
LES DETERMINANTS DE LA POSITIVITE AU TEST CUTANE A LA LEISHMANINE DANS L'AIRE DE TRANSMISSION DE *LEISHMANIA INFANTUM* DANS LE CENTRE TUNISIEN

A. BEN SALAH, N. BEN ALAYA BOUAFIF*, S. CHLIF, A. GHARBI,
N. BEL HAJ HAMIDA, A. ZAATOUR & K. DELLAGI

Institut Pasteur de Tunis, 13 Place Pasteur- BP 74, 1002 Tunis Belvédère, Tunisie

* Auteur à contacter

RESUME

Dans le but d'estimer la prévalence et d'étudier les facteurs de risque de positivité au test cutané à la leishmanine (TCL), une étude transversale a été menée dans les gouvernorats de Kairouan et Kasserine entre les mois de Juin 2000 et Avril 2001 sur un échantillon de 3190 volontaires sains.

Le taux de prévalence standardisé sur l'âge de la positivité au TCL est de 45,9% (IC_{95%}= [43,9-47,9]) ce qui confirme l'hyper endémicité de la zone étudiée.

Ce taux varie en fonction des délégations ; il est le plus élevé dans le village de Zaghdoud (Kairouan) où il atteint 75,9% (IC_{95%}= [71,9-79,5]) et le moins élevé dans le village de Abdeladhim (Kasserine) avec un taux de prévalence de 6,5% (IC_{95%}= [3,7-11,0]).

L'absence de différence significative entre les deux sexes suggère une exposition similaire entre les hommes et les femmes. L'étude de la prévalence en fonction de l'âge montre un profil différent en fonction de la situation épidémiologique des différentes délégations. En effet, dans les délégations de Zaghdoud, Sidi Amor, El Hajeb et cbbika, le taux de prévalence augmente rapidement avec l'âge atteignant un plateau à plus de 80% à partir de 15 ans. Pour les autres délégations, le taux de prévalence augmente progressivement avec l'âge partant d'un niveau faible pour les moins de 5 ans et atteignant plus de 70% à partir de 45 ans. L'analyse multivariée des facteurs de risque de la positivité au TCL montre que seules la délégation et l'âge sont des déterminants de cette infection.

Mots clés : *Leishmania infantum*, infection, facteurs de risque, tests cutanés, Tunisie

ABSTRACT

This work aims to estimate prevalence and evaluate risk factors of leishmanin-skin test positivity. A cross-sectional leishmanin skin test study was carried out on a sample of 3190 healthy volunteers living in the governorates of Kairouan and Kasserine.

Age standardized prevalence of leishmanin-skin test positivity was 45,9% (CI_{95%}= [43,9-47,9]) confirming the hyper endemicity of this region.

The rate of leishmanin-skin test positivity ranged from 75,9% (CI_{95%}= [71,9-79,5]) in Zaghdoud (Kairouan) to 6,5% (CI_{95%}= [3,7-11,0]) in Abdeladhim (Kasserine).

There is no significant difference between men and women suggesting a similar exposure to infection. In the districts of Zaghdoud, Sidi Amor, El Hajeb and cbbika, age specific rates showed a rapid increasing positive prevalence with age reaching a proportion exceeding 80% after the age of 15 years.

However, the age specific prevalence from other delegations showed a progressive increasing trend with age, with a low rate for younger children and a plateau of 75% after 45 years. Multivariate analysis of leishmanin-skin test positivity risk factors showed that only district and age are determinants of this infection.

Key words: *Leishmania infantum*, infection, risk factors, skin test, Tunisia

INTRODUCTION

Les leishmanioses constituent un groupe largement répandu de maladies parasitaires dues à la présence chez l'homme d'un protozoaire flagellé appartenant au genre *Leishmania*. Parasites principalement zoonotique, les *leishmania* affectent de très nombreuses espèces de mammifères dont l'homme et sont transmises par la piqûre infectante d'un insecte, vecteur de phlébotome femelle. Chez l'homme, les leishmanioses présentent un éventail important de manifestations cliniques comprenant la leishmaniose viscérale (LV), les leishmanioses cutanées (LC), localisées ou diffuses et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM)²⁴.

Les leishmanioses sont désormais endémiques dans 88 pays et 4 continents : Afrique, Amérique (Nord et Sud), Asie et Europe. La majorité des leishmanioses sont issues des pays en voie de développement. Au total, 350 Millions de personnes sont exposées au risque de la maladie, 12 millions sont infectés et 3 millions souffrent de leishmanioses. L'incidence annuelle mondiale, toutes formes cliniques confondues, est estimée par l'OMS entre 1,5 et 2 millions de cas dont 500.000 nouveaux cas de LV^{25,41}.

Dans les pays d'endémie, l'infection asymptomatique est très fréquente et la forme patente peut se révéler à l'occasion d'un déficit acquis ou induit du système immunitaire, d'où l'augmentation du nombre de cas de LV ces dernières années, à l'occasion de l'extension de l'infection par le VIH^{22,23}. L'expression clinique de la maladie est gouvernée par une multitude de facteurs comme la malnutrition et la co-infection avec d'autres pathogènes, l'hétérogénéité de la virulence du parasite et la susceptibilité génétique de l'hôte^{21,32,39,40}.

En Tunisie, la leishmaniose viscérale (LV) sévit sous sa forme méditerranéenne infantile. C'est une zoonose causée par *Leishmania infantum* (*L.infantum*) zymodème MON.1, qui est l'agent commun de l'infection aussi bien chez l'homme que chez l'animal^{34,8,9}. L'incrimination du chien comme réservoir du parasite a été confirmée par l'isolement du même zymodème du parasite identifié chez l'homme^{13,38}. Le vecteur de *L.infantum* est le phlébotome « *phlebotomus (Larroussius) perniciosus* Newstead 1911 ». Sa transmission est saisonnière entre les mois de mai et octobre^{10,19,20}.

La prévalence de la forme asymptomatique de cette infection a été récemment estimée en Tunisie grâce au test cutané à la leishmanine (TCL). Les résultats ont

montré une prévalence globale de réaction positive au TCL de 54,7%, avec un taux significativement plus élevé parmi les patients atteints de LV (86%) ainsi que les membres de leurs familles (75%) que celui de la population générale aussi bien dans le nord (62%) que dans le sud (46%)¹⁴. Les facteurs associés à la transmission et à l'extension de cette infection asymptomatique restent encore mal élucidés.

Le TCL, qui mesure la réaction d'hypersensibilité retardée induite par l'injection intradermique de leishmanine, est un outil fréquemment utilisé, essentiellement pour l'évaluation de l'importance de la transmission à l'échelle populationnelle^{5,6,18,46,47}. Ce test est positif durant la phase aiguë de LC zoonotique et demeure, en général, positif après la guérison. Par contre, ce test est négatif durant la phase aiguë de leishmaniose viscérale puis devient et demeure positif après la résolution des symptômes. Un test positif témoigne d'un contact antérieur avec le parasite et n'est en aucun cas un indicateur de protection contre la maladie⁴⁵.

Ce présent travail vise à :

- Estimer la prévalence de la positivité au TCL à *Leishmania Infantum* dans les gouvernorats de Kairouan et de Kasserine (situés dans le centre de la Tunisie)
- Etudier les facteurs associés avec la positivité au test à la leishmanine.

MATERIEL ET METHODES

1- ZONE ET POPULATION D'ÉTUDE

Deux gouvernorats ont été inclus dans cette étude : le gouvernorat de Kairouan, situé au centre de la Tunisie, en dessous de la chaîne montagneuse «Atlas» où prédomine un climat semi aride ; et le gouvernorat de Kasserine, situé au centre ouest de la Tunisie avec un climat aride. Au total, huit délégations ont été incluses dans cette étude : six dans le gouvernorat de Kairouan (Sbikha, Oueslatia, Chbika, Sidi Amor Bouhajla, Elhajeb et Chrarda) et 2 dans le gouvernorat de Kasserine (Abdeladhim et Bouzguème).

L'échantillonnage a été construit par sondage en grappe à deux niveaux : le premier niveau est représenté par le village et le deuxième niveau par la famille. Nous avons tiré au sort d'abord un village au sein de chaque délégation, puis 50 familles au sein de chaque village (chaque village contient 250 à 500 familles au

total). Tous les membres de famille présents au moment de notre passage ont été inclus dans l'étude. L'étude a porté sur 3190 volontaires sains de tout âge et sexe, après leur consentement ou celui des parents en cas de mineurs.

2- TYPE D'ÉTUDE ET MÉTHODES D'INVESTIGATION

Il s'agit d'une étude transversale au porte à porte qui s'est déroulée entre les mois de juin 2000 et Avril 2001. Les données ont été collectées par entrevue directe structurée destinée à toute la famille, auprès de l'un des parents. Le questionnaire comporte des rubriques relatives aux données socio-démographiques (éducation et occupation du chef de famille, taille de la famille, nombre de pièces) et écologiques (sources d'eau, type d'irrigation, présence de chiens et d'autres animaux). Pour chaque individu présent lors du passage, une fiche a été remplie comportant le numéro de famille, l'âge, le sexe, la date de visite et les résultats du TCL qui est pratiqué pour tous les membres présents de la famille. La collecte des données, la pratique du test ainsi que sa lecture ont été faites par une équipe de l'Institut Pasteur de Tunis constituée par un épidémiologiste et deux techniciens.

3- LE TEST CUTANÉ À LA LEISHMANINE

Les antigènes utilisés sont des suspensions dans 0,5% de sel de phénol de 5×10^6 promastigotes / ml de *L.infantum* MHOM/TN/80/IPT1, zymodème 'MON-1 (LON-49)'. Le test a consisté en l'injection intradermique de l'antigène (0,1 ml) à la face antérieure de l'avant bras. La lecture du test a été faite 72 heures après par la mesure des deux diamètres de l'induration par la technique du « Ball point-pen ». Le test est considéré positif si la moyenne des deux mesures est supérieure ou égale à 5 mm.

4- ANALYSE STATISTIQUE

La saisie des données a été faite sur le logiciel Epi-info version 6.0. Après fusion des fichiers (chaque individu a été relié à sa famille), l'analyse statistique a été faite sur le logiciel SPSS version 10.0. Nous avons utilisé le test de χ^2 de Pearson et le test exact de Fisher pour la comparaison des pourcentages et l'analyse de variance pour la comparaison des moyennes. Le test de χ^2 est utilisé pour la comparaison de la distribution des variables socio-économiques dans notre échantillon par rapport aux données du dernier recensement de la population et de

l'habitat de 1994. Les intervalles de confiance des différents pourcentages ont été calculés en se basant sur les formules suivantes²⁸:

Limite inférieure :

$$\frac{(2np + 1,96^2 - 1) - 1,96 \sqrt{1,96^2 - (2 + \frac{1}{n}) + 4p(nq + 1)}}{2(n + 1,96^2)}$$

Limite supérieure :

$$\frac{(2np + 1,96^2 + 1) + 1,96 \sqrt{1,96^2 + (2 + \frac{1}{n}) + 4p(nq + 1)}}{2(n + 1,96^2)}$$

avec p : Le pourcentage observé, $q = 1 - p$,
 n : l'effectif observé

Etant donnée les différences de structure d'âges dans les 8 délégations étudiées, nous avons fait une standardisation directe sur l'âge (la population de référence étant la population globale).

Dans le but de contrôler le risque d'interdépendance entre les variables étudiées, du fait des clusters intra-familiaux, nous avons eu recours à la modélisation à plusieurs niveaux en utilisant le logiciel MlwiN version 1.10.0007 (Multilevel Models Project, Institute of Education July 2001). L'analyse multivariée a été faite en faisant appel au modèle de régression logistique (la variable expliquée « test à la leishmanine positif » est de type qualitatif).

RESULTATS

1- ETUDE DESCRIPTIVE

Nous avons recensé 3190 sujets issus de 1224 familles entre les mois de Février 2000 et avril 2001. Le test cutané à la leishmanine a été pratiqué pour 75,5% (2407 / 3190) des sujets recensés qui étaient présents lors du passage des enquêteurs et qui ont donné leur consentement à être inclus dans l'étude. Parmi les sujets non testés, il y a une prédominance masculine (64%). Ainsi, 33,4% des sujets masculins n'ont pas été testés versus 16,6% des sujets féminins.

De même, il existe une différence statistiquement significative dans la répartition par classes d'âges des sujets testés et non testés : il y a plus d'enfants parmi les sujets testés et plus d'adultes parmi les sujets non testés.

L'étude comparative des autres variables de l'étude chez les sujets testés et non testés montre l'absence de différence significative pour les facteurs les plus

importants pour la transmission de *L. infantum* : présence de chiens (réservoir du parasite), présence d'abri pour animaux et présence de puits pour irrigation (favorables pour le vecteur). Cependant, pour certaines variables socio-économiques comme les caractéristiques de l'habitation, nous avons noté des différences significatives.

Le pourcentage global de sujets ayant une réaction cutanée positive au TCL est de 47,4% (1140/2407). Ce taux est de 51,8% à Kairouan et de 25,2% à Kasserine ($\chi^2=95,2$; 1ddl ; $p<10^{-3}$).

Le tableau I résume la prévalence de positivité au test cutané à la leishmanine dans les différentes délégations. La prévalence de l'infection asymptomatique montre des valeurs plus élevées dans tout le nord et le centre de Kairouan par rapport au sud. Les prévalences restent significativement plus faibles à Kasserine (Figure 1). Cette distribution géographique semble corrélée avec la distribution de la prévalence de la forme patente de la LV.

Pour les sujets ayant une réaction cutanée à la leishmanine positive, la taille moyenne de cette réaction est de 9,4 mm \pm 4,3 (le mode à 6 mm, la médiane à 8,5mm et le maximum à 52,5 mm). La distribution de la taille de la réaction cutanée à leishmanine est différente en fonction des délégations. La taille moyenne varie de 14,6 mm à Chrarda à 7,7 mm à Oueslatia ($F_{\text{test}}=40,6$; ddl=7, $p<10^{-3}$)(Tableau II).

Il existe une tendance à l'augmentation de la taille moyenne en fonction de l'âge globalement et dans toutes les délégations ($F=12,5$; ddl=8 ; $p<10^{-3}$)(Tableau III).

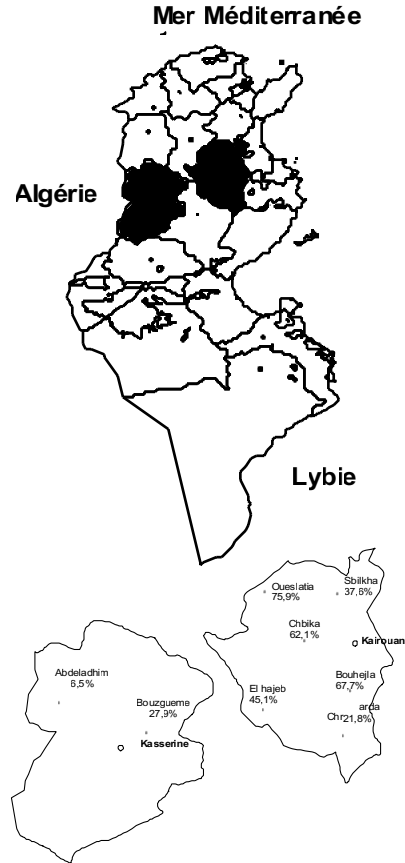


Figure 1 : Taux de prévalence de la LV et de la positivité au TCL dans les gouvernorats de Kairouan et de Kasserine

Tableau I - Prévalences (%) de positivité au TCL par délégation

Gouvernorats / Délégations	Effectif	Prévalences Standardisées [IC95%]
Kairouan		
Zaghdoud	512	75,9 [71,9 – 79,5]
Sidi Amor	271	67,7 [61,7 – 73,2]
Chbika	273	62,1 [56,0 – 67,8]
El Hajeb	252	45,1 [39,4 – 51,0]
Sbikha	457	37,6 [33,2 – 42,2]
Chrarda	238	21,8 [16,8 – 27,7]
Kasserine		
Bouzguème	197	27,9 [21,9 – 34,8]
Abdeladhim	207	6,5 [3,7 – 11,0]
Global	2407	45,9 [43,9 – 47,9]

$p<10^{-3}$

Tableau II - Comparaison de la taille moyenne de la TCL par délégation

Délégation	Effectif	Moyenne	Intervalle de confiance à 95%
Kairouan			
Chrarda	54	14,6	[12,4 ; 16,7]
Sidi Amor	178	11,8	[11,0 ; 12,6]
Chbika	155	10,7	[9,9 ; 11,3]
El Hajeb	105	9,9	[9,0 ; 10,8]
Sbikha	153	7,9	[7,5 ; 8,3]
Zaghdoud	393	7,7	[7,4 ; 7,9]
Kasserine			
Abdeladhim	42	9,0	[8,0 ; 10,0]
Bouzuème	60	8,9	[8,2 ; 9,7]
Total	1140	9,4	[8,2 ; 9,7]

p<10⁻³**Tableau III - Comparaison de la taille moyenne de la TCL par âge**

Tranches d'âges	Effectif	Moyenne	Intervalle de confiance à 95%
0 à 5 ans	38	7,7	[6,5 ; 8,9]
5 à 10 ans	93	7,8	[7,1 ; 8,4]
10 à 15 ans	159	8,1	[7,7 ; 8,5]
15 à 20 ans	125	8,1	[7,7 ; 8,5]
20 à 25 ans	101	8,7	[8,1 ; 9,2]
25 à 30 ans	87	9,2	[8,3 ; 10,1]
30 à 35 ans	66	10,1	[8,9 ; 11,3]
35 à 40 ans	82	10,4	[9,1 ; 11,7]
>= 40 ans	378	10,9	[10,3 ; 11,3]

p<10⁻³

Toutefois, le profil de cette distribution en fonction de l'âge est différent en fonction des délégations. En effet, dans les délégations de Chrarda (sud de Kairouan), Abdeladhim et Bouzuème (Kasserine), la taille moyenne est faible pour les enfants de moins de 5 ans (± 5 mm) alors qu'elle est plus importante (de 6 à 10 mm) pour les autres délégations situées dans le sud et le centre de Kairouan.

La distribution de la taille moyenne de la réaction cutanée à la leishmanine selon l'âge montre donc une grande variabilité de l'importance du contact surtout pour la tranche d'âge 0-5 ans où le risque d'évolution vers la LV est le plus grand.

2- ETUDE DE LA POSITIVITÉ DU TCL EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE

L'étude de la prévalence de positivité au TCL en fonction de l'âge et du sexe, montre un profil différent en fonction des délégations. Pour toutes les tranches d'âge, nous n'avons pas mis en évidence de différen-

ce significative en fonction du sexe et ceci dans toutes les délégations étudiées.

Dans la délégation de Ouslatia (Zaghdoud) qui montre le taux de prévalence le plus élevé, la prévalence de positivité au TCL augmente rapidement avec l'âge ; partant d'un taux assez élevé (32,7%) pour les moins de 5 ans et atteignant un plateau à partir de l'âge de 15 ans où la prévalence atteint un niveau très élevé aux alentours de 90%.

Ce profil est aussi observé pour les deux sexes. Ce profil montre que la transmission de l'infection à *L. infantum* dans cette délégation est ancienne et intense. Ce même profil est aussi observé dans les délégations de Sidi amor et Chbika avec un taux de prévalence plus faible pour les moins de 5 ans (25% et 5,7%, respectivement) et un plateau aux alentours de 80%. Dans ces deux délégations, l'infection au *L. infantum* semble être moins intense et plus récente (figures 2).

La distribution de la prévalence de positivité au TCL, en fonction de l'âge dans la délégation de El Hajeb, montre un plateau aux alentours de 40% jusqu'à 40 ans puis une augmentation rapide avec un taux atteignant plus de 70%. Ce profil témoigne d'une exposition simultanée et massive pour toutes les tranches d'âges. Pour les villages de Chrarda, Bouzguème, Sbikha et Abdeladhim, la prévalence de positivité au TCL augmente progressivement avec l'âge en partant d'un niveau de prévalence faible pour les moins de 5 ans. Ce profil témoigne d'une exposition plus précoce et moins intense (Figures 2).

3- ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DE POSITIVITÉ AU TCL

Une régression logistique, en tenant compte des clusters intra familiaux et donc de l'interdépendance entre les variables, a été faite en introduisant dans le modèle les variables démographiques, socio-économiques et écologiques. Seuls l'âge et la délégation sont significatifs (Tableau IV).

Par rapport à Bouzguème, la délégation de Oueslatia a l'OR_{ajusté} le plus élevé, suivie par les délégations de Sidi Amor, Chbika, El Hajeb, Sbikha, Abdeladhim et Chrarda. Le risque de positivité au TCL semble être équivalent pour les délégations de Abdeladhim, Bouzguème (Kasserine) et Chrarda (sud de Kairouan), et il est significativement plus important pour les autres délégations situées au nord et au centre de Kairouan.

En ajustant sur la délégation, le risque de positivité au TCL augmente progressivement avec l'âge atteignant un OR_{ajusté} de 19 pour les sujets âgés de plus de 40 ans par rapport aux enfants de moins de 5 ans.

Les résultats de l'analyse multivariée confirment que le risque de positivité au TCL est modulé essentiellement par des facteurs géographiques et démographiques.

DISCUSSION ET CONCLUSION

La LV constitue en Tunisie un problème de santé publique malgré son caractère sporadique. Elle occasionne une létalité non négligeable (6 à 15 %) et s'étend de plus en plus vers le centre du pays où elle sévit de façon importante dans le gouvernorat de Kairouan depuis 1990^{15,44}.

Entre 1957 et 1967, la LV sévissait en Tunisie sous sa forme sporadique dans des foyers stables avec une incidence estimée à 0,24/100.000 habitants¹⁶.

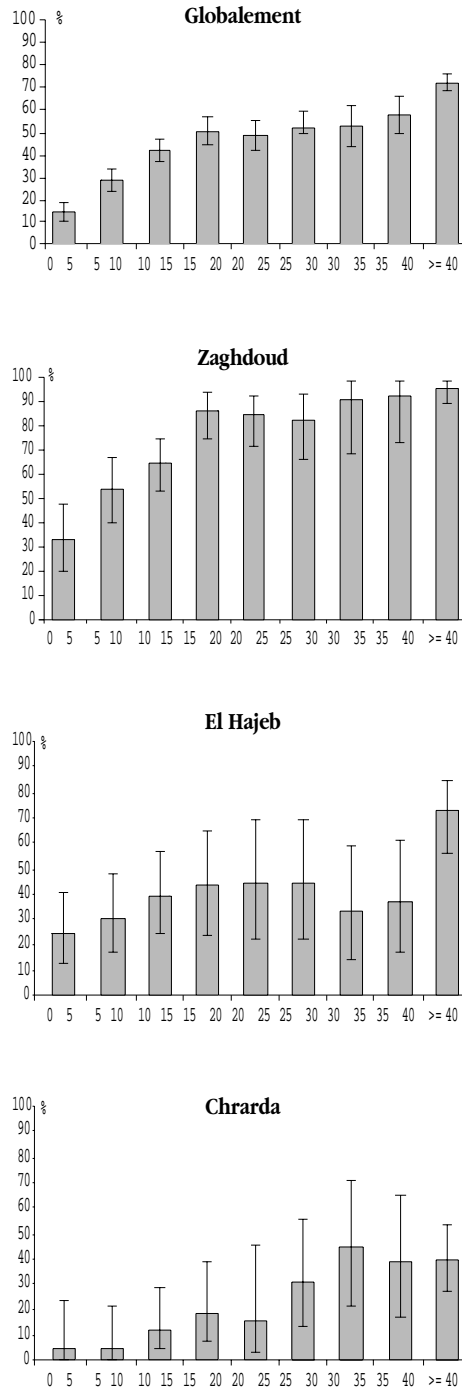


Figure 2 : Prévalence de positivité du TCL par âge globalement et par délégation

Tableau IV - Etude des facteurs de risque : Analyse multivariée

Variabiles dans la modèle (N=1917)	ORajusté
Age (années) (référence 0-5 ans)	
5-10	1,97
10-15	3,69
15-20	6,37
20-25	4,37
25-30	9,30
30-35	7,50
35-40	8,85
>=40	19,19
Délégation (référence Bouzguème)	
Chrarda	0,85
El Hajeb	2,92
Chbika	6,02
Sidi amor	7,65
Oueslatia	12,87
Shikha	1,73
Abdeladhim	0,93

Par ailleurs, et depuis la découverte du premier cas de LV infantile en Tunisie en 1903 par Laveran et Cathoire, les études épidémiologiques menées par l'Institut Pasteur de Tunis ont montré que la plupart des cas diagnostiqués sont issus du nord du pays¹¹. En revanche, depuis 1985, on a assisté à une augmentation de l'incidence annuelle des cas humains (180 cas / an) et à une extension géographique de la maladie du nord au centre et au sud du pays (plus de 45 cas par an en 1993 à Kairouan)^{7,15,34}.

Ce phénomène pourrait être expliqué par les perturbations écologiques engendrées par les projets de développement agricoles. Cette fluctuation des cas humains ne semble pas être reliée à la fluctuation des infections canines du moment où les anticorps anti-leishmaniens ont été détectés chez 10 à 20 % de la population canine dans le nord ainsi que dans le centre¹³.

Ce travail s'intéresse à l'évaluation de l'importance et des déterminants de positivité au TCL en utilisant le test cutané à la leishmanine.

La comparaison de la distribution des sujets recensés dans notre étude par âge et sexe à la distribution théorique, selon les données du recensement général de la population et de l'habitat de 1994³⁷ montre l'absence de différence significative pour le gouvernorat

de Kairouan. Dans le gouvernorat de Kasserine, notre échantillon est constitué par une population plus âgée avec une sur représentation féminine. Ce résultat est attendu du fait que seules deux délégations dans ce gouvernorat ont été incluses dans le présent travail.

Le test cutané à la leishmanine a été pratiqué pour 75,5% des sujets recensés, ce qui représente une très bonne participation à l'étude. Les sujets non testés étaient soit absents lors de notre passage, soit ils ont refusé de participer à l'étude. Parmi les sujets non testés, il y a une prédominance d'adultes de sexe masculin. Cette constatation n'est pas propre à cette étude; elle a été aussi constatée dans plusieurs autres études populationnelles tunisiennes^{12,36}. Ce biais de « non-réponse » pourrait être en rapport essentiellement avec l'absence des adultes masculins du domicile du fait du travail, ou lié à une moindre préoccupation pour la santé chez ces derniers par rapport aux femmes, d'où un désintérêt pour les enquêtes et un refus de participation.

L'étude comparative des variables de l'étude chez les sujets testés et non testés, montre l'absence de différence significative pour les facteurs les plus importants pour la transmission de *L. infantum* qui sont la présence de chiens (réservoir du parasite), la présen-

ce d'abri pour animaux et la présence de puits pour irrigation (favorables pour la transmission du vecteur). Cependant, pour certaines variables socio-économiques comme les caractéristiques de l'habitation, les sujets testés auraient plus de chance d'être en contact avec le vecteur ce qui pourrait introduire un biais de mesure et majorer la prévalence de l'infection au sein du groupe testé. Ce biais pourrait aussi diminuer la force et l'intensité de la liaison entre ces variables et l'infection.

Le taux de prévalence, standardisé sur l'âge, de positivité au TCL est de 45,9% ce qui confirme l'hyper endémicité de la zone étudiée^{14,15}. Dans les zones hyper endémiques pour la leishmaniose viscérale, le taux de positivité au test cutané à la leishmanine varie de 16 à 85%^{1,2,29,30,31,34,35}. Dans les zones de faible endémicité, ce taux varie de 0 à 5%¹⁷.

Ce taux de prévalence varie en fonction des délégations ; il est le plus élevé dans la délégation de Oueslatia où il atteint 75,9% et le moins élevé dans la délégation de Abdeladhim avec un taux de prévalence de 6,5%, ce qui démontre une variabilité dans l'extension géographique de cette infection au sein de la même région. Cette variabilité régionale est en rapport avec une variabilité dans la répartition des cas de LV dans la région où coexistent des micro-foyers de LV (Taux d'incidence variant entre 2 et 10 / 100.000 habitants) et des foyer hypo-endémiques (Taux d'incidence variant entre 0 et 0,85 / 100.000 habitants). Cette variabilité régionale pourrait être en rapport avec une exposition différente à des facteurs environnementaux³¹. L'absence de différence significative entre les deux sexes suggère que les hommes et les femmes soient exposés de façon égale.

Ce résultat est en faveur d'une transmission à l'intérieur et autour de l'habitation. Toutefois, du fait que les femmes dans le milieu rural sont impliquées autant que l'homme dans les activités d'agriculture, une exposition en dehors de l'habitation ne peut pas être exclue²⁹.

La distribution de la taille moyenne de la réaction cutanée à la leishmanine selon l'âge montre une grande variabilité de l'importance du contact surtout pour la tranche d'âge 0-5 ans où le risque d'évolution vers la LV est le plus grand. Elle démontre aussi que l'ancienneté de la transmission est variable d'un village à l'autre.

L'étude de la prévalence de l'infection asymptomatique en fonction de l'âge montre un profil différent en fonction de la situation épidémiologique des différents villages.

Dans les délégations de Oueslatia, Sidi Amor, El hajeb et Chbika, l'infection asymptomatique augmente rapidement avec l'âge avec un plateau à plus de 80% à partir de l'âge de 15 ans. Ce profil suggère une exposition intense qui intéresse simultanément la totalité de la population susceptible 15 à 20 ans plutôt^{42,43}. Ces villages constituent des zones de forte endémicité pour la LV avec une incidence cumulée des cas déclarés entre 1985 et 1996 de 2 à 10 / 100.000 habitants. En fait, depuis 1980, des projets d'agriculture (puits pour irrigation) ont été installés dans la région de Kairouan. Ces derniers auraient favorisé la transmission du parasite du fait de l'augmentation de la densité du vecteur.

Pour la délégation de Sbikha, le taux de prévalence de positivité au TCL augmente progressivement avec l'âge partant d'un niveau de prévalence faible pour les moins de 5 ans et atteignant des taux de plus de 70% à partir de 40 ans. Ces résultats montrent que la LV sévit dans cette zone sous forme endémique durant les 40 dernières années. Ce profil est en faveur d'une exposition ancienne dans cette zone. Ce profil de distribution a été décrit par plusieurs auteurs dans les anciens foyers de LV^{42,43}.

Pour les délégations de Chrarda, Bouzguème et Abdeladhim situés plus vers le sud, la prévalence de positivité au TCL augmente progressivement avec l'âge partant de taux de prévalence très faibles pour les moins de 5 ans et atteignant des taux aux alentours de 40% pour les sujets âgés de plus de 40 ans. Ce profil est en faveur d'une exposition récente et peu intense. Ces délégations sont en fait situées dans des zones encore hypo-endémiques pour la LV.

L'étude des facteurs de risque de positivité au TCL montre que seul la délégation et l'âge sont des déterminants de cette infection. Dans la littérature, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme fortement corrélés à une réaction positive au test cutané à la leishmanine. Ces facteurs sont les activités agricoles²⁹, certains facteurs comportementaux (dormir sur les lieux de travail ou en dehors du domicile), certains paramètres éco-environnementaux comme les conditions d'habitation, la présence d'animaux

domestiques et essentiellement les chiens^{26,27,31}.

Ainsi, l'extension géographique de la transmission de *L. infantum* semble être liée à des modifications environnementales qui auraient favorisées l'entretien du cycle du parasite¹⁵. Cette infection asymptomatique pourrait engendrer une immunité naturelle contre la maladie et constitue un déterminant important de sa distribution géographique. En effet, la création de terrain favorable à la transmission de la maladie dans des zones auparavant indemnes, engendre des micro foyers de LV où plusieurs sujets sont infectés; certains développent la maladie et la majorité restent asymptomatique⁴³ avec acquisition d'une immunité naturelle avec l'âge²¹.

Cette étude confirme la variabilité régionale de la distribution de positivité au TCL en rapport probablement avec une hétérogénéité dans le contact entre l'homme et le parasite, à l'occasion de création de milieux favorables au développement de ce dernier. La transmission de cette infection semble être très précoce dans la vie.

Les facteurs qui déterminent l'expression clinique de la maladie restent à élucider : virulence de l'agent pathogène, vecteur ou prédisposition de l'hôte ?

REMERCIEMENTS

Cette étude a reçu un support financier du SERST dans le cadre des contrats programmes établis avec les laboratoires de recherche (période 1999-2003).

RÉFÉRENCES

- 1- **Ali A.** (1997). Leishmaniasis survey in the Awash Valley: leishmanin skin test profile in the Upper Awash and surrounding areas. *Ethiop Med J* **35**(4): 225-33.
- 2- **Ali A. and R. W. Ashford** (1993). Visceral leishmaniasis in Ethiopia. I. Cross-sectional leishmanin skin test in an endemic locality. *Ann Trop Med Parasitol* **87**(2): 157-61.
- 3- **Aoun K., A. Bouratbine, et al.** (2001). Particular profile of the zymodemes of *Leishmania infantum* causing visceral leishmaniasis in Tunisia. *Bull Soc Pathol Exot* **94**(5): 375-7.
- 4- **Aoun K., M. F. Diouani, et al.** (2003). *Leishmania infantum* MON-1 : The only zymodeme isolated in canine leishmaniasis in Tunisia. *Bull Soc Pathol Exot* **96**(2): 77-9.
- 5- **Arana B. A., M. Roca, et al.** (1999). Evaluation of a standardized leishmanin skin test in Guatemala. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **93**(4): 394-6.
- 6- **Arbaji A. K., L. Gradoni, et al.** (1993). Leishmanin skin test survey in a focus of high endemicity of *Leishmania major* in Jordan. *Acta Trop* **54**(1): 77-9.
- 7- **Ayadi A. and R. Ben Ismail** (1991). Extension de l'aire de transmission du Kala-Azar à *Leishmania infantum* (Nicolle, 1908) vers le centre et le sud de la Tunisie. *Arch Inst Pasteur Tunis* **68**: 269-273.
- 8- **BelHadj S., F. Pratlong, et al.** (2002). Visceral leishmaniasis in Tunisia : result of the isoenzymatic characterization of 65 *Leishmania infantum* strains. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **96**(6): 627-30.
- 9- **Ben Ismail R. and M. Gramiccia** (1987a). Identificazione bio-chimica di isolati leishmania della tunisia. *Parasitologia* **28**: 186-187.
- 10- **Ben Ismail R., M. Gramiccia, et al.** (1987b). Isolation of *Leishmania major* from *Phlebotomus papatasi* in Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **81**(5): 749.
- 11- **Ben Rachid M. S., B. Hamza, et al.** (1983). Current status of leishmaniasis in Tunisia. *Ann Soc Belg Med Trop* **63**(1): 29-40.
- 12- **Ben Romdhane H., Ed.** (2001). Les cardiopathies ischémiques, l'épidémie et ses déterminants. Tunis, Institut National de Santé Publique.
- 13- **Ben Said M., A. Jaïem, et al.** (1992). Canine leishmaniasis in the region of Enfidha (Central Tunisia). Assessment of seroprevalence with direct agglutination (DAT) and indirect immunofluorescence (IFAT). *Bull Soc Pathol Exot* **85**(2): 159-63.
- 14- **Ben Salah A.** (1999). Epidemiology and modeling of visceral leishmaniasis in Tunisia. London, University of Oxford: 28-55.
- 15- **Ben Salah A., R. Ben Ismail, et al.** (2000). Investigation of the spread of human visceral leishmaniasis in central Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **94**: 382-6.
- 16- **Ben Salah A., H. Smaoui, et al.** (1994). Development of a mathematic model of the dynamics of the transmission of canine leishmaniasis. *Arch Inst Pasteur Tunis* **71**(3-4): 431-8.

- 17- **Berhe N., M. Balkew, et al.** (1998). Leishmaniasis in the middle course of the Ethiopian Rift Valley: I. Clinical and leishmanin skin test surveys. *Ethiop Med J* **36**(2): 113-22.
- 18- **Cardoso L., F. Neto, et al.** (1998). Use of a leishmanin skin test in the detection of canine Leishmania-specific cellular immunity. *Vet Parasitol* **79**(3): 213-20.
- 19- **Croset H., J. A. Rioux, et al.** (1978). The phlebotomines of Tunisia (*Diptera-Phlebotominae*). A revision of the systematics, distribution and behaviour (author's transl). *Ann Parasitol Hum Comp* **53**(6): 711-49.
- 20- **Dancesco P. and A. Chadli** (1982). Bioecologic aspects of phlebotomine sandflies in relation to human and canine visceral leishmaniasis in northern Tunisia. *Arch Inst Pasteur Tunis* **59**(2-3): 225-41.
- 21- **Davies C. R. and A. S. Mazloumi Gavvani** (1999). Age, acquired immunity and the risk of visceral leishmaniasis: a prospective study in Iran. *Parasitology* **119**(Pt 3): 247-57.
- 22- **de La Rosa R., J. A. Pineda, et al.** (2002). Incidence of and Risk Factors for Symptomatic Visceral Leishmaniasis among Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients from Spain in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Clin Microbiol* **40**(3): 762-767.
- 23- **Dedet J. P.** (2000). Les leishmanioses : actualités. *Press. Med.* 29: 1019-1026.
- 24- **Dedet J. P.** (2001). Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. Maladies infectieuses. Paris, *Encycl. Méd. Chir.* **8-506-A-10**: 11p.
- 25- **Desjeux P.** (1999). Aspects de santé publique et lutte: les leishmanioses. Dedet J. P. Paris, Ellipses: 227-236.
- 26- **Desjeux P.** (2001a). The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **95**(3): 239-43.
- 27- **Desjeux P.** (2001b). Worldwide increasing risk factors for leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol (Berl)* **190**(1-2): 77-9.
- 28- **Fleiss J. L.** (1980). An introduction to applied probability. Statistical Methods for Rates and Proportion. Fleiss J. L. New York, John Wiley & Sons: 1-19.
- 29- **Fuller G. K., G. DeSole, et al.** (1976a). Kala-azar in Ethiopia: survey and leishmanin skin test results in the middle and lower Awash River Valley. *Ethiop Med J* **14**(3): 87-94.
- 30- **Fuller G. K., A. Lemma, et al.** (1976b). Kala-azar in Ethiopia I: Leishmanin skin test in Setit Humera, a kala-azar endemic area in northwestern Ethiopia. *Ann Trop Med Parasitol* **70**(2): 147-63.
- 31- **Fuller G. K., A. Lemma, et al.** (1979). Kala-azar in Ethiopia: survey of south-west Ethiopia. The Leishmanin skin test and epidemiological studies. *Ann Trop Med Parasitol* **73**(5): 417-30.
- 32- **Goto H., R. Carneiro Leao, et al.** (1987). Immunological parameters of visceral leishmaniasis of *Leishmania major*-infected golden hamsters. *Allergol Immunopathol (Madr)* **15**(6): 349-53.
- 33- **Hailu A., N. Berhe, et al.** (1997). Use of *Leishmania major* derived leishmanin for skin test surveys of visceral leishmaniasis in Ethiopia. *East Afr Med J* **74**(1): 41-5.
- 34- **Hailu A., N. Berhe, et al.** (1996a). Seroepidemiological and leishmanin skin test surveys of visceral leishmaniasis in south and southwest Ethiopia. *Ethiop Med J* **34**(1): 11-23.
- 35- **Hailu A., N. Berhe, et al.** (1996b). Visceral leishmaniasis in Gambela, western Ethiopia. *Ethiop Med J* **34**(1): 33-42.
- 36- **INNTA** (1996). Evaluation de l'état nutritionnel de la population tunisienne. Tunis, Institut national de Nutrition et de technologie Alimentaire.
- 37- **INS**, Ed. (1994). Principales caractéristiques démographiques de la population. recensement général de la population et de l'habitat. Tunis, Institut National de la statistique.
- 38- **Kedous A.** (1988). Enquête éco-épidémiologique sur le Kala-azar dans le gouvernorat de sidi Bouzid. Etude du réservoir canin. Tunis, Fac. Med. Tunis: 152.
- 39- **Khaldi F., E. Achouri, et al.** (1991). Visceral leishmaniasis in children. A study of hospitalized cases from 1974 to 1988 at the Children's Hospital in Tunis. *Med Trop (Mars)* **51**(2): 143-8.
- 40- **Louzir H., H. Triki, et al.** (1993). Risk factors for visceral leishmaniasis: role of Epstein-Barr virus infection. *Arch Inst Pasteur Tunis* **70**(3-4): 357-62.

- 41- OMS (1998). Augmentation brutale du nombre de cas de leishmaniose viscérale dans la corne de l'Afrique. Communiqué OMS/23. Genève, OMS: 2p.
- 42- Pampiglione S., P. E. Manson-Bahr, et al. (1976). Studies on Mediterranean leishmaniasis. IV. The leishmanin skin test in cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **70**(1): 62-5.
- 43- Pampiglione S., P. E. Manson-Bahr, et al. (1975). Studies in Mediterranean leishmaniasis. 3. The leishmanin skin test in kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **69**(1): 60-8.
- 44- Pousse H., A. Besbes, et al. (1995). Epidemiology of human visceral leishmaniasis in Tunisia. *J Trop Pediatr* **41**(3): 191-2.
- 45- Reed S. G., R. Badaro, et al. (1986). Selection of a skin test antigen for American visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* **35**(1): 79-85.
- 46- Saran R., A. K. Gupta, et al. (1991). Leishmanin skin test in clinical and subclinical kala-azar cases. *J Commun Dis* **23**(2): 135-7.
- 47- Sassi A., H. Louzir, et al. (1999). Leishmanin skin test lymphoproliferative responses and cytokine production after symptomatic or asymptomatic *Leishmania major* infection in Tunisia. *Clin Exp Immunol* **116**(1): 127-32.