropica* 2011; 119: 131-137
44. Toumi A, Chlif S et al. Temporal Dynamics and Impact of Climate Factors on the incidence of Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis in Central Tunisia. *PLoS Neglected Tropical diseases* 2012: 1-8
45. Turki I et al. Etats de santé des Tunisiens en 2030. Mémoire de fin d'étude 2008 : 1-100.
46. Zaghbi D, Panosian C et al. New world Cutaneous leishmaniasis : current challenges in diagnosis and parental treatment.

# Table des matières

1.	Introduction.....	1
2.	Rappel sur la Tunisie et les Leishmanioses cutanées dans le monde.	
2.1	Rappel sur la Tunisie.....	2
2.1.1.	Situation géographique.....	2
2.1.2.	Situation politique.....	2
2.1.3	Superficie et relief.....	3
2.1.4	Climat, températures, précipitations, ensoleillement et végétation.....	3
2.1.5	Contexte socio-économique.....	4
2.1.6	Profils démographiques et épidémiologiques de la population.....	4
2.1.7	Transition épidémiologique.....	5
2.2.	Rappel sur les leishmanioses cutanées dans le monde.....	6
2.2.1.	Les leishmanioses ont en commun d'une part l'épidémiologie et la physiopathologie, d'autre part la thérapeutique.....	7
2.2.1.1.	L'épidémiologie et la physiopathologie.....	7
2.2.1.1.1.	Les parasites.....	7
2.2.1.1.2.	Les vecteurs.....	7
2.2.1.1.3.	Les réservoirs de parasites.....	7
2.2.1.1.4.	Le cycle évolutif des <i>Leishmania</i> .....	8
2.2.1.1.5.	La thérapeutique.....	8
2.2.2.	Les leishmanioses viscérale et cutanée diffèrent entre elles en ce qui concerne la géographie, la clinique et le diagnostic.....	9
2.2.2.1.	La géographie.....	9
2.2.2.2	La clinique.....	9
2.2.2.3	Le diagnostic.....	10
3.	Les Leishmanioses cutanées en Tunisie.....	10
3.1	Situation en Tunisie .....	10
3.2	La leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ) .....	12
3.2.1.	Facteurs expliquant la distribution géographique de la LCZ en Tunisie.....	14
3.2.2.	Morphologie de <i>Leishmania major</i> .....	14
3.2.3.	Les aspects cliniques de la LCZ à <i>L.Major</i> .....	15
3.3.	La Leishmaniose cutanée sporadique (LCS) .....	17
3.4.	La Leishmaniose cutanée chronique (LCC) .....	19

3.5. La Leishmaniose cutanéomuqueuse.....	21
4. Les Leishmanioses cutanées, maladies tropicales négligées.....	23
4.1. Les nouveaux médicaments et les recherches thérapeutiques et vaccinales.....	23
4.2. La prévention.....	25
5. Conclusion.....	28