

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°:26

**ECOÉPIDÉMIOLOGIE DE LA LEISHMANIOSE VISCÉRALE
AU MAROC**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mme Hajar ELBAROUDI ép. BENOMAR

Née le 02 Mars 1988 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Leishmaniose viscérale- *Leishmania infantum*- Epidémiologie- Maroc

JURY

Mr. I. LAHLOU AMINE Professeur de Microbiologie	PRESIDENT
Mr. B. E. LMIMOUNI Professeur de Parasitologie	RAPPORTEUR
Mr. M. RABHI Professeur de Médecine interne	} JUGES
Mme. S. TELLAL Professeur de biochimie	
Mme. H. KABBAJ Professeur agrégé de Microbiologie	} MEMBRE ASSOCIE
Mr. A. LAAMRANI IDRISSE Chef de service des Maladies Parasitaires Ministère de la santé	

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْعَظِيمِ

﴿سورة البقرة: من الآية: 31﴾



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALID Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Med Charaf Eddine

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique



Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie



Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie



Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie



Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne



Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed

Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophthalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie

(mise en disposition)



Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Ophthalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo ptisiologie
Hématologie
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé

Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophthalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophthalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne



Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said*
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*
 Pr. ZOUHAIR Said*

Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie



Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique



Immunologie
Anesthésie Réanimation*
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies

Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie



Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



DEDICACES

A mon cher père,
Mohammed ELBAROUDI

*En témoignage de tant d'années de sacrifices,
d'encouragement et de prières.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le
respect que j'ai toujours pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et
mon bien être.*

*Veillez trouver dans ce travail, le fruit de vos sacrifices, ainsi que le témoignage
de ma grande reconnaissance.*

*Puisse dieu vous procure bonheur, santé, longue vie et vous garde à mes côtés le
plus longtemps possible.*

A ma chère mère, Latifa OUAICH

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi lesymbole de la bonté par excellence, la source de tendresse etl'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager etde prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pourexprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'ascessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfanceet même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que sesenfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études .

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profondamour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver ett'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon cher mari bien aimé,

Benaïssa BENOMAR

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme
sœur et la lumière de mon chemin.*

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sanségale, ton profond
attachement m'ont permis de réussir mesétudes.*

*Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail
n'aurait vu le jour.*

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit
témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

A mon cher frère Mehdi ELBAROUDI

A mes deux chères sœurs Fatima ezzahra et Sara ELBAROUDI

*A mes deux beaux-frères Fdil BOUCHLAQEM et Driss KADI et ma petite
nièce Malak*

*Je ne saurais exprimer ma reconnaissance et ma gratitude envers vous pour votre
soutien et votre patience.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance et la profonde
affection.*

Que dieu vous protège et vous assure bonheur et santé et succès dans votre vie.

A ma grand-mère Fatima TOBI

A mes oncles et tantes

A mes cousins et cousines

A tous les membres de la famille ELBAROUDI et OUAICH

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère, je vous dédie
ce travail.*

Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.

A mes chers beaux-parents Hassan BENOMAR et Afaf SEFIANI

A mes beaux-frères Youssef, Yassine, Abdeslam et sa femme Dounia

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour
vous.*

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes chères ami(e)s et collègues

*Ghislaine CHANA, Btissam BELAICH, Nadia ELKASSOUANI, Chaymae
RAISS, Amale MRANI ALAOUI, Fatine HIDIKI, Maha ELYOUNSSI,...*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies
sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de
tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie
ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de prospérité.*

REMERCIEMENTS

*A Notre Maître et Président de Jury de Thèse
Monsieur le Professeur Idriss LAHLOU AMINE
Professeur de Microbiologie
Chef de Service du Laboratoire de Recherche et de Biosécurité P3 à l'HMIMV-
RABAT*

*Vous m'avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger à la présidence
de mon jury de thèse.*

Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma considération.

Puisse dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, bonheur et prospérité.

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur Badreddine LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie
Chef de Service du Laboratoire de Parasitologie et Mycologie à l'HMIMV-
RABAT*

*Je tiens tout d'abord à vous remercier de m'avoir fait confiance pour la
réalisation de ce travail.*

*Vous m'avez guidée avec vos conseils éclairés et vos précieuses remarques dans
l'élaboration de ce sujet à chacune de ces étapes, je vous en suis très
reconnaissante.*

*Votre gentillesse, vos qualités humaines et professionnelles m'ont beaucoup
touchée lors de notre collaboration.*

*Permettez-moi de vous exprimer mes sentiments les plus respectueux et ma
profonde gratitude.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur Moncef RABHI
Professeur de Médecine interne*

*Je vous remercie vivement de m'honorer de votre présence
au sein du jury de ma thèse.*

Veillez accepter, cher maître, ma sincère et ma profonde reconnaissance.

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur Saida TELLAL
Professeur de Biochimie
Chef de service de la formation continue de l'HMIMV*

Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande considération.

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur Hakima KABBAL
Professeur agrégé de Microbiologie*

*Je suis très heureuse de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi
ce respectable jury.*

*Qu'il me soit permis, cher maître, de vous exprimer toute ma gratitude et ma
profonde admiration.*

A Notre Juge de Thèse

Monsieur le Docteur Abderrahmane LAAMRANI IDRISSE

*Chef de service des maladies parasitaires, Direction de l'épidémiologie et de lutte
contre les maladies, Ministère de la Santé*

*Je vous remercie vivement de m'honorer de votre présence
au sein du jury de ma thèse et de m'avoir donné la possibilité d'utiliser vos
ressources pour les besoins de ce travail.*

Veillez accepter, cher maître, ma sincère et ma profonde reconnaissance.

*A Monsieur Haddou NHAMMI de la Direction de l'épidémiologie et de lutte
contre les maladies*

*Vous avez contribué de près à la réalisation de ce travail, vous m'avez facilité la
tâche pour la collecte des données*

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

*A Monsieur le Docteur Abdellatif SRIFI pharmacien résident en Biologie
médicale*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances, votre
esprit critique et vos encouragements.*

A Monsieur le Docteur Raoul KARFO pharmacien résident en Biologie médicale

*Un grand merci pour avoir participé à la réalisation de ce travail, pour votre
patience, vos conseils et votre gentillesse.*

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique

AMB: Amphotéricine B

ATP: Adénosine triphosphate

DAT: Test d'agglutination direct

DELM: Direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies

ECG: Electrocardiogramme

ELISA: Enzyme-linked-immunosorbent-assay

HMIMV : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

IFI: Immunofluorescence indirecte

IFN- γ : Interféron-gamma

INJ: Injection

IM: Intramusculaire

IV: Intraveineuse

JR: Jour

KG: Kilogramme

L: *Leishmania*

LV: Leishmaniose viscérale

L-AmB: Amphotéricine B liposomale

MGG: May-Grünwald Giemsa

NNN: Novy-Nicolle-Mc Neal

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymérase chaîne réaction

SIDA: Syndrome d'immunodéficience acquise

VIH: Virus d'immunodéficience Humaine

Liste des figures et tableaux

FIGURES :

Figure 1 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction des années.

Figure 2 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction de l'âge.

Figure 3 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction du sexe.

Figure 5 : Répartition du pourcentage de cas de LV par province.

Figure 6: Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction des mois.

Figure 7 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction des saisons.

Figure 8 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction du type de dépistage.

Figure 9 :Répartition géographique de la LV dans le Monde.

Figure 10 : Répartition des différentes formes de leishmaniose au Maroc.

Figure 11 : Leishmanies sous forme promastigote et amastigote.

Figure 12 : Diagramme schématique du cycle de vie de *Leishmania*.

Figure 13 : Morphologie du phlébotome.

Figure 14 : Cycle de vie du phlébotome.

Figure 15 : Enfant atteint de la leishmaniose viscérale.

Figure 16 : Structure chimique du stibogluconate de sodium (a) et de l'antimoniote méglumine(b).

Figure 17: Structure chimique de l'amphotéricineB.

Figure 18 : Formule chimique de la pentamidine.

Figure 19: Structure chimique de la Paromomycine.

Figure 20 : Structure chimique de la miltéfosine.

Figure 21 : Structure chimique de sitamaquine.

Figure 22 :Structure chimique d'allopurinol.

TABLEAUX :

Tableau 1 : Répartition des effectifs de la LV en fonction des années.

Tableau 2 : Répartition des effectifs de la LV en fonction de l'âge.

Tableau 3 : Répartition des effectifs de la LV en fonction du sexe.

Tableau 4 : Répartition des effectifs de la LV par province.

Tableau 5: Répartition des effectifs de la LV en fonction des mois.

Tableau 6 : Répartition des effectifs de la LV en fonction des saisons.

Tableau 7 : Répartition des effectifs de la LV en fonction du type de dépistage.

Tableau 8 : Les principaux complexes du genre *Leishmania* répartis selon le sous-genre, le domaine géographique et l'expression clinique principale.

Tableau 9 : Classification phylogénétique du genre *Leishmania*. (Selon RIOUX et LANOTTE, 1993)

Tableau 10 : Les réservoirs des leishmanies.

Tableau 11 : Nombre de cas de LV dans certaines régions du Maroc.

Tableau 12 : Avantages et Limites des techniques du sérodiagnostics de la leishmaniose viscérale.

Tableau 13 : Recommandations du centre de référence pour le traitement de la LV dans le monde.

Tableau 14: Recommandation du ministère de la santé pour le traitement de la leishmaniose au Maroc.

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION.....	2
II-MATERIELS ET METHODES.....	5
II.1 Lieu, type et période d'étude.....	5
II.2 Critères d'inclusion.....	5
II.3 Méthodologie.....	5
II.4 Analyse statistique.....	5
III-RESULTATS.....	7
III.1 Répartition annuelle des cas de la LV à <i>L.infantum</i>	7
III.2 Répartition des cas de la LV à <i>L.infantum</i> par tranche d'âge.....	8
III.3 Répartition des cas de la LV à <i>L.infantum</i> par sexe.....	9
III.4 Répartition des cas de la LV à <i>L.infantum</i> par province.....	10
III.5 Répartition des cas de la LV à <i>L.infantum</i> par mois de diagnostic.....	13
III.6 Répartition saisonnière des cas de la LV à <i>L.infantum</i>	14
III.7 Répartition des cas de la LV par type de dépistage.....	15
IV-DISCUSSION.....	18
IV.1 Historique.....	18
Dans l'ancien monde.....	18
Dans le nouveau monde.....	18
Au Maroc.....	19
IV.2Epidémiologie.....	19
IV.2.1 Répartition géographique.....	19
IV.2.2 Les facteurs qui conditionnent la répartition géographique.....	22
IV.2.3 Parasite.....	23
IV.2.4 Vecteurs.....	30
IV.2.5 Réservoirs.....	32
IV.2.6 Transmission.....	34
IV.2.7 Interaction <i>Leishmania</i> -cellule hôte du vertébré.....	34
IV.2.8 Réponse immunitaire.....	34
IV.2.9 Effet de la salive du phlébotome sur l'immunité.....	36
IV.2.10 LV et immunodépression.....	36
IV.3 Situation actuelle de la LV à <i>L.infantum</i> au Maroc.....	37

IV.4 Aspects cliniques	41
IV.4.1 La LV à <i>L.infantum</i> chez l'enfant.....	41
Période d'invasion.....	41
Période d'état.....	42
Evolution.....	43
IV.4.2 La LV à <i>L.infantum</i> chez l'adulte.....	45
IV.4.3 La LV à <i>L.infantum</i> chez l'immunodéprimé	45
IV.5 Diagnostic	45
IV.5.1 Diagnostic d'orientation.....	45
IV.5.2 Diagnostic de présomption	46
IV.5.3 Diagnostic de certitude.....	46
a/Recherche du parasite	46
b/Sérologie	48
c/Biologie moléculaire	52
IV.6 Traitement.....	54
IV.6.1 Traitement parentéral	55
IV.6.2 Traitement oral.....	69
IV.6.3 Immunothérapie.....	73
IV.6.4 Facteurs influençant le choix de la thérapie.....	75
IV.6.5 Stratégies thérapeutiques.....	76
IV.6.5.1 Chez l'immunocompétent.....	76
IV.6.5.2 Chez l'immunodéprimé.....	77
IV.7 Stratégies préventives.....	80
IV.8 Programme national de lutte contre la LV au Maroc	84
V-CONCLUSION	87
RESUMES	
ANNEXES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

I. INTRODUCTION

I -INTRODUCTION

La leishmaniose viscérale est une zoonose due à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. La transmission est d'origine vectorielle, le vecteur est un insecte diptère hématophage appelé phlébotome particulièrement la femelle, le chien représente le principal réservoir du parasite. [1]

C'est une maladie émergente et étroitement liée à l'état de l'environnement.

La permanence de cette infection dépend de la richesse en insectes vecteurs ainsi que celle du portage du parasite par le chien.

La leishmaniose viscérale appelée également KALA-AZAR connaît une large distribution géographique avec apparition de nouveaux foyers même dans les pays initialement connus indemnes. [1]

L'incidence annuelle de cette maladie est estimée par l'OMS à 500 000 cas/an pour la plupart dans des régions en voie de développement à l'exception de l'Europe méridionale. [2]

Dans le bassin méditerranéen, la LV sévit selon un mode endémique et représente un réel problème de santé publique.

Au Maroc, la LV est connue depuis 1913, c'est une maladie hypoendémique à déclaration obligatoire principalement infantile, sa survenue chez l'adulte immunocompétent est rare, cette parasitose se localise dans les régions du Rif et du pré-Rif (Al Hoceima, Tetouan, Chefchaouen, Taza, Taounate, Sidi kacem, Fès, Meknès et Nador) sans pour autant exclure d'autres régions du pays. [3]

Chez les patients infectés par le VIH, la LV constitue une infection opportuniste dont l'incidence a diminué depuis l'utilisation de traitements antirétroviraux efficaces. [4]

La lutte contre ce fléau passe obligatoirement par une parfaite connaissance de la maladie notamment son cycle de transmission mais aussi son aspect clinique et le perfectionnement des moyens diagnostiques permettant ainsi une meilleure prise en charge du patient.

Notre étude porte sur les cas déclarés dans différentes régions du Maroc auprès de la direction d'épidémiologie du Ministère de la santé au service des maladies parasitaires entre 2009 et 2012.

Elle a pour but :

-De restituer les connaissances actuelles, concernant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de cette parasitose.

-D'évaluer les caractéristiques épidémiologiques des cas de leishmaniose viscérale, recensés dans toutes les régions du Maroc au cours des années 2009-2012.

Dans notre travail nous rapportons et analysons les résultats de notre étude avec un rappel théorique des données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

II. MATÉRIELS ET MÉTODES

II- MATERIEL ET METHODES :

II.1 Lieu, type et période d'étude :

Notre travail est une étude transversale rétrospective descriptive des cas de leishmaniose viscérale enregistrés sur une période de quatre ans « 2009-2012 » au niveau de la direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies du Ministère de la santé, au service des maladies parasitaires en collaboration avec le laboratoire de parasitologie et mycologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat.

II.2 Critères d'inclusion :

Sont inclus dans l'étude tous les patients diagnostiqués et déclarés pour une leishmaniose viscérale durant la période choisie sans autres critères de sélection.

II.3 Méthodologie :

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude ont été tirés de la direction d'épidémiologie du Ministère de la Santé, service des maladies parasitaires sous forme d'une base de données EXCEL qui a été constituée au fur et à mesure durant ces quatre années 2009-2012.

Les données fournies comportent des informations sur les patients atteints de leishmaniose viscérale, à savoir : le nom, prénom, numéro d'entrée, sexe, âge, région et province d'origine et de déclaration, lieu d'hospitalisation, type et mois de dépistage, année.

II.4 Analyse statistique :

La base de données EXCEL a été codifiée pour faciliter l'utilisation d'un logiciel d'analyse statistique. Le logiciel d'analyse statistique utilisé est le SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences) qui nous a fourni pour chaque variable une fréquence et un pourcentage.

La population de l'étude a été décrite en termes d'âge et de sexe, de répartition par région et par province, de leur milieu social, de la maladie. Les données qualitatives ont été analysées en utilisant le *test chi2* et les variables quantitatives par le *test t* de *Student*. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue pour la significativité statistique.

III. RESULTATS

III-RESULTATS :

Durant la période d'étude, 493 cas de leishmaniose viscérale sont inclus.

III.1 Répartition annuelle des cas de LV à *L.infantum* :

La répartition des 493 cas est assez homogène. La fréquence de la LV durant ces 4 années d'étude (2009-2012) est stationnaire et estimée entre 107 et 139 cas par an. La moyenne étant de 117 cas. Le maximum de cas est recensé en 2010 soit 28,20% (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des effectifs de la LV en fonction des années

Année	Effectifs	Pourcentage(%)
2009	134	27,20
2010	139	28,20
2011	107	21,70
2012	113	22,90
Total	493	100

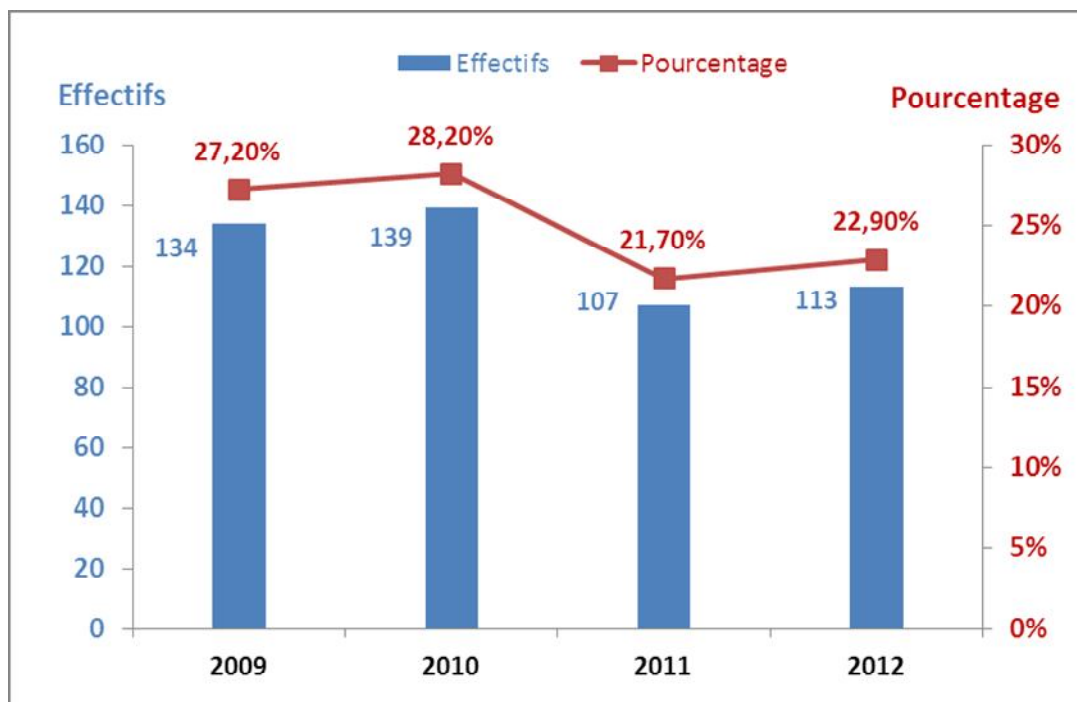


Figure 1 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction des années

III.2 Répartition des cas de LV à *L.infantum* par tranche d'âge :

La moyenne d'âge est de $5,49 \pm 9,6$ ans [1-67ans]. Ainsi, durant la période d'étude, 449 enfants sont atteints soit 91,07% contre 44 adultes soit 8,92%.

La tranche d'âge de 0 à 6 ans est la plus touchée avec 411 cas soit 83,40%.

Pour les adultes la tranche d'âge la plus touchée est celle de [21-60ans] avec 5,90% du total des cas.

Tableau 2 : Répartition des effectifs de la LV en fonction de l'âge

Tranche d'âge(ans)	Effectifs	Pourcentage (%)
[1-6]	411	83,40
[7-13]	38	7,70
[14-20]	12	2,40
[21-60]	29	5,90
[61- +++]	3	0,60
Total	493	100

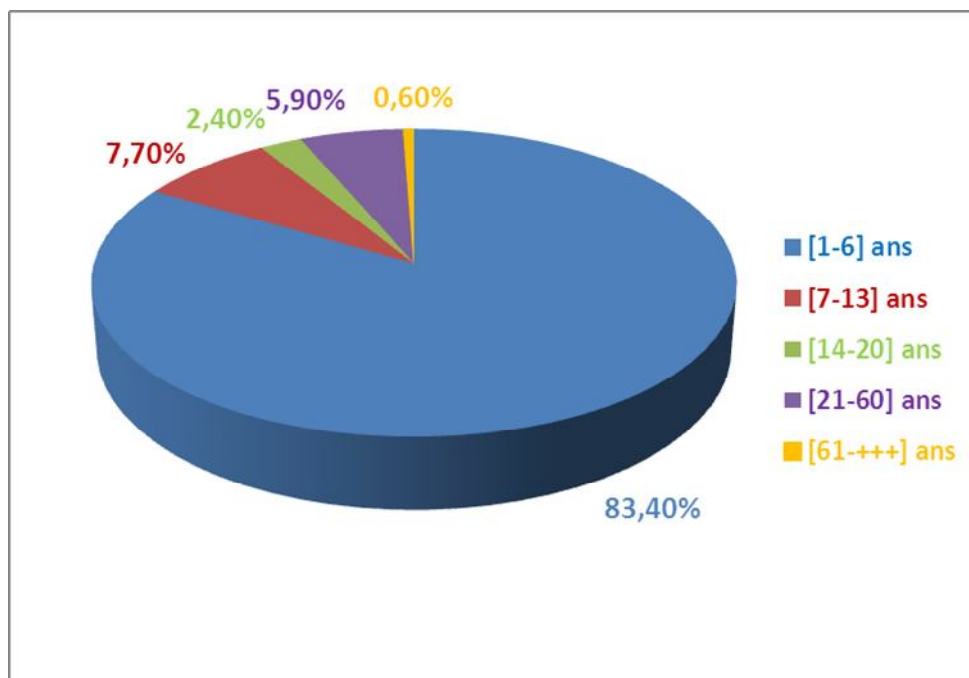


Figure 2 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction de l'âge

➤ **Influence de l'âge sur les cas de LV:**

L'étude analytique utilisant le test khi 2 a montré que l'âge n'a pas d'influence sur la pathologie ($p=0,995$).

III.3 Répartition des cas de LV à *L.infantum* par sexe :

Parmi les 493 cas de LV, 257 cas soit 52,10% sont de sexe masculin et 235 cas soit 47,70% sont de sexe féminin soit un sexe ratio H/F de 1,09. Le sexe d'un seul cas n'est pas renseigné.

Tableau 3 : Répartition des effectifs de la LV en fonction du sexe

Sexe	Effectifs	Pourcentage(%)
Masculin	257	52,10
Féminin	235	47,70
NR*	1	0,20
Total	493	100

* NR : non renseigné

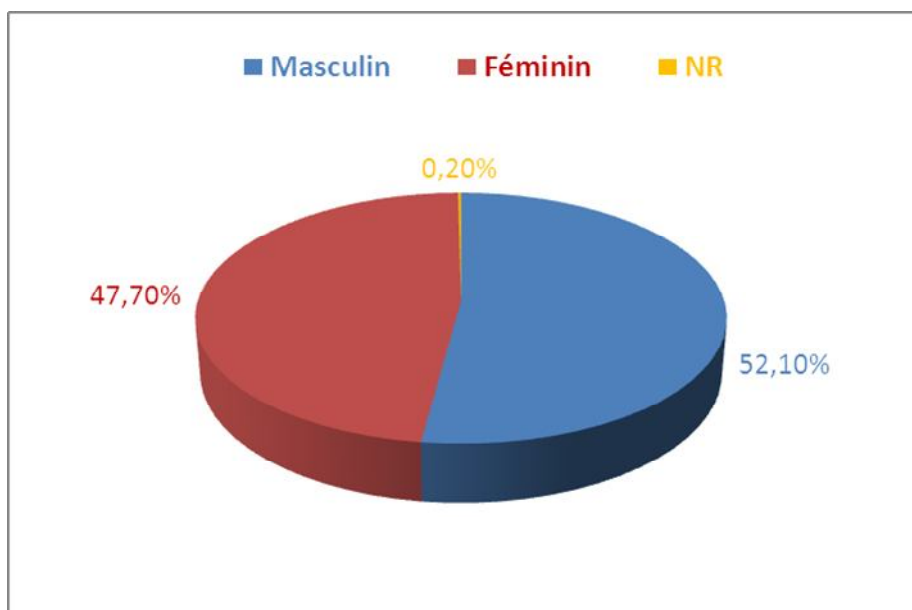


Figure 3 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction du sexe

➤ **Influence du sexe sur les résultats :**

L'étude analytique utilisant le test khi 2 a montré qu'il n'y a pas d'influence du sexe sur la leishmaniose viscérale ($p=0,292$).

III.4 Répartition des cas de LV à *L.infantum* par province :

La région de Taounate est la plus touchée durant ces 4 années d'étude avec 74 cas soit 15% suivie de Chefchaouen avec 63 cas soit 12,8%, Taza avec 48 cas soit 9,7%, Al Hoceima avec 39 cas soit 7,9%, Sefrou avec 31 cas soit 6,3%, Moulay yacoub avec 29 cas soit 5,9% et Fès avec 24 cas soit 4,9%. Pour 2,4% des cas recensés, la province n'a pas été renseignée.

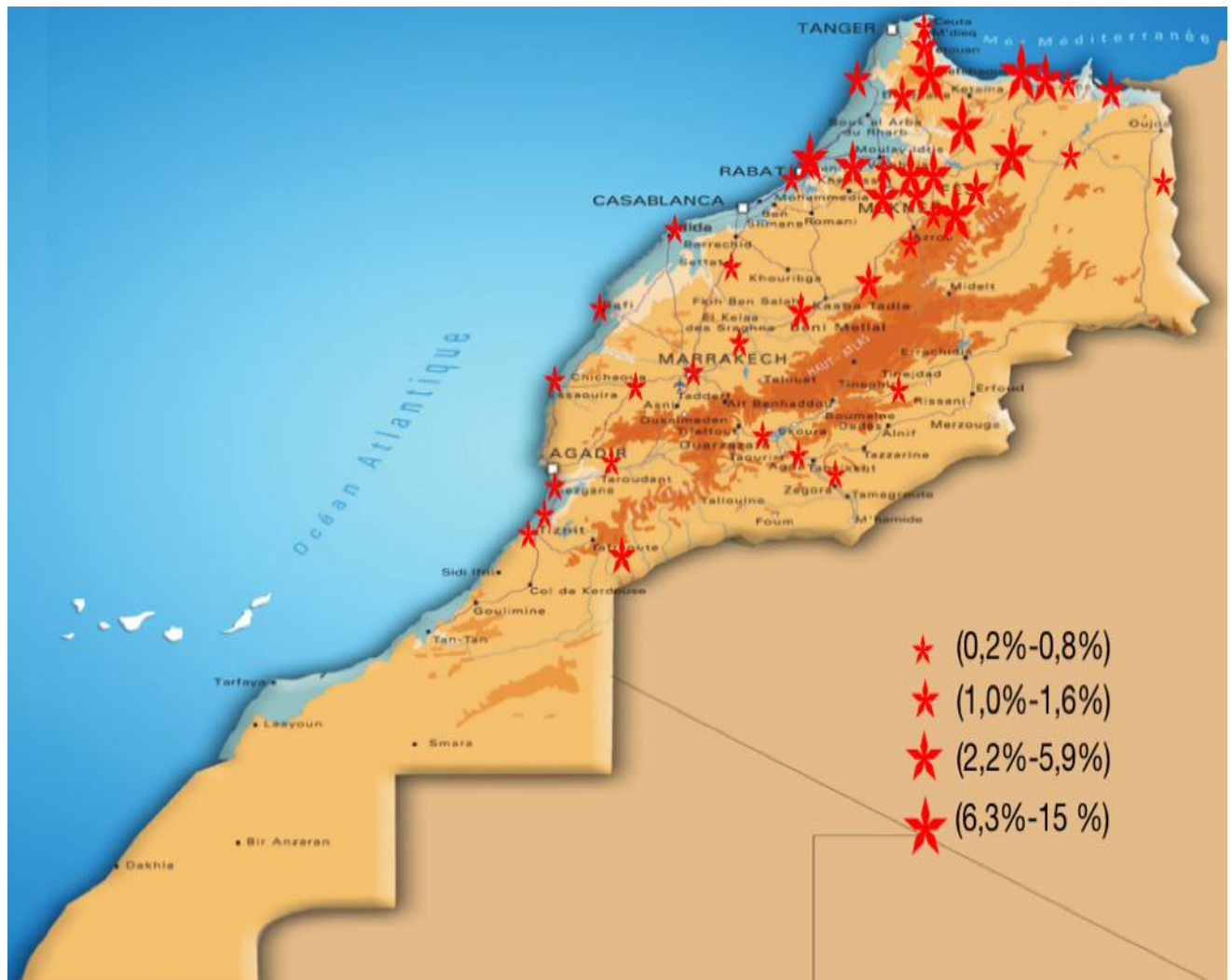


Figure 4: Répartition géographique des cas recensés durant la période d'étude

Tableau 4 : Répartition des effectifs de la LV par province

Province	Effectifs	Pourcentage(%)
Taounate	74	15,0
Chefchaouen	63	12,8
Taza	48	9,7
Al Hoceima	39	7,9
Sefrou	31	6,3
Moulay yacoub	29	5,9
Fès	24	4,9
Sidi kacem	17	3,4
Meknès	16	3,2
Kenitra	12	2,4
Non renseignée	12	2,4
Nador	11	2,2
Tetouan	8	1,6
Benimellal	7	1,4
Ouezzane	7	1,4
Azilal	7	1,4
Laarache	6	1,2
Tata	6	1,2
El hajeb	5	1,0
Berkane	5	1,0
Boulmane	5	1,0
Zagoura	4	0,8
Khemisset	4	0,8
Driouch	4	0,8
Ouarzazate	4	0,8
Khenifra	4	0,8
Taurit	4	0,8
Alhaouz	3	0,6
Mdiq-fnideq	3	0,6
Guerssif	3	0,6
Marrakech	3	0,6
Chichaoua	3	0,6
Safi	3	0,6
Essaouira	3	0,6
Tinguir	2	0,4
Salé	2	0,4
El jadida	2	0,4
Chtouka ait Baha	2	0,4
Jrada	1	0,2
Taroudante	1	0,2
Kalaat sraghna	1	0,2
Settat	1	0,2
Ifrane	1	0,2
Inzgane	1	0,2
Temara	1	0,2
Tiznit	1	0,2
Total	493	100

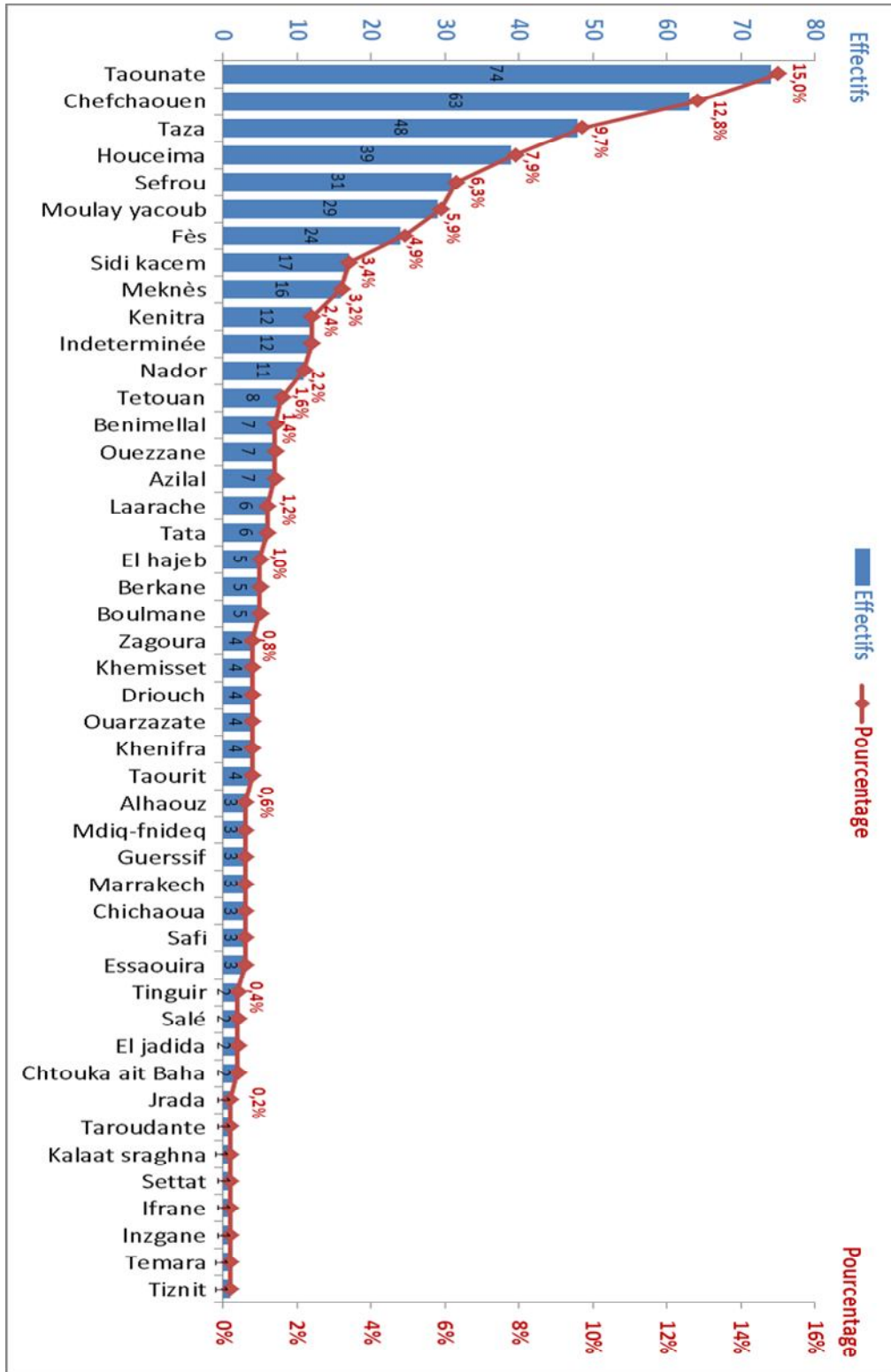


Figure 5 : Répartition du pourcentage de cas de LV par province

III.5 Répartition des cas de LV à *L.infantum* par mois de diagnostic:

La LV est présente toute l'année avec toutefois des mois de prédilection. Ainsi, un pic de recensement est visualisé en Avril, Mai, Juin et Juillet avec respectivement (61, 56, 58 et 62 cas). Dans 4 cas étant cet item n'a pas été renseigné.

Tableau 5: Répartition des effectifs de la LV en fonction des mois

Mois	Effectifs	Pourcentage(%)
Janvier	29	5,9
Février	26	5,3
Mars	40	8,1
Avril	61	12,4
Mai	56	11,4
Juin	58	11,8
Juillet	62	12,6
Aout	43	8,7
Septembre	36	7,3
Octobre	35	7,1
Novembre	19	3,9
Décembre	24	4,9
NR*	4	0,8
Total	493	100

* NR : non renseigné

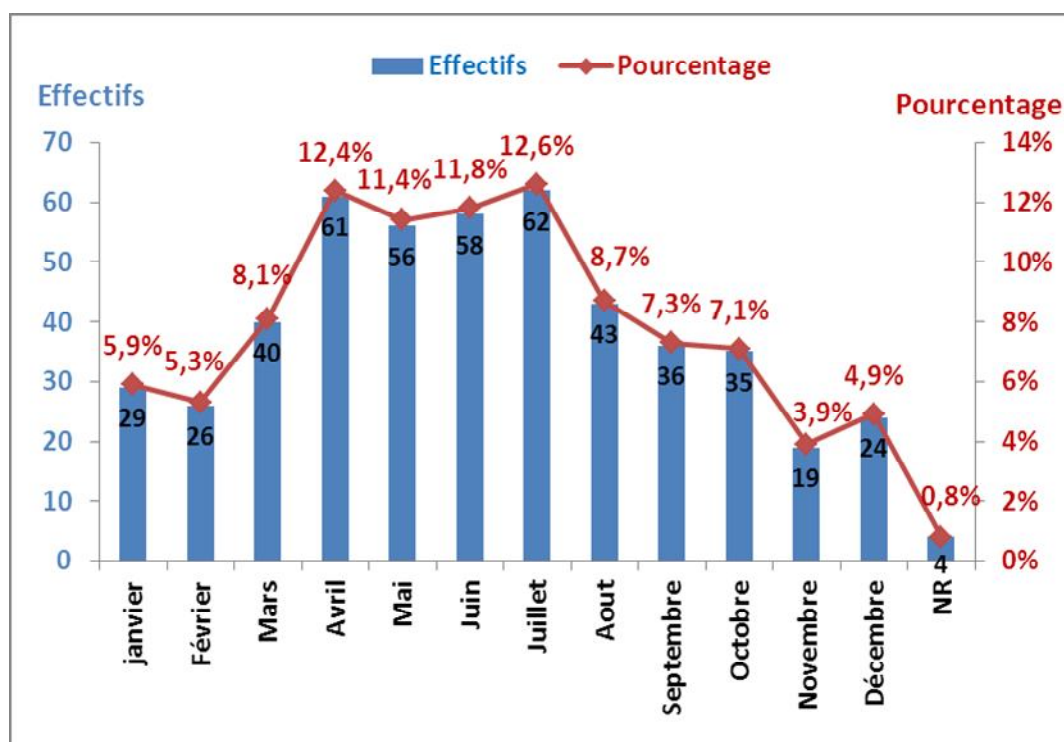


Figure 6: Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction des mois

III.6 Répartition saisonnière des cas de LV à *L.infantum* :

Les cas recensés se répartissent tout au long des 4 saisons avec 95 cas soit 19,3% en Hiver, 175 cas soit 35,5% au Printemps, 141 cas soit 28,6% en Eté et 78 cas soit 15,8% en Automne. Le maximum de cas étant observé au Printemps avec 35,5%. Dans 4 cas cet item n'a pas été renseigné.

Tableau 6 : Répartition des effectifs de la LV en fonction des saisons

Saisons	Effectifs	Pourcentage(%)
Hiver	95	19,3
Printemps	175	35,5
Eté	141	28,6
Automne	78	15,8
NR	4	0,8
Total	493	100

* NR : non renseigné

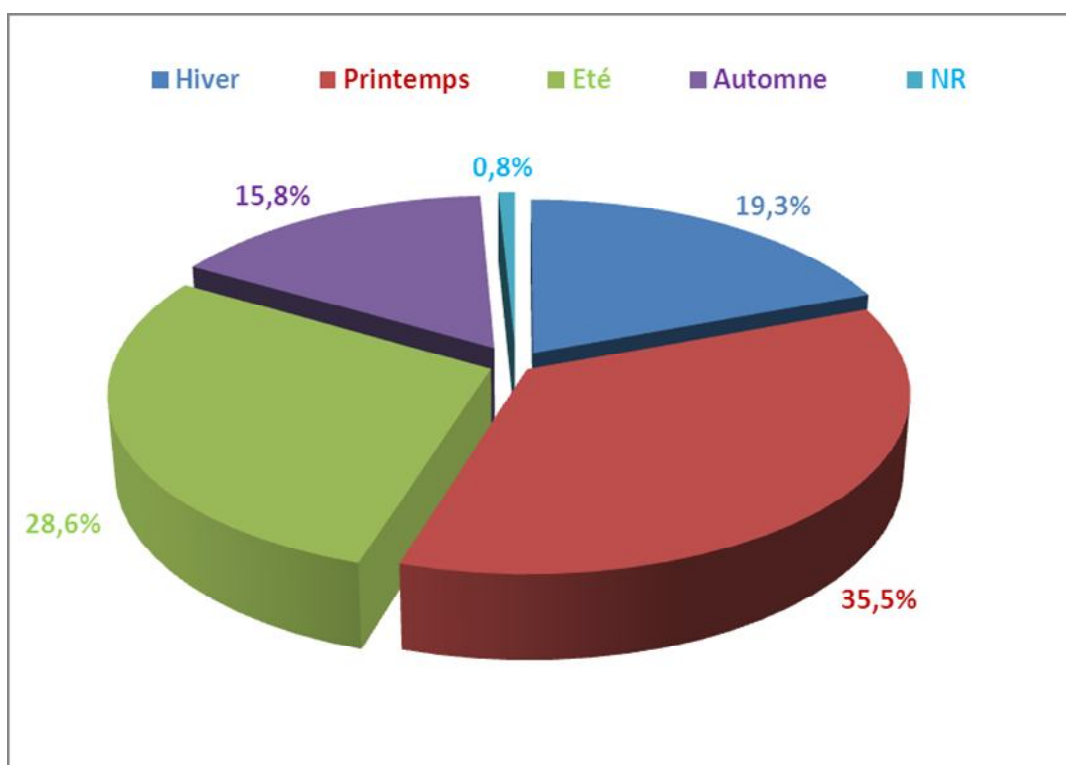


Figure 7 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction des saisons

III.7 Répartition des cas de LV à *L.infantum* en fonction du type de dépistage :

Parmi 493 cas de patients atteints de LV, seuls 3 cas soit 0,60% ont bénéficié d'un dépistage actif alors que 488 cas soit 99% ont été dépistés passivement. Le type de dépistage de 2 cas n'est pas renseigné.

Tableau 7 : Répartition des effectifs de la LV en fonction du type de dépistage

Type de dépistage	Effectifs	Pourcentage(%)
Actif	3	0,60
Passif	488	99
NR	2	0,40
Total	493	100

❖ NR : non renseigné

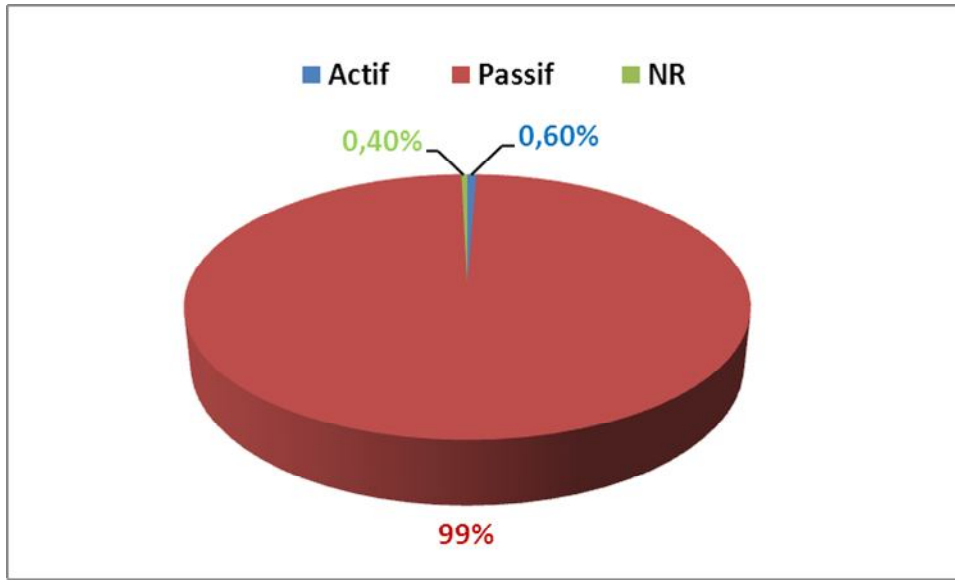


Figure 8 : Répartition du pourcentage de cas de LV en fonction du type de dépistage

IV. DISCUSSION

IV-DISCUSSION

IV.1 Historique de la leishmaniose viscérale

L'individualisation des formes viscérales et la mise en évidence des agents pathogènes n'ont pu se faire qu'au XIX^{ème} siècle.

Dans l'Ancien monde :La première description remonta à ROSER en 1835, qui attira l'attention sur une affection nommée « ponos », qui toucha des enfants au Sud-Est du Péloponnèse. En 1876, CIGLIANO présenta un ouvrage intitulé "Leucemia lienale del bambini curata omiopaticamente". Il y rapportait 40 cas, recensés depuis 1867, d'une maladie caractérisée par la consistance dure de la rate. C'est un rapport de l'inspecteur général des Hôpitaux civils, daté de 1872, qui donna une mention de l'affection sous la dénomination de "fièvre malarique intermittente».Des épidémies relatées sous les vocables de Kala-azar ou de fièvre dum-dum survinrent tout le long de du XIX^{ème} siècle. En 1903, les préparations de rate, qui montraient de "petits corps ovales" furent étudiées par RONALD ROSS qui conclut à un nouveau protozoaire pour lequel il créa le genre *Leishmania*. Différents insectes hématophages furent éliminés pour ne conserver que les phlébotomes soupçonnés dans la transmission du « bouton des dattes». [5]

Dans le Nouveau monde :La première référence de la LV en Amérique dérivait des constatations du brésilien CHAGAS qui envisageait en 1911 la présence de l'affection dans le bassin de l'Amazone. Dans les années suivantes, l'affection fut formellement identifiée en Argentine (1926), au Brésil (1934), au Venezuela (1941), au Guatemala (1949) et au Mexique (1951). Dès 1922, l'intervention des *Lutzomyia* dans les complexes pathogènes Sud-américains fut clairement démontrée par ARAGAO. En 1925, SHORTT, BARRAUD et SWAMINATH avaient réalisé un élevage de larves, à partir d'œufs pondus par des femelles capturées dans la nature. Les premières études épidémiologiques importantes entre 1926 et 1930 évaluèrent la dynamique de la transmission par des phlébotomes. En 1930, LESTOQUARD observa le développement de *L.infantum* dans le tube digestif de

Phlebotomus perniciosus (*P.perniciosus*), absolument analogue à celui de *L.tropica* chez *P.papatasi*. En 1977, KILLICK et Coll. démontrèrent qu'une souche de *Lutzomyia* d'origine brésilienne, élevée en Angleterre pouvait être infestée par *L.infantum*. [5]

En 1912, LOMBARD et QUILICHINI démontraient la présence de l'infection chez le chien et le chat.

Les leishmanioses anthroponotiques ont révélé un réservoir humain pour le Bouton d'Orient et pour le Kala-azar. [6]

Au Maroc : Remlinger a rapporté la première observation de Kala-azar en 1913 et l'a publié en 1921 puis d'autres observations ont été rapportées à Meknès, Ouazzane, Rif et Erfoud. En 1974, CADI SOUSSI, LAHRECH et BOURDILLON ont étudié la répartition géographique des deux formes cliniques de la leishmaniose. En 1991, AGOUMI et LAHRECH ont fait une analyse de la situation épidémiologique au Maroc sur un travail de 216 cas entre 1957 et 1989 et ils ont attiré l'attention sur le caractère extensif de la parasitose du Nord au Sud Marocain et l'atteinte inhabituelle de l'adulte et de l'enfant en bas âge. [7-9]

IV.2 Epidémiologie :

IV.2.1 Répartition géographique

Les leishmanioses sont largement répandues à la surface du globe. Elles possèdent une aire géographique circumterrestre, globalement intertropicale, mais débordant fortement sur les zones tempérées d'Afrique du Nord, du Sud de l'Europe (en particulier le Sud de la France) et d'Asie. On distingue les leishmanioses de l'Ancien Monde (Sud de l'Europe, Afrique, Proche-Orient et Asie) et le Nouveau Monde (Amérique du Nord, du Sud et Centrale). [10,11]

Présentes sur les quatre continents, les leishmanioses affectent 88 pays dont 21 dans le Nouveau monde et 66 dans l'Ancien. La population exposée au risque de leishmanioses est estimée à 350 millions de personnes et l'incidence annuelle mondiale est comprise entre 1,5 et 2 millions de cas dont un demi-million pour la LV.

- ***Leishmaniose viscérale dans le Monde : [10,12]***

La LV se rencontre dans 47 pays et son incidence annuelle moyenne est estimée à 500 000 nouveaux cas. Les grands foyers historiques de LV sont localisés, d'Est en Ouest, en Chine, Inde, Asie centrale, Afrique de l'Est, Bassin méditerranéen et Brésil (**figure 9**). L'espèce leishmanienne anthroponotique *L.donovani* est localisée en Chine, Inde et Afrique de l'Est, alors que l'espèce zoonotique *L. infantum* s'étend de la Chine au Brésil.

A l'heure actuelle, 90 % des cas mondiaux de LV proviennent des pays suivants : Bangladesh, Inde, Népal, Soudan et Brésil. [13]

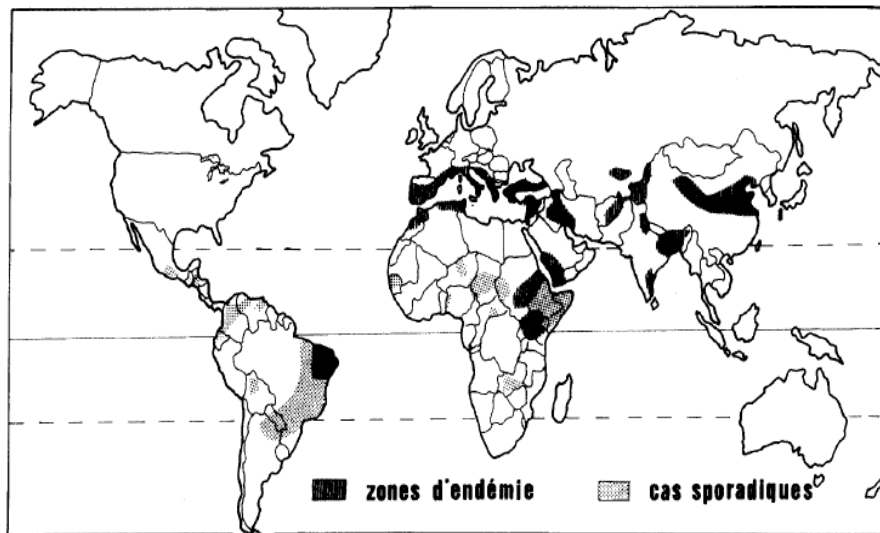


Figure 9 :Répartition géographique de la LV dans le Monde.[10]

- ***Leishmaniose viscérale au Maroc :***

La maladie survient fréquemment au décours de la saison chaude, avant la tombée des pluies, vu que le vecteur thermophile développe le maximum de son activité en août. D'autre part les foyers du Kala Azar se concentrent dans les étages bioclimatiques arides et semi-arides avec 3 zones géographiques particulièrement exposées : - Zone Nord

joignant le Rif à Ouazanne et s'étendant jusqu'à Nador (en passant par Tetouan et El Hoceima).

- L'axe joignant Oujda vers Taza et Khénifra et s'étendant à Fès et Meknès.

- Zone sud comprenant Ighren, Tafilalet, Erfoud (en dessous du haut Atlas).

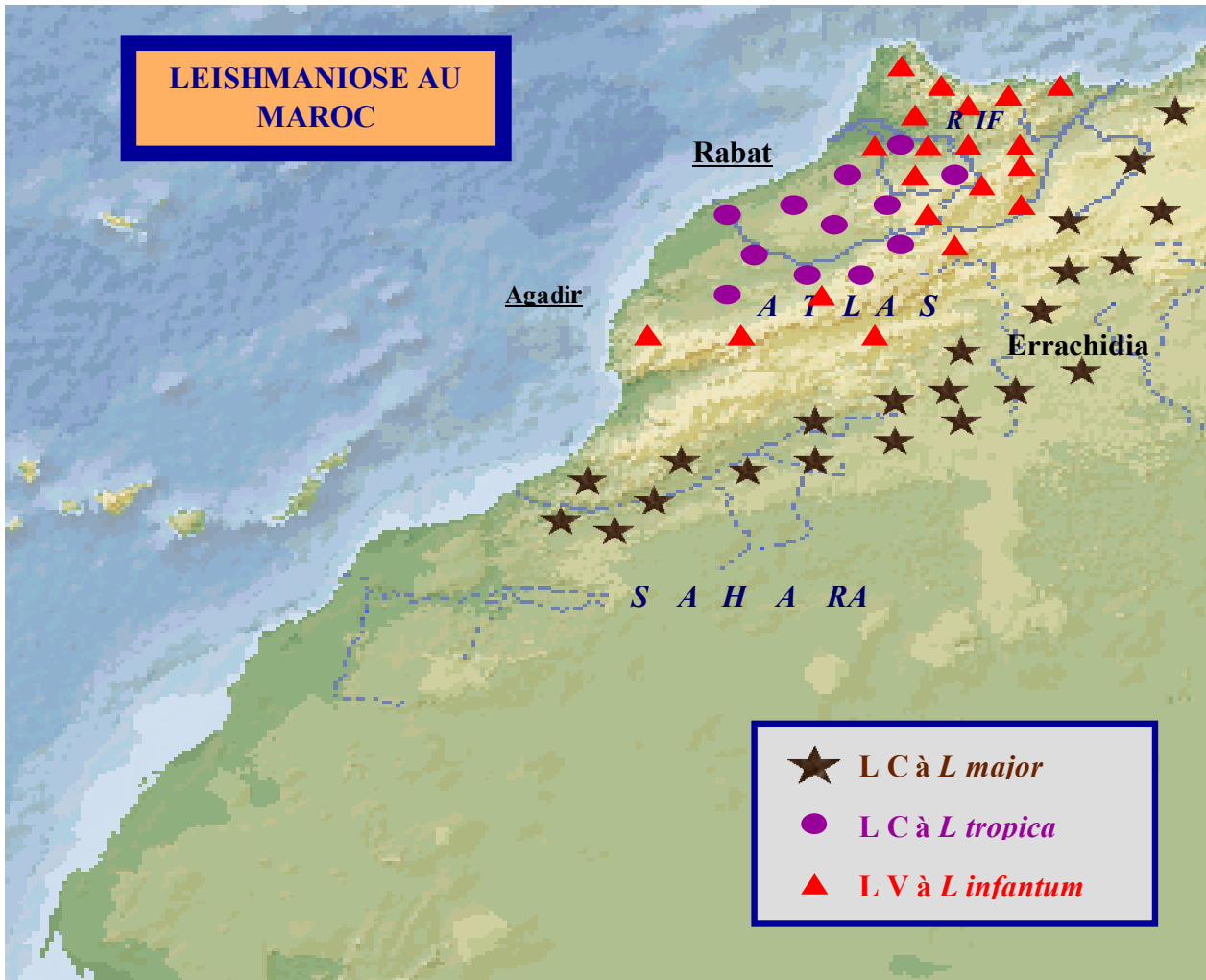


Figure 10 : Répartition des différentes formes de leishmaniose au Maroc [14]

IV.2.2 Les facteurs qui conditionnent la répartition géographique [10]

La répartition géographique des leishmanioses est la résultante de l'action de divers facteurs, intrinsèques liés au parasite et son cycle, et extrinsèques liés aux facteurs environnementaux.

Rôle du phlébotome : D'une manière générale, les phlébotomes se rencontrent entre la latitude 50° Nord et 40° Sud. Leur présence dans un territoire géographique dépend des facteurs climatiques généraux, en particulier de la température et la pluviosité. Durant leur cycle évolutif, les leishmanies passent par un stade de développement critique pour leur survie : c'est la phase de multiplication à l'intérieur du tube digestif du phlébotome vecteur. La réussite de ce stade est étroitement conditionnée par la température et l'humidité du micro-habitat que le phlébotome occupe durant la période de digestion de son repas sanguin et de développement ovarien.

Rôle du réservoir : De nombreuses espèces de mammifères, appartenant à sept ordres différents, sont réservoirs de leishmanies. Dans certains cas, c'est le territoire du réservoir qui délimite le territoire de l'espèce leishmanienne. Ainsi, la LV a comme réservoir le chien. Dans le cas où l'hôte réservoir a une répartition mondiale (par exemple le chien), c'est la précellence du vecteur qui s'exprime.

Rôle de l'Homme : Le comportement humain intervient également dans la dynamique de distribution des leishmanioses. Les mouvements de populations résultant du développement économique ou, à l'inverse, de situations de guerre, ont eu pour résultat d'exposer des milliers d'individus non immuns au risque de leishmanioses et sont à la base de la survenue d'épidémies souvent meurtrières. Des épidémies de LV se sont produites au cours des deux dernières décennies en Inde et au Soudan, accompagnées de taux élevés de mortalité.

IV.2.3 Le parasite

IV.2.3.1 Classification

Taxonomie : *Leishmania* est un protozoaire, parasite des cellules du système des phagocytes mononucléés, il appartient à :

- Embranchement : Protozoa
- Sous-embranchement : Sarcomastigophora
- Classe : Zoomastigophorea
- Famille : Trypanosomatidae
- Ordre : Kinetoplastida
- Genre : *Leishmania*

Le genre *Leishmania* renferme une trentaine d'espèces dont la majorité parasite l'Homme. En pratique, il est divisé en deux sous-genres: *Leishmania stricto* sensu et *Viannia* selon que le parasite se développe dans la partie centrale ou postérieure de l'intestin du vecteur respectivement. Au sein de ces sous-genres, ont été individualisés des complexes d'espèces, de valeur taxonomique différente suivant le type de classification. [11]

Une représentation schématique des principaux complexes du genre *Leishmania* figure sur le **Tableau 8**.

La classification retenue est la classification phylogénétique générale proposée par RIOUX et LANOTTE en 1993 (**Tableau 9**), basée sur les caractères enzymatiques. Loin d'avoir remis en cause les classifications antérieures, elle a confirmé la plupart des groupes taxonomiques préalablement établis par ces classifications, dont celle de LAINSON et SHAW, de 1987, qui fait référence.

Tableau 8 : Les principaux complexes du genre *Leishmania* répartis selon le sous-genre, le domaine géographique et l'expression clinique principale. [12]

Sous-genre <i>leishmania</i>			Sous-genre <i>Viannia</i>	
Ancien monde	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. killicki</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L.arabica</i> <i>L. infantum</i>		
Nouveau monde		<i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. venezuelensis</i>	<i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. peruviana</i>	<i>L.braziliensis</i>
Clinique	Leishmaniose viscérale	Leishmaniose cutanée		Leishmaniose cutanéomuqueuse

Tableau 9 : Classification phylogénétique du genre *Leishmania*
(Selon RIOUX et LANOTTE, 1993). [11]

Sous-genre <i>Leishmania</i> ROSS, 1903	Sous-genre <i>Viannia</i> LAINSON et SHAW, 1987
<p><u>Complexe phylogénétique <i>L. donovani</i></u> -<i>L. donovani</i> (Laveran & Mesnil, 1903) -<i>L. archibaldi</i> (Castellani & Chalmers, 1919)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. infantum</i></u> -<i>L. infantum</i> (Nicolle, 1908 syn. <i>L. Chagasi</i> Cunha & Chagas 1937)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. tropica</i></u> -<i>L. tropica</i> (Wright, 1903).</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. killicki</i></u> -<i>L. killicki</i> (Rioux, Lanotte & Pratlong, 1986)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. aethiopica</i></u> -<i>L. aethiopica</i> (Yakimoff & Schokhor, 1914)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. turanica</i></u> -<i>L. turanica</i> (Strelkova, Peters & Evans, 1990)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. gerbilli</i></u> -<i>L. gerbilli</i> (Wang, Qu & Guan, 1964)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. arabica</i></u> -<i>L. arabica</i> (Peters, Elbihari & Evans, 1986)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. mexicana</i></u> -<i>L. mexicana</i> Biagi, 1953 (syn. <i>L. pifanoi</i> Medina & Romero, 1959)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. amazonensis</i></u> -<i>L. amazonensis</i> (Lainson & Shaw, 1972 syn. <i>L. garnhami</i> Scorza et al. 1979) -<i>L. aristidesi</i> (Lainson & Shaw, 1979)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. enriettii</i></u> -<i>L. enriettii</i> (Muniz & Medina, 1948)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. hertigi</i></u> -<i>L. hertigi</i> (Herrer, 1971) -<i>L. deanei</i> (Lainson & Shaw, 1977)</p>	<p><u>Complexe phylogénétique <i>L. braziliensis</i></u> -<i>L. braziliensis</i> (Vianna, 1911). -<i>L. peruviana</i> (Velez, 1913).</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. guyanensis</i></u> -<i>L. guyanensis</i> (Floch, 1954) -<i>L. panamensis</i> (Lainson & Shaw, 1972) -<i>L. shawi</i> (Lainson et al., 1989).</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. naiffi</i></u> -<i>L. naiffi</i> (Lainson & Shaw, 1989)</p> <p><u>Complexe phylogénétique <i>L. lainsoni</i></u> -<i>L. lainsoni</i> (Silveira et al. 1987) Premières espèces décrites dans le complexe</p>

En pratique, l'électrophorèse des isoenzymes représente une technique de référence pour leur identification et leur classification. Appliquée aux leishmanies en 1974 par GARDNER, l'analyse des isoenzymes a été ensuite largement développée dans l'étude de ces parasites. L'étude simultanée d'un nombre suffisant de systèmes enzymatiques choisis, a permis de caractériser les leishmanies par leur profil enzymatique et de les regrouper en unités homogènes au plan électrophorétique : les zymodèmes. L'électrophorèse des isoenzymes constitue aujourd'hui la méthode la plus courante pour l'identification des souches de leishmanie au niveau spécifique ou infraspécifique et pour la classification du genre. [15]

IV.2.3.2 Morphologie

Quel que soit le stade évolutif, les leishmanies sont impossibles à distinguer par leur morphologie. Ce sont des parasites dimorphiques et hétéroxènes, elles se présentent chez leurs hôtes successifs sous deux stades morphologiques principaux : les promastigotes et les amastigotes. [12,16]

Forme amastigote : C'est une forme intracellulaire qui se trouve chez l'hôte définitif (Homme et autres mammifères). Elle se présente comme un corpuscule ovoïde de 2 à 6 µm de diamètre dont le grand axe renferme un noyau sphérique et un kinétoplaste (partie spécialisée du compartiment mitochondrial qui contient l'ADN) au niveau duquel on peut voir inconstamment l'amorce d'un embryon de flagelle, le rhizoplaste intracellulaire. [12]

Il s'agit de la forme immobile et aflagellée.

Forme promastigote : C'est une forme qui se trouve dans le tube digestif de l'hôte vecteur (phlébotome). Elle est nettement plus grande mesurant 15 à 25 µm de diamètre, allongée et présente un kinétoplaste en position antérieur par rapport au noyau. Le flagelle qui émerge à la partie antérieure du corps possède une partie libre et lui confère une grande mobilité, il mesure 10 à 15 µm. [12,16]

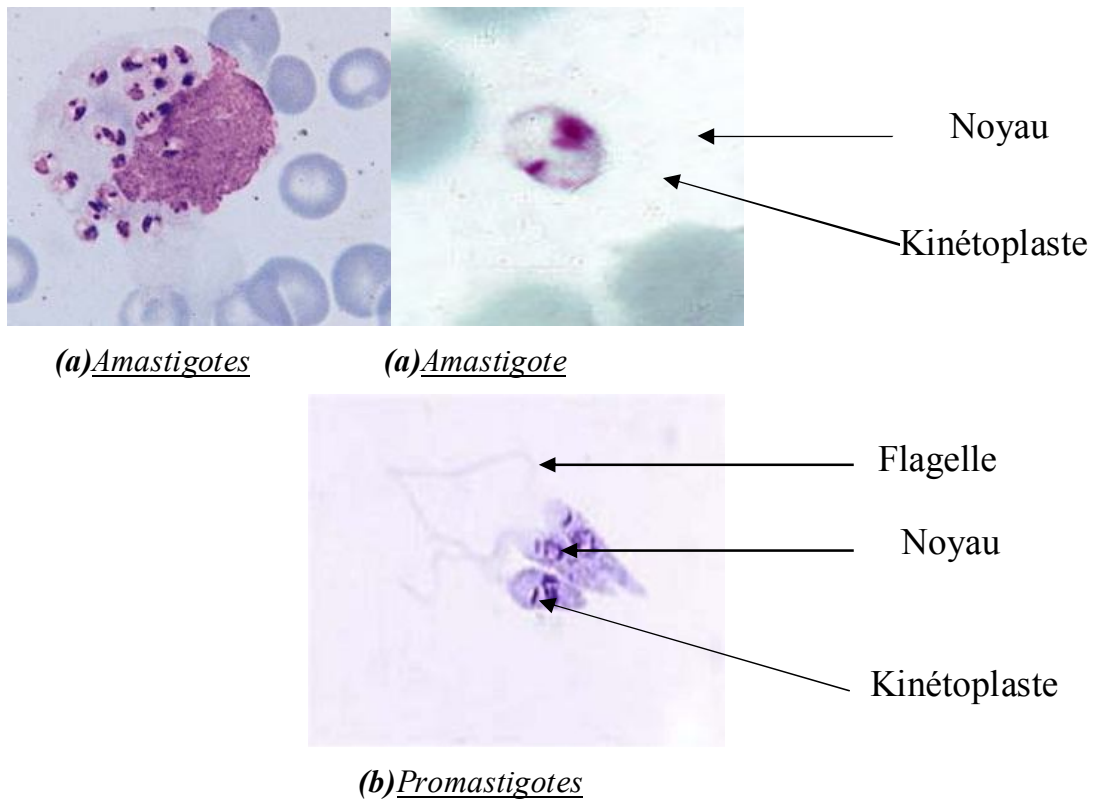


Figure 11 : Leishmanies sous forme promastigote et amastigote[17]

IV.2.3.3 La division cellulaire chez les leishmanies [18]

C'est principalement par reproduction asexuée que se propagent les leishmanies. D'abord la naissance d'un flagelle-fils reconnaissable à sa moindre taille. Cet événement est suivi de la division nucléaire qui s'effectue sans qu'il y ait eu au préalable la disparition de la membrane nucléaire. Les chromosomes non condensés se répartissent dans les noyaux-fils par migration le long d'un fuseau mitotique intranucléaire bipolaire composé de microtubules.

Enfin, le kinétoplaste se divise à son tour. Une séquence différente a été signalée dans quelques cas, à savoir la division du noyau précédant la génération d'un second flagelle. La cytotérière s'effectue selon l'axe longitudinal des parasites. Elle est généralement amorcée au niveau du pôle antérieur. Cette différenciation est principalement induite par les changements de température et de pH extracellulaire. [12]

IV.2.3.4 Le Cycle du parasite[12,16]

La circulation du parasite se fait de l'hôte vertébré aux vecteurs et inversement.

Chez l'hôte vertébré :L'inoculation intradermique de promastigotes métacycliques par piqûre du phlébotome femelle induit une lésion qui passe généralement inaperçue chez l'Homme, dont le devenir dépend du tropisme, cutané, muqueux ou viscéral, des différentes espèces de *Leishmania*. Lorsque les parasites s'étendent à tous les organes du système des phagocytes mononucléés provoquent la LV, dans laquelle l'Homme ne constitue qu'une impasse parasitaire et n'a aucun rôle dans la transmission de la maladie au phlébotome.

Chez le vecteur :Le phlébotome femelle se contamine en piquant un vertébré porteur de leishmaniose. Les amastigotes absorbés en même temps que le repas sanguin se transforment en promastigotes dans les heures qui suivent et s'échappent de la membrane péritrophique. Ils subissent de nombreuses divisions mitotiques. Les promastigotes sont inoculés dans le derme d'un mammifère lors d'une prochaine piqûre. Selon l'espèce, la durée du cycle chez l'insecte dure de **4 à 18** jours.

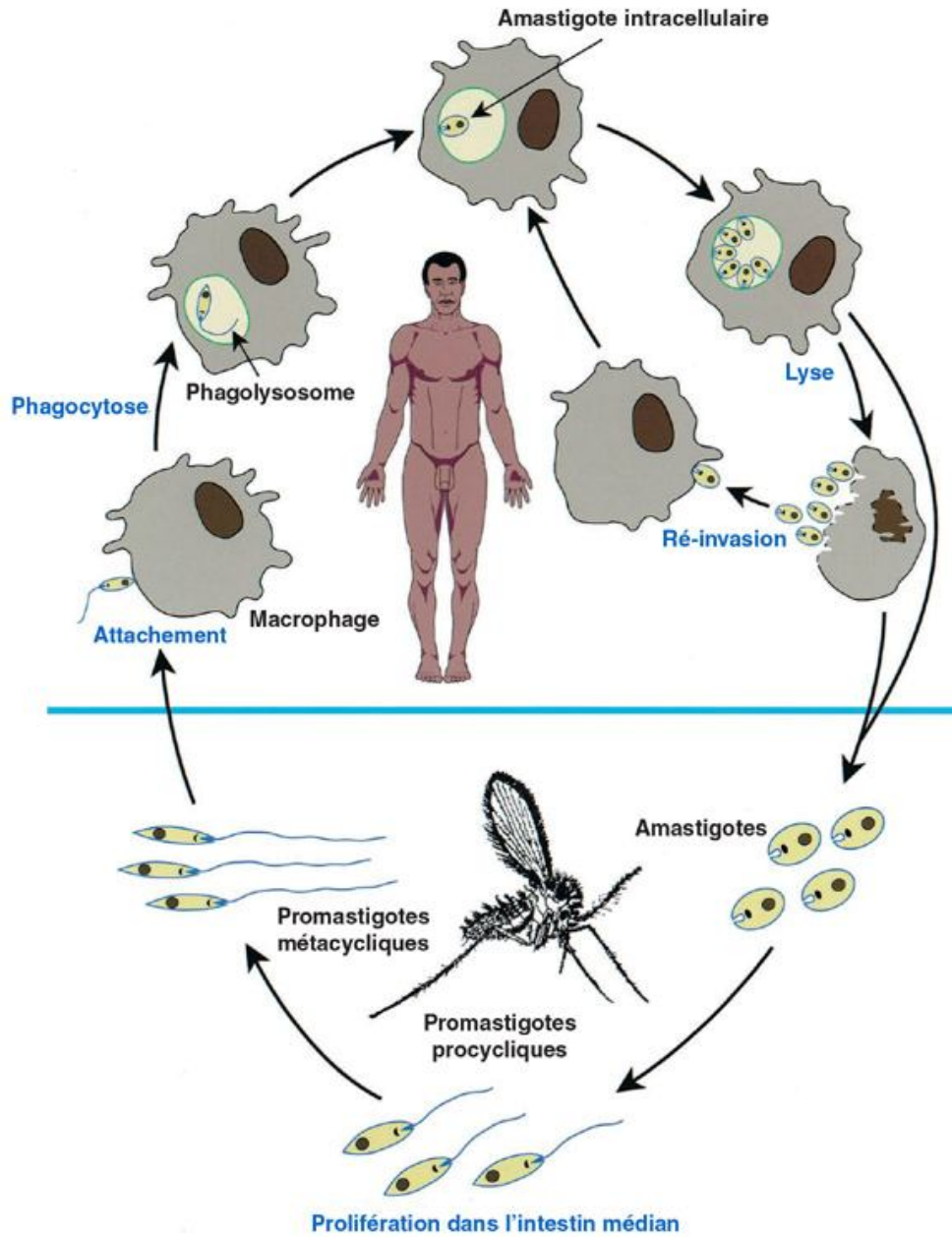


Figure 12 : Diagramme schématisé du cycle de vie de *Leishmania*. [19]

IV.2.4 Vecteurs

IV.2.4.1 Taxonomie

Les phlébotomes sont des diptères nématocères de la famille des Psychodidae et de la sous-famille des Phlébotominae qui comporte 2 genres : *Lutzomyia* (Nouveau monde) et *Phlebotomus* (Ancien monde) avec environ 700 espèces actuellement décrites. [12,16]

IV.2.4.2 Morphologie

Les phlébotomes sont, à l'état adulte, des moucheron piqueurs de petite taille (longueur du corps : 1,5 à 4 mm). De couleur claire, en général jaune pâle, leur corps est couvert de soies. Ils ont un thorax bossu et possèdent 2 antennes à 16 segments, velues tout comme les ailes qui sont lancéolées dressées. La tête fait un angle de 45° avec le thorax. La trompe est assez longue et renferme les pièces buccales. L'abdomen compte 10 segments, dont les 3 derniers, modifiés, constituent les organes génitaux externes apparents chez le mâle.

La larve est terricole, vermiforme, elle mesure 8 mm environ au 4^{ème} stade et possède des soies postérieures. La nymphe quant à elle mesure 3 mm de long.

Seule la femelle est hématophage, elle se nourrit sur les mammifères, les oiseaux, les reptiles, ou les batraciens. Les espèces qui piquent l'Homme sont également zoophiles, ce qui explique le rôle du phlébotome dans la transmission de ces zoonoses que sont les leishmanioses. [20]

IV.2.4.3 Cycle de vie

Ce sont des insectes à activité crépusculaire et nocturne, dont le développement pré-imaginal (œuf, quatre stades larvaires et nymphe) se déroule dans la terre humide. Après l'accouplement, la femelle effectue un repas sanguin afin d'amener ses œufs à maturité. Quelques jours après, elle recherche un lieu calme, humide et sombre et les pond un par un sur des matières organiques. L'éclosion a lieu dans les 7 jours qui suivent. Les larves subissent 3 mues en 3 à 5 semaines pour donner naissance aux nymphes qui en 1 à 2 semaines deviendront des adultes. La durée du cycle est en moyenne de 1 mois. [21,22]

IV.2.4.4 Habitat et nutrition

Les phlébotomes sont présents toute l'année en zone intertropicale. Ils apparaissent seulement l'été en région tempérée, où ils confèrent à la maladie un caractère saisonnier. Il existe plus de 600 espèces de phlébotomes parmi elles, environ 70 sont suspectées vectrices. Les deux sexes se nourrissent de sucres végétaux, seules les femelles sont hémato-phages (télémphagie) ; elles se nourrissent sur des mammifères (dont l'Homme et le chien) et sur des oiseaux. Le repas sanguin dure en moyenne 10 minutes. La durée de vie des adultes est de 1 à 2 mois. [21]

IV.2.4.5 Activités

De mœurs nocturnes, les phlébotomes adultes gisent durant la journée dans des endroits retirés sombres et relativement humides. Comparés aux moustiques, les phlébotomes sont de mauvais voiliers, ils se déplacent par vols courts avec des arrêts fréquents; leur rayon maximum de déplacement, variable selon les espèces est d'environ 1 kilomètre (Km), leur pique est très douloureuse. [21]

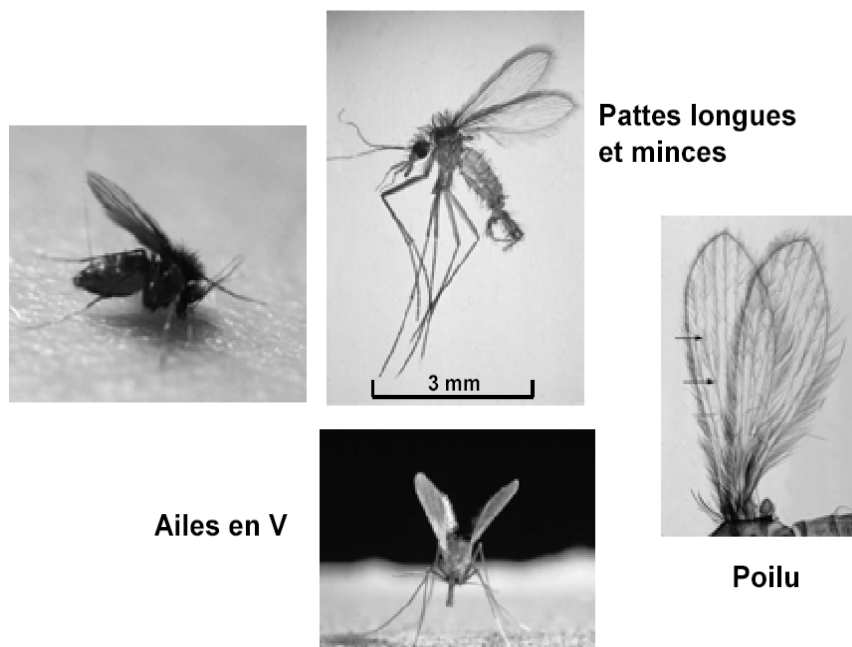


Figure 13 : Morphologie du phlébotome[23]

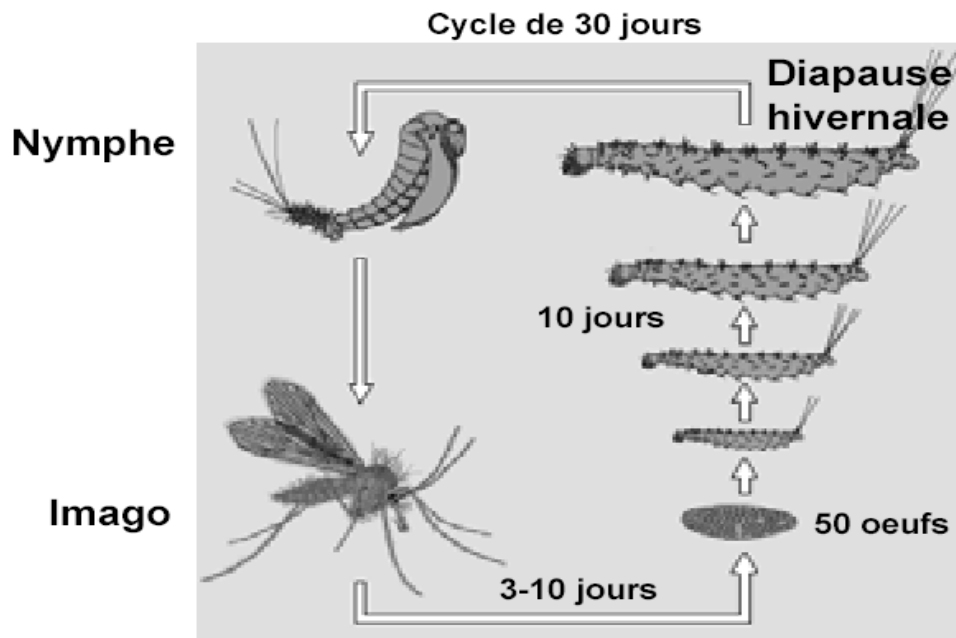


Figure 14 : Cycle de vie du phlébotome[23]

La transmission d'espèces de parasites par différents vecteurs ne se fait pas de façon aléatoire. En effet, il semble que l'association vecteurs-parasites soit spécifique. [21]

Lors d'un repas sanguin, la mouche des sables injecte de la salive au site de piqûre, qu'elle soit infectée ou non par les leishmanies. Plusieurs études ont démontré que des homogénats de glandes salivaires avaient un pouvoir immunomodulateur lorsque injectés de façon concomitante avec les leishmanies et permettaient l'augmentation de la taille de la lésion et/ou de la charge parasitaire. [15]

IV.2.5 Réservoirs

Les réservoirs naturels des leishmanies sont des mammifères domestiques ou sauvages, chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononuclées. Dans certains cas, l'Homme est l'unique réservoir du parasite. [24]

On peut qualifier les leishmanioses d'anthroponoses ou de zoonoses selon que l'Homme soit l'hôte direct ou l'hôte accidentel du vecteur. En effet, certains vecteurs sont attirés par l'Homme alors que la majorité a plutôt tendance à infecter d'autres mammifères. Ceux-ci varient selon l'habitat.

D'après GARNHAM, il existe trois foyers :

-*Foyers primaires* : Afrique de l'Est, Sud Américain, Asie centrale dans lesquels les animaux sauvages jouent le rôle de base (renard, chacal et rongeurs sauvages).

-*Foyers secondaires* : Foyers méditerranéens, chinois et Sud-américain. Dans ces foyers la maladie est une anthrozoonose dont le principal réservoir est le chien, l'Homme n'étant atteint qu'accidentellement.

-*Foyers tertiaires* : L'Inde et le Soudan sont le siège de véritables épidémies interhumaines. L'Homme constitue le principal réservoir et les vecteurs sont purement anthropophiles. [25]

Tableau 10 : Les réservoirs des leishmanies. [21]

Parasite	Réservoir	Autres animaux infectés
<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	Homme Chien	Canidés sauvages
<i>L. tropica</i> <i>L. killicki</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. major</i>	Homme Homme Damans Gerbillidés	Chien, rat
<i>L. Mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. aristidesi</i> <i>L. enriettii</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. guyenensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. naiiffi</i> <i>L. shawi</i>	Rongeurs Rongeurs Rongeurs Cobayes Inconnu Paresseux, Tamandua Paresseux Agouti paca Tatous Singes, Carnivores, Paresseux	Rongeurs, Marsupiaux, chien Singes, Kinkajou

IV.2.6 Transmission

La piqûre infestante du phlébotome femelle représente le mode habituel de contamination. Des cas exceptionnels de transmission directe par voie transplacentaire, par voie vénérienne et par transfusion sanguine ont été rapportés dans la littérature. Ce dernier mode de transmission (l'échange de seringue usagée) est incriminé pour expliquer l'atteinte élevée des toxicomanes au cours de la co-infection leishmaniose/Virus de l'immunodéficience acquise (VIH). [12,24]

IV.2.7 Interactions *Leishmania*-cellule hôte du vertébré

L'interaction primaire des leishmanies et des macrophages repose sur la reconnaissance, par divers récepteurs présents sur la membrane des macrophages, de molécules de liaison sur la face externe du parasite.

A l'intérieur du macrophage, les amastigotes sont localisés dans une vacuole parasitophore de pH très acide, dans laquelle ils survivent à la digestion par les enzymes lysosomales. Le parasitisme entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogénés, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des leishmanies à la digestion cellulaire. [12,15]

IV.2.8 Réponse immunitaire

Les leishmanies sont essentiellement connues en tant qu'outils indispensables pour comprendre le fonctionnement du système immunitaire. L'inoculation à l'hôte du parasite du genre *Leishmania* aboutit à la mise en jeu de mécanismes complexes combinant l'immunité naturelle (non spécifique) et l'immunité acquise (spécifique avec mémoire). Les mécanismes font intervenir des interactions multidirectionnelles mettant en jeu plusieurs types cellulaires.

En plus des contacts directs cellule cellule, une grande partie de ces interactions est liée aux médiateurs de communications intercellulaires qui sont les cytokines/chimiokines. [24]

Réponse immunitaire cellulaire : Comme tout autre agent pathogène les leishmanies doivent faire face à trois mécanismes ancestraux de défense de l'hôte :

➤ La lyse par le complément :

Le parasite déjoue les mécanismes de lutte de l'organisme humain par le biais de certaines de ces protéines membranaires comme la LPG (qui empêche par son élongation l'insertion du complexe d'attaque membranaire sur la membrane parasitaire) et la glycoprotéine gp63 (dotée d'une activité protéolytique vis-à-vis de C3b).

➤ *Les macrophages :*

Les leishmanies bloquent partiellement la production des dérivés actifs d'oxygène grâce à la LPG et la gp63 en agissant sur la protéine kinase C. Elles inhibent également la production du monoxyde d'azote grâce aux glyco-inositol-phospholipides qui se trouvent dans la membrane du parasite.

➤ *Les lymphocytes T :*

Cellule T helper qui joue un rôle dans l'hypersensibilité retardée et les cellules T cytotoxiques.

Réponse immunitaire humorale : La réaction humorale est massive au cours des leishmanioses mais le rôle de ces anticorps dans la résolution de la maladie ou dans l'immunité est inconnu. L'immunité humorale est utile comme indicateur de réponse thérapeutique, le suivi de la cinétique des immunoglobulines E en post thérapeutique permettrait d'évaluer la prise en charge du patient. [24]

IV.2.9 Effet de la salive du phlébotome sur l'immunité :

La salive des phlébotomes contient des substances pharmacologiques douées de propriétés physiopathologiques larges, elles interviennent dans les phénomènes de coagulation lors de la piqûre et dépriment l'immunité locale par inhibition de la production d'interféron gamma et des dérivés nitrogénés par le macrophage. Elle a globalement un effet vasodilatateur, lutte contre l'agrégation plaquettaire et empêche la formation du caillot; aussi, elle inhibe la prolifération cellulaire et la présentation des antigènes par les macrophages. Le résultat global est une facilitation de l'infection leishmanienne. [15]

IV.2.10 LV et immunodépression : [26]

LV et infection par le VIH : La co-infection LV/VIH est apparue dans les années 1980 dans le Sud de l'Europe, et s'étend dans les régions endémiques (Afrique orientale et sous-continent indien). La plupart des cas concernent l'Espagne, la France, l'Italie et le Portugal. Elle touche des hommes jeunes (âge moyen 33 ans) appartenant au groupe à risque des toxicomanes intraveineux (70 % des cas), faisant évoquer, à côté du mode de contamination habituel, une transmission de *L.infantum* par les échanges de seringues souillées. Cette complication opportuniste survient à un stade avancé de l'immunodépression (< 200 CD4).

LV et immunodépression non VIH : Des cas de leishmaniose ont été rapportés dans les hémopathies, le lupus, les immunodépressions iatrogènes (corticothérapie, immunosuppresseurs), et les greffes d'organes (rein).

IV.3 Situation actuelle de la leishmaniose viscérale au Maroc :

La leishmaniose viscérale au Maroc a connu une évolution de l'endémicité dans le temps, l'augmentation de l'incidence s'expliquerait, d'une part par l'amélioration de la déclaration et de la prise en charge des malades et d'autre part par la recrudescence effective du nombre de cas, favorisée par le développement agricole et l'exploitation de nouvelles ressources hydrauliques (barrages, lacs collinaires, puits artésiens...) à l'origine de modifications écologiques créant des microclimats humides favorables au développement des phlébotomes et donc aux cycles des leishmanioses. Ces modifications écologiques seraient aussi à l'origine de l'extension géographique de la parasitose.

Dans notre étude la Direction de l'Epidémiologie et de Lutte Contre les Maladies du Ministère de la Santé, service des maladies parasitaires, nous a fourni une base de données enregistrant 493 cas de LV durant une période de 4 ans (2009 -2012), soit de 134 cas en 2009, 139 cas en 2010, 107 cas en 2011 et 113 cas en 2012. A travers cette étude, nous avons voulu apporter un aperçu sur la situation de la LV au Maroc tout en discutant la situation épidémiologique de cette parasitose qui pose un vrai problème de santé publique.

IV.3.1 Répartition annuelle des cas de LV à *L.infantum* au Maroc :

L'année 1956 correspond aux dernières publications de cas isolés. Avant 1957, plusieurs auteurs dont BLANC et GAUD ont remarqué l'extrême rareté du Kala-azar au Maroc [27]. L'incidence annuelle a été de 30 cas jusqu'aux années 70. Actuellement elle atteint plus d'une centaine de cas par an [28].

La LV n'est devenue une maladie à déclaration obligatoire qu'à partir de 1990, année de la généralisation du programme de lutte contre les leishmanioses à l'échelon national [28].

Les 493 cas recensés se répartissent de façon homogène durant ces 4 années d'étude (2009-2012), c'est le cas depuis 1990 où l'incidence annuelle moyenne de la LV est restée stationnaire, elle est estimée à 100 jusqu'à 150 cas par an.

Cette incidence est comparable à celle enregistrée dans d'autres pays méditerranéens tels que l'Algérie qui a enregistré 112 cas de LV en 2007[29,30].

En Tunisie, l'incidence de la LV est en recrudescence permanente, elle est aux alentours de 130 cas par an [31, 32] alors qu'en France métropolitaine : le nombre de cas de LV est faible (20 à 30 cas par an) et assez constants d'une année à l'autre [33].

Les chiffres que nous présentons nous renseignent sur le profil épidémiologique de cette affection qui possède un caractère sporadique dans notre pays, comme d'autres pays maghrébin tel que la Tunisie et l'Algérie. La LV représente 5,4% des leishmanioses au Maroc. Au sud de l'Europe la prévalence de la LV est de 15,3% en Italie ,12 à 32 % en France, de 13 à plus de 40 % dans le Sud de l'Espagne[34].

IV.3.2 Répartition de la LV à *L.infantum* par tranche d'âge

Durant la période allant de 2009 à 2012, 449 enfants soit 91,07% ont été atteints, contre 44 adultes soit 8,92%. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 1 à 6 ans avec 83,40% du total des cas. Cette nette prédominance de la LV infantile dans notre pays est conforme aux données de la littérature soulignant que la LV de l'enfant est majoritairement diagnostiquée chez de très jeunes individus, vu la fragilité et l'immaturation des moyens de défense immunitaire des jeunes enfants. Au Maroc, la LV apparaît comme une maladie de l'enfant dont l'âge est inférieur à 6 ans.

En Tunisie, l'atteinte de l'enfant en bas âge, reste prédominante dans tous les foyers connus, elle représente près de 80 % des cas recensés, l'atteinte de l'adulte reste rare [35,36].

En Algérie la LV reste une affection du jeune enfant avec 92,7% dont la tranche d'âge est comprise entre 0 et 5 ans [37]. Par contre en France métropolitaine, la forme de l'adulte représente actuellement près de 50 % des cas observés contre 20% de cas observés chez les enfants de moins de 6 ans [33].

Dans les Alpes-Maritimes, la fréquence de LV est de 6 cas par an dont 2 sont pédiatriques [38]. L'incidence élevée de la LV chez l'enfant serait en rapport avec l'immaturité des moyens de défense immunitaire par contre la recrudescence des formes adultes dans certains

pays(France et d'autres pays du pourtour méditerranéen) est liée d'une part à la recrudescence de la forme animale et d'autre part à un terrain d'immunodépression[39,40].

IV.3.3 Répartition de la LV à *L.infantum* par sexe

Selon notre étude, le sexe masculin est préférentiellement atteint avec un sexe ratio H/F de 1,09. Cette prédominance masculine est notée dans d'autres pays maghrébins, tel que la Tunisie [35] et l'Algérie[37] avec un sexe ratio de 1,3. En Cévennes, le sexe masculin est fréquemment atteint (sexe ratio de 1,63)[41].

Cette prédominance masculine rejoint les données de la littérature et peut être expliquée par le fait que les garçons portent souvent des habits très peu couvrant et qu'ils aient une activité intense extérieure, les exposant davantage à la piqûre du phlébotome vecteur.

IV.3.4 Répartition de la LV à *L.infantum* par province :

Les incidences les plus élevées sont enregistrées au niveau des provinces de Taounate suivies de Chefchaouen, Taza, Al Hoceima, Sefrou, Moulay yacoub et Fès. Il apparaît que de plus en plus, des cas de LV surviennent dans le sud du pays où sévit la LC. Ceci pose le problème de l'unicité du parasite responsable des deux formes de leishmaniose. Ce problème ne peut être résolu que grâce au typage enzymatique. D'après le tableau ci-joint, on remarque que les foyers de LV se cantonnent dans les étages bioclimatiques arides et semi-arides. Les régions sub-humides regroupent peu de cas malgré la forte densité en hommes et en animaux susceptibles de jouer le rôle de réservoir. Ceci nous incite à penser que dans ces régions la densité en phlébotomes est faible : ce problème a déjà été constaté par différents auteurs comme RIOUX au Sud de la France [42]. Or, en matière de leishmaniose et au vu des déplacements limités des phlébotomes, les zones indemnes de l'affection avoisinent souvent avec les zones contaminées. Ceci nous aide à mieux comprendre que le développement de la leishmaniose procède à l'augmentation du nombre de micro-foyers et non à la dilatation spatiale des foyers préexistants.

Tableau 11 : Nombre de cas de LV dans certaines régions du Maroc.

Province	Etage bioclimatique	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Taounate	Semi-aride	74	15%
Chefchaouen	Humide	63	12,8%
Taza	Aride	48	9,7%
Houceima	Semi-aride	39	7,9%
Sefrou	Semi-aride	31	6,3%
Moulay Yacoub	Semi-aride	29	5,9%
Fès	Semi-aride	24	4,9%
Meknès	Semi-aride	16	3,2%
Nador	Semi-aride	11	2,2%

La représentation des foyers de Kala-azar sur une carte géographique indique que leur répartition suit un axe prolongeant grossièrement ceux de l'Algérie et de la Tunisie [31].

Des investigations entomologiques réalisées en 2001 ont révélé une prédominance des *Phlebotomus ariasi* et *P.longicuspis* vecteurs principaux de la LV dans les foyers traditionnels situés dans le Rif et le versant Ouest du moyen atlas qui constituent les centres hospitaliers d'attraction et de référence pour les autres provinces [43].

IV.3.5 Répartition saisonnière de la LV à *L.infantum*

Les cas recensés se répartissent durant les 4 saisons de l'année avec un maximum au printemps. Ceci est en rapport avec l'activité du vecteur de la LV.

En Algérie le plus grand nombre d'hospitalisations s'observe surtout en hiver et en été, il diminue ensuite progressivement pour devenir insignifiant en début d'automne.[37]

IV.4 Aspects cliniques

IV.4.1 La LV à *L.infantum* chez l'enfant

La LV comprend un vaste éventail de manifestations cliniques. L'infection reste asymptomatique ou sub-clinique dans de nombreux cas, mais peut être grave ou chronique.[44]

La période d'incubation est silencieuse et dure 1 à 2 mois. Mais des atteintes leishmaniennes se développent après 10 jours de séjour en zone endémique, néanmoins, des durées d'incubation de 1 à 3 ans ont été également rapportées.

Chez certains sujets, l'infection leishmanienne demeure asymptomatique. De ce fait, dans les zones endémiques de LV ou au cours d'épisodes épidémiques, les infestations leishmaniennes inapparentes sont en nombre élevé, nettement supérieur au nombre de cas cliniquement patents. Dans les foyers brésiliens ou kenyans, divers auteurs ont montré que pour un cas cliniquement patent existaient sept à huit cas d'infestation inapparente. [12]

Période d'invasion :Le début de la maladie peut être progressif, avec des symptômes très discrets apparaissant petit à petit, ou au contraire soudain et brutal, avec des pics fébriles élevés. [12]

Cette période est insidieuse. A l'interrogatoire le patient permet de retrouver une pâleur, un amaigrissement, une fatigue et des troubles de caractère et du sommeil. Puis surviennent des accès de fièvre intermittents, capricieux dans leur durée comme dans leur intensité. [45]

De toute façon, la fièvre est le signe clinique le plus précoce et le plus constant. [12]

Le diagnostic à ce stade est difficile, même en zone d'endémie, d'autant plus que manque encore l'hépatosplénomégalie. [45]

Période d'état : [12]

Tableau clinique : La LV se manifeste principalement par un syndrome général, avec fièvre, anémie et amaigrissement, et par une hyperplasie du système des phagocytes mononucléés : splénomégalie, hépatomégalie et éventuellement adénopathies. La fièvre est intermittente, irrégulière ou avec deux pics quotidiens. Elle est en général modérée, mais peut être élevée (39 à 40°C), et survient par vagues de plusieurs semaines entrecoupées de périodes d'apyrexie. La pâleur, signe d'anémie, est tout particulièrement évidente sur peau claire, dont la teinte cireuse attire l'oeil. En Inde, la peau des patients prend un aspect gris terneux, à l'origine du nom local de la maladie (kala-azar signifie fièvre noire). La décoloration des muqueuses, en particulier de la conjonctive de l'oeil, est démonstrative. L'amaigrissement du patient est essentiellement visible au niveau des membres et du thorax et contraste avec la distension de l'abdomen due à l'hépatosplénomégalie. Il s'accompagne paradoxalement pendant longtemps d'un appétit conservé et d'un état général assez bon. La splénomégalie est un signe précoce et fréquent (environ 80 % des cas). La rate est dure, lisse et indolore et peut devenir énorme, atteignant l'hypocondre gauche. L'hépatomégalie n'est ni aussi fréquente ni aussi précoce que la splénomégalie. Elle est en général discrète ou modérée, rarement volumineuse. Le foie est indolore à la palpation et à la percussion. Des micropolyadénopathies superficielles apparaissent en cours d'évolution, surtout chez l'enfant, aux gîtes cervicaux et inguinaux, plus rarement axillaires. Les ganglions sont petits, fermes, indolores et mobiles. Avec le temps, le tableau clinique peut se compliquer de signes d'atteinte digestive, pulmonaire et de troubles hémorragiques (gingivorragie, épistaxis, rarement des purpuras). Le malade peut présenter une langue saburrale, des nausées et parfois des vomissements. L'anorexie se marque et une diarrhée s'installe dans la moitié des cas, surtout chez l'enfant. Une atteinte bronchique est

possible, caractérisée par une toux sèche, irritative et sans expectoration, accompagnée de râles crépitants, sous crépitants ou ronflants.

Tableau biologique : Le tableau biologique de la LV associe une atteinte des lignées cellulaires sanguines et une dysprotéinémie. L'anémie est extrêmement fréquente. Elle est de type normochrome normocytaire et s'aggrave progressivement au cours de l'évolution, jusqu'à devenir intense. La leucopénie est régulièrement observée, avec une neutropénie importante, cependant les nombres de lymphocytes et de monocytes demeurent normaux ou sont légèrement augmentés. La leucopénie peut être très profonde (jusqu'à 1 000/mm³), aboutissant parfois à une véritable agranulocytose aiguë. Elle est responsable de la sensibilité particulière des patients aux infections associées. La thrombopénie reste longtemps modérée. Lorsqu'elle est majeure et associée à une altération dans la synthèse des facteurs de coagulation par le foie, elle est responsable d'hémorragies diffuses, pouvant parfois entraîner la mort. La protidémie totale est variable, plutôt abaissée chez l'enfant et augmentée chez l'adulte et le protidogramme est fortement perturbé. Le déséquilibre des protéines sériques est responsable d'une accélération considérable de la vitesse de sédimentation.

Evolution : La LV est une maladie chronique à évolution lente durant de long mois, parfois plusieurs années. En cours d'évolution, les symptômes cliniques et les signes biologiques se majorent progressivement : amaigrissement, anémie et leucopénie s'aggravent, la splénomégalie devient énorme. Un état de cachexie impressionnant s'installe avec détérioration de l'état général et susceptibilité accrue aux infections. La mort survient le plus souvent par infection intercurrente, hémorragie ou épisode dysentérique. [45]

Lorsque le traitement est institué suffisamment tôt, l'évolution est favorable et conduit à la guérison clinique. Toutefois, dans de nombreux cas, les parasites ne sont pas totalement éliminés et peuvent se maintenir à l'état quiescent dans l'organisme, voire se focaliser dans la peau, comme dans la leishmaniose dermique post-kala-azar, complication post-thérapeutique rencontrée dans environ 20 % de cas en Inde, et également en Afrique de l'Est. Ce sont des lésions cutanées apparaissant dans les suites d'un kala-azar traité et cliniquement guéri. Au

départ, apparaissent des taches dépigmentées de quelques millimètres à 1 ou 2 cm de diamètre, les lésions deviennent papuleuses, puis nodulaires au cours d'une évolution qui peut s'étaler sur de nombreuses années. Localisées au début sur la face et aux extrémités des membres supérieurs, elles peuvent s'étendre à l'ensemble de la surface du corps. Les parasites sont présents à tous les stades.



Figure 15 : Enfant atteint de la leishmaniose viscérale. [Source Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies]

IV.4.2 La leishmaniose viscérale chez l'adulte

Bien que fréquente chez l'enfant, la leishmaniose viscérale peut toucher l'adulte. Le début de la maladie est plus brutal avec des accès fébriles pseudo palustres. Le syndrome spléno-hépatoganglionnaire est moins net. L'évolution est tout aussi grave mais plus lente.

Une sérologie HIV doit être recherchée systématiquement. [45]

IV.4.3 La leishmaniose viscérale chez l'Immunodéprimé

L'immunodéprimé, quel que soit la cause (greffés, chimiothérapie SIDA ...) présente des formes particulières de leishmaniose viscérale. La symptomatologie à la phase d'état est grave parfois trompeuse. Les signes digestifs sont plus fréquents. Le diagnostic parasitologique est aisé par contre le diagnostic sérologique est fréquemment négatif. Les résistances aux antileishmaniens usuels sont fréquentes. [45]

IV.5 Diagnostic de la LV

IV.5.1 Diagnostic d'orientation :

Lors du diagnostic clinique, un interrogatoire du malade est réalisé, et contient diverses questions sur : la notion de voyage, VIH et toxicomanie.

La leishmaniose viscérale peut être confondue avec les affections fébriles à splénomégalie tel que :

- Paludisme
- Certaines viroses : brucellose, fièvre typhoïde
- Tuberculose hépatosplénique, tuberculose extra pulmonaire
- Lymphomes
- Hémopathies malignes
- Salmonelloses. [47]

IV.5.2 Diagnostic de présomption :

Dans les leishmanioses viscérales, le bilan biologique est profondément perturbé.

Examens hématologiques : La numération de la formule sanguine (NFS) révèle une anémie normochrome arégénérative normocytaire sévère, devenant microcytaire, avec anisocytose et poikilocytose.

Examens biochimiques :

- Les protéines totales : La protidémie globale est généralement augmentée sauf chez le sujet dénutri. (PT sup à 80g/l). [48]

- la vitesse de sédimentation (VS) : est accélérée, elle peut atteindre les 100mm à la première heure.

- l'électrophorèse des protéides permet la mise en évidence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et une hypoalbuminémie.

- L'analyse des urines révèle une protéinurie.

Ce déséquilibre sérique ainsi que l'augmentation du VS, entraînent la positivité des réactions de floculation en particulier le test de formol leuco- gélification qui bien que non spécifique, garde un intérêt dans les zones les plus reculées. [16]

IV.5.3 Diagnostic de certitude :

a/ Recherche du parasite : C'est l'argument de certitude pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale, il repose essentiellement sur la recherche et la mise en évidence des leishmanies par l'examen direct de différents prélèvements.

a.1 Prélèvements :[49]

a.1.1 Prélèvement de la moelle osseuse :

C'est le matériel le plus utilisé pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale, sa sensibilité varie entre 76-85%. Elle se fait par ponction du sternum ou de la crête iliaque chez le jeune enfant. Une partie du matériel est destinée à la culture et l'autre à la confection du frottis. En cas de difficultés d'obtention d'un prélèvement une biopsie osseuse peut être utile.

a.1.2 Ponction splénique :

Elle est considérée comme la plus performante puisqu'elle est douée d'une grande sensibilité >94%, mais elle est peu pratiquée en raison des risques qu'elle présente en cas de troubles d'hémostase.

a.1.3 Prélèvement de sang périphérique :

Dans le cadre de la co-infection *leishmania*/VIH, ce type de prélèvement se révèle adapté au diagnostic parasitologique direct et à la culture. Le prélèvement est préalablement hémolysé dans une solution isotonique de saponine à 0.5%. Après rinçage dans le milieu RPMI ou dans de l'eau physiologique héparinée ; le culot peut être mis en culture et ainsi utilisé pour confectionner des frottis après cyto centrifugation. Sa sensibilité est de 7.6-53%

a.1.4 Autres prélèvements :

-La biopsie ganglionnaire, c'est le moyen le plus indiqué dans le cadre des leishmanioses canines, peut être préconisée chez l'Homme en seconde intention si les adénopathies sont accessibles.

-La biopsie hépatique est possible mais comme la ponction splénique, elle est peu utilisée.

-L'examen d'autres tissus surtout au cours du Sida (biopsie digestive, liquide de lavage broncho alvéolaire, liquide pleural) peut fortuitement mettre en évidence des leishmanies mais ils ne font pas partie de la démarche diagnostique habituelle.

a.2 Examen microscopique direct :

La réalisation minutieuse de cet examen microscopique est primordiale pour avoir des arguments diagnostiques positifs rapides.

La coloration la plus adaptée à la recherche de leishmanies sur frottis ou appositions est la coloration **May-Grünwald Giemsa (MGG)**. La lecture est faite à l'objectif $\times 100$. L'examen doit être minutieux et prolongé car la densité parasitaire peut être faible.

Les parasites se présentent sous leur forme amastigote de 2 à 5 μm de diamètre en intra macrophagique. Mais le plus souvent en extracellulaire, conséquence de l'étalement du frottis. Leur noyau est rond ou ovalaire apparié à un kinétoplaste ponctiforme ou bacillaire, pourpre plus foncé permet de les distinguer de divers débris cellulaires, de plaquettes, de toxoplasmose, ou de phases parasitaires d'*Histoplasma* ou de *Penicillium marneffei*. Cependant sa sensibilité n'est pas absolue, elle est dépendante de la qualité du prélèvement.

a.3 Culture

Elle est effectuée à partir des différents prélèvements, sur gélose au sang (milieu Novy-MacNeal-Nicolle [NNN]) ou sur divers milieux liquides supplémentés de sérum de veau fœtal. L'incubation se fait à 24-26 °C. La culture est lente et nécessite cinq repiquages à 1 semaine d'intervalle avant de conclure à une négativité. Le parasite est, en culture, sous forme promastigote flagellée et mobile. [12]

Elle reste utile lorsque le parasite n'est pas trouvé à l'examen direct, la culture permet d'identifier l'espèce parasitaire et le type de la souche causale. [50]

b/ Sérologie : La LV s'accompagne d'une réponse immunitaire humorale, avec apparition de titres élevés d'anticorps sériques, qui peuvent toutefois faire défaut chez l'immunodéprimé. [12]

Les méthodes sérologiques sont extrêmement sensibles et non envahissantes, ce qui les rend très utiles pour le diagnostic de la LV dans les régions endémiques. Ces méthodes sont basées sur la détection des anticorps (produits contre le parasite par activation polyclonale des cellules (B) ou des antigènes. Beaucoup de méthodes conventionnelles ont été évaluées avec des sensibilités et spécificités variables. [44]

b.1 Immunofluorescence indirecte (IFI)

L'immunofluorescence indirecte reste le moyen de diagnostic le plus utilisé à côté du myélogramme ; elle a une sensibilité supérieure à 90 % ; les faux positifs sont rares ; le seuil de positivité est de 1/100. [51]

Cette technique utilise les antigènes figurés qui sont habituellement constitués de promastigotes et le conjugué une antiglobuline anti-IgG. La réaction sur les amastigotes aurait une sensibilité moindre. Les résultats seraient meilleurs avec les antigènes les plus proches de l'espèce sévissant dans la zone de contamination. Cette technique peut avoir certaines interférences en cas de trypanosomiasis et dans le cadre de la connectivité. Elle reste une technique non adaptée au terrain, dépendante de l'observateur et exige un microscope doté d'une source d'ultra violet (UV). [49]

b.2 ELISA :

L'ELISA

maintenant est employée en tant qu'outil de sérodiagnostic potentiel pour la LV. Bien que cette technique soit extrêmement sensible, sa spécificité dépend de l'antigène utilisé. [44]

-Les antigènes cytoplasmiques solubles (CSA) : Ils sont obtenus après des cycles (4 à 6 cycles) congélation/décongélation d'une suspension de promastigotes dans un tampon de phosphates. Après centrifugation à froid, le surnageant obtenu contient des antigènes solubles qu'on va les utiliser pour remplir les puits d'ELISA (100 à 5000ng CSA/ml). Avec ces concentrations la sensibilité est évaluée de 80 à 100%. [52]

Des réactions croisées avec d'autres maladies infectieuses qui imitent les symptômes également ont été rapportées. [44]

-Les protéines recombinantes :Plusieurs protéines recombinantes antigéniques ont été développées, on note : la Ld-rGBP (*Leishmania donovani* recombinante Gen B protein), la rORFF pour *L.infantum*, la rgp63, La Rk39 protéine recombinante du K39 (kinésine 39 : protéine du cytosquelette parasite) ayant une valeur prédictive élevée surtout dans le cas des immunodéprimés.

Récemment, on a répertorié l'antigène (KE16) avec une sensibilité et une spécificité de 100%. En Inde, ELISA rK16 a montré une sensibilité meilleure qu'avec rK39 dans trois zones endémiques (Chine, Pakistan, Turquie).

Ces antigènes sont également employés dans la surveillance de la maladie après la chimiothérapie et la prédiction de la rechute clinique puisque les titres d'anticorps contre ces antigènes spécifiques sont étroitement associés. [44,49]

b.3 Immunoblotting :

L'immunoblotting est une technique très sensible mais sa relative lourdeur fait qu'elle n'intervient souvent que comme argument de confirmation de diagnostic. Sa réalisation n'est pas standardisée, notamment il y a différentes concentrations de polyacrylamide support de l'électrophorèse. La reconnaissance de certains antigènes (bandes) aurait une valeur diagnostique. Ainsi, les bandes 14 et/ou 16-18kDa sont présentes dans la leishmaniose à *L.infantum*, plus intéressante, la présence de la bande 18kDa avec celles de 21, 23, 31kDa retrouvées hormis chez les sidéens. [53]

b.4 Test d'agglutination direct (DAT):

Dans ce test, les promastigotes sont trypsinés, fixés au formol puis colorés au bleu brillant. Ensuite, on leur ajoute du sérum ou du sang total dilué dans le 2-mercapto-étanol à 0.8%. L'agglutination se voit après 18h d'incubation.

Plusieurs études ont trouvés une sensibilité de 91 à 100% et une spécificité de 72 à 100%. [29]

Depuis son développement, le DAT est la technique sérologique la plus utilisée dans les zones où l'environnement technique et matériel est rudimentaire. [52]

b.5 Techniques immunochromatographiques :

Dans les zones de haute endémicité, l'emploi des moyens sophistiqués pour le diagnostic n'est pas répondu à grande échelle, d'où la nécessité d'un test facile, précis, de bonne sensibilité et spécificité et qui ne demande pas une expertise spécifique à l'usage.

Actuellement, un test immunochromatographique sur bandelette à base d'antigène rk39 a permis d'atteindre ces objectifs. L'antigène rK39 a été commercialisé sous forme d'un antigène imprégné d'un support de nitrocellulose d'une bandelette adaptée aux conditions du terrain. Cependant, sa sensibilité varie d'une région endémique à une autre : elle est de 67% au Soudan [54], de 71,4% au Sud de l'Europe[55] et de 60 à 90% au Brésil. [56]

Alborzi et al(57) ont évalué le test sur bandelette réactive au rK39 pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale chez 47 enfants en le comparant avec l'immunofluorescence indirecte et à l'examen microscopique des frottis médullaires. La sensibilité et la spécificité des bandelettes réactives étaient de 82.4% et de 100% et celles de l'IFI étaient de 100% et de 92,7% respectivement. Ce qui conclut que le test sur bandelette réactive au rK39 est fiable en l'absence des autres moyens de diagnostic.

b.6 Leucoconcentration :

Il arrive que les patients immunodéprimés aient des amastigotes dans le sang périphérique. La recherche du parasite dans le frottis sanguin serait positive dans 50% des cas. La leucoconcentration a un intérêt certain ; c'est une méthode simple, facile, peu coûteuse et précise ; permettant de poser le diagnostic et de surveiller les rechutes dans le cas de la co-infection *Leishmania*/VIH. [53]

b.7 Recherche d'antigènes :

La recherche d'antigène dans le sang est le meilleur moyen de diagnostic en cas d'activité de la parasitose. Pourtant, sa détection est compliquée par la présence de hauts titres d'anticorps, de complexes immuns et des auto-anticorps.

En 1995, **De Colmenares et al.** ont détecté deux peptides de 72-75 kDa dans les urines de 14 patients (sur 15) atteints de Leishmaniose viscérale par immunoempreinte, ces antigènes disparaissent assez rapidement sous traitement. [58,59]

Récemment, un test d'agglutination sur Latex (KATEX[®]) a été conçu à la recherche d'antigènes leishmaniens dans les urines des malades ; avec une spécificité de 100% et une sensibilité entre 68% à 100%. Un tel moyen aurait un intérêt dans le diagnostic des cas asymptomatiques d'une part et dans le monitoring du traitement d'autre part. [59,60]

c/ Biologie moléculaire : Il vient compléter les approches parasitologiques et sérologiques classiques dans le cadre du diagnostic initial de la maladie.

Il permet de mettre en évidence d'infimes quantités de matériel nucléaire parasites dans un prélèvement et de déterminer l'espèce de *leishmania* responsable. [64] L'amplification et la détection de l'ADN parasite peuvent s'effectuer sur le matériel obtenu par n'importe quel prélèvement. En pratique, c'est sur la moelle osseuse et le sang que les techniques de PCR s'avèrent les plus intéressantes. Diverses cibles moléculaires sont utilisées, selon les équipes et l'espèce de parasite en cause.

Une mise au point soigneuse des méthodes de préparation de l'ADN et des paramètres d'amplification de la réaction a permis d'obtenir une sensibilité proche de 100 % à partir du simple sang périphérique. [61]

L'intérêt de la PCR est tout particulier dans le suivi évolutif des sujets traités et comme marqueur précoce de rechute chez l'immunodéprimé. [12]

Tableau 12 : Avantages et Limites des techniques du sérodiagnostic de la leishmaniose viscérale[62]

Techniques sérologiques	Avantages	Limites
Immunofluorescence indirecte	-Méthode sérologique de référence -Bonne sensibilité et spécificité	-Non adapté au terrain - Observation dépendant -Réaction croisée avec trypanosomiase -Exige une source d'UV
Test d'agglutination directe (DAT)	-Test facile et adapté au terrain -Haute spécificité et sensibilité	-Exige plusieurs dilutions -Temps d'incubation long (18h)
Immuno-enzymatique : ELISA	-Haute sensibilité et spécificité -Rapidité -Automatisable	-Spécificité dépend de l'antigène
Bandelette réactive au rK39	-Moyen de dépistage adapté au terrain	-Sensibilité dépendante des régions endémiques
PCR	-Très performante sensibilité et spécificité -adapté au contexte d'immunodéprimé	-Limité aux laboratoires sophistiqués -Ne fait pas partie des méthodes de diagnostic de routine

IV.6 Traitement de la leishmaniose viscérale

Pendant de nombreuses décennies, le traitement de la LV s'est fondé sur les dérivés pentavalents de l'antimoine, tel que le stibogluconate de sodium (Pentostam) ou l'antimoniate de méglumine (Glucantime[®]). Découvert il y a 60 ans, ils restent le pilier du traitement de la LV en dépit de sa cardiotoxicité chez certains patients. Bien qu'il soit encore efficace dans la plupart des pays d'endémie, avec 95% de guérison, les taux de résistance sont en hausse dans certaines régions, en particulier en Nord du Bihar, en Inde, où elle est à 65%. Les progrès thérapeutiques ont pourtant été sensibles puisque l'arsenal médicamenteux, longtemps réduit à ces dérivés de l'antimoine (1945), s'est élargi à la pentamidine (1939) en seconde intention. Avec l'efficacité démontrée de l'amphotéricine B désoxycholate (Fungizone[®]) dont l'activité n'a été démontrée qu'au début des années 60 et de ses formulations liposomales (AmBisome[®], Abelcet[®], Amphocil[®]) développées pour réduire la toxicité rénale du premier et la synthèse de l'aminosidine (= paromomycine) vers la fin des années 1930. Tout cela laisse à envisager des alternatives intéressantes.

Cependant, ces médicaments sont tous administrés par voie intraveineuse et présentent des caractéristiques pouvant limiter leurs utilisations à grande échelle : la toxicité rénale de l'amphotéricine B, le coût élevé d'une cure d'AmBisome pour les pays en voie de développement et l'absence de commercialisation de la formulation intraveineuse de l'aminosidine.

C'est pourquoi diverses molécules ainsi que des formulations particulières ou de nouvelles associations font l'objet d'essais cliniques.

Un produit oral, la miltéfosine, découvert dans les années 80 et dont l'efficacité a été démontré chez un certain nombre de modèles expérimentaux in vitro et in vivo. Il a été homologué en Inde en 2003, puis en Allemagne, fin 2004 et a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France en 2005. Ce médicament est efficace contre la LV mais il est coûteux et tératogène, de sorte qu'il ne peut être utilisé pour traiter les femmes en âge de procréer. De même, on pense qu'il risque de développer rapidement une résistance, s'il n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres médicaments.

Le but principal de nouveaux médicaments est de combattre la leishmaniose dans ses aspects physiologiques, biochimiques et dans des rapports hôte-parasite /réaction immunitaire. Il

n'existe actuellement pas de médicaments très efficaces, peu coûteux et sans effets secondaires.

IV.6.1 Traitement parentéral

IV.6.1.1 Les dérivés d'antimoine :

Depuis les années 1940, l'antimoine pentavalent a été considéré comme le traitement de référence de la LV. Sa large utilisation a montré qu'il était généralement bien toléré et efficace. Toutefois, au cours des dernières décennies, l'apparition de souches de *Leishmania* résistantes à l'antimoine pentavalent ainsi que l'observation d'effets secondaires toxiques ont conduit à la recherche d'autres thérapeutiques.

Deux sels pentavalents d'antimoine chimiquement voisins, mais à teneur en antimoine distincte, sont disponibles de nos jours. L'antimoniate de méglumine (Glucantime®), qui contient 85 mg Sbv/ml est disponible en France, dans les pays francophones et en Amérique du sud. Le stibogluconate de sodium (Pentostam®), à 100 mg Sbv/ml, est disponible dans les pays anglophones. Ce dernier sel d'antimoine est produit depuis quelques années en Inde sous une forme générique [12]

(a)

(b)

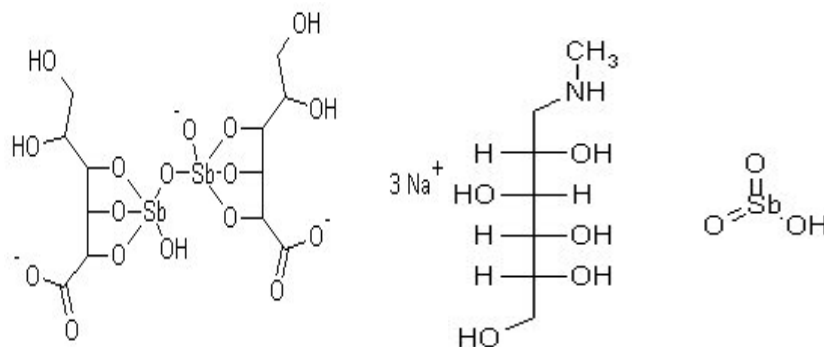


Figure 16 : Structure chimique du stibogluconate de sodium (a) et de l'antimoniate méglumine(b)[65]

Mécanisme d'action : Leur mécanisme d'action est encore peu connu actuellement. Les sels d'antimoine ont une action inhibitrice sur la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), l'oxydation des glucides et sur celle des acides gras, de plus, ils ne sont actifs in vivo qu'après conversion en composés trivalents dans les macrophages ou dans le parasite. La mort cellulaire par un mécanisme de type «apoptose» serait induite par l'activation des caspases, entraînant l'activation d'une endonucléase responsable de la fragmentation de l'ADN parasitaire, mais également par l'action d'espèces réactives de l'oxygène dont la production serait induite par les dérivés actifs d'antimoine. [66]

Pharmacocinétique : L'absorption digestive des dérivés d'antimoine est nulle. Plus de 80% est excrété sous forme inchangée dans les urines, dans les 6 heures qui suivent l'administration, avec possibilité d'accumulation. L'élimination est fortement retardée en cas d'insuffisance rénale et peut être à l'origine d'effets indésirables graves. [67]

Effets indésirables : Bien que de nombreux effets collatéraux aient été attribués aux antimoniés, la rareté d'effets secondaires cliniquement graves rapportés justifie la poursuite de leur utilisation, d'autant plus qu'un médicament alternatif dénué de toxicité n'est pas disponible.

Très schématiquement, les effets secondaires des antimoniés pentavalents se distinguent en signes de stibio-intolérance, se manifestent dès les premières injections et sont de type anaphylactique (frissons, troubles digestifs, éruption cutanée, arthromyalgie, tachycardie, hyperthermie, hémorragies) et signes de stibio-intoxication, survenant en fin de cure et traduisant un surdosage. Il s'agit de signes généraux (hyperthermie, arthralgies, polynévrites, myalgie), de troubles cardiaques, d'atteintes hépatique, rénale ou pancréatique et d'accidents hématologiques. [66]

Contre-indication : Hypersensibilité à l'un des constituants et insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique. [68]

Précautions d'emploi :

- **L'antimoine de méglumine :**

-Une alimentation riche en protéines doit être administrée pendant toute la durée du traitement, celui-ci étant précédé si possible par la correction d'une éventuelle carence en fer ou de toute autre carence spécifique.

-Surveiller l'ECG, la fonction hépatique ou rénale pendant tout le traitement. En cas d'anomalies, diminuer les doses.

-Grossesse : Il n'existe actuellement pas de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'antimoniate de méglumine. Toutefois, en cas de leishmaniose viscérale dont l'issue peut être fatale, instaurer le traitement immédiatement.

-Allaitement : En absence d'étude, à éviter pendant l'allaitement. [68]

- **Le stibogluconate de sodium :**

L'injection intraveineuse doit être administrée lentement pendant 5 minutes. Dans le cas peu probable d'une toux, des vomissements ou des douleurs survenant rétrosternale, l'administration doit être interrompue immédiatement. Dans de tels cas, les précautions doivent être prises si Pentostam[®] est ré-administré par cette voie.

Le stibogluconate de sodium doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire, hépatique ou un rythme cardiaque anormal vu sur la trace de la

surveillance cardiaque (ECG) comme un «intervalle QT prolongé».A éviter pendant l'allaitement et la grossesse. [68]

Posologie et mode d'administration : [68,69]

Posologie : La dose préconisée est de 20 mg de Sb_v/kg/j sans jamais dépasser 850 mg par jour. Le produit est administré à doses progressives, pour atteindre la dose quotidienne complète le troisième jour.

Durée de la cure : 20 jours sans interruption si bien tolérée. Cette cure peut être prolongée ou répétée selon l'évolution clinique et biologique du patient.

Mode d'administration : En sous cutanée, intramusculaire, ou intraveineuse.

Interactions médicamenteuses :

+Médicaments qui contiennent de l'antimoine

+ Médicaments qui prolongent l'intervalle QT. [68]

Résistance aux dérivés de l'antimoine : Du fait de leur utilisation courante, avec un respect approximatif des posologies et des recommandations de l'OMS, les souches de *Leishmania* résistantes aux dérivés d'antimoine sont de plus en plus courantes, et peuvent atteindre jusqu'à 70% des patients, notamment en Inde. Les mécanismes de résistances impliqués seraient une diminution de leur réduction en antimoine trivalent, une diminution de la formation de complexes actifs avec des thiols, ou encore une surexpression de deux protéines de membrane de la superfamille des transporteurs ATP-binding cassette (ABC, actifs dans le phénomène de chimiorésistance multiple) : P-GPA et MRP-1, qui provoquent l'évacuation du médicament par les cellules parasitées. [65,66]

IV.6.1.2 L'amphotéricine B :

L'amphotéricine B est un antifongique de la famille des polyènes produit par *Streptomyces nodosus* isolé en 1955. Il est indiqué dans le traitement des mycoses systémiques et des leishmanioses graves (viscérales et muqueuses).

Sous sa forme de désoxycholate de l'amphotéricine B (Fungisone[®]), il représente le traitement de deuxième intention dans la leishmaniose viscérale quand la thérapie antimoniale échoue. Mais son inconvénient principal est d'être toxique et de devoir être soigneusement administré ; pour améliorer ceci, des reformulations de l'amphotéricine B ont été développées pour changer sa pharmacocinétique. [69,70]

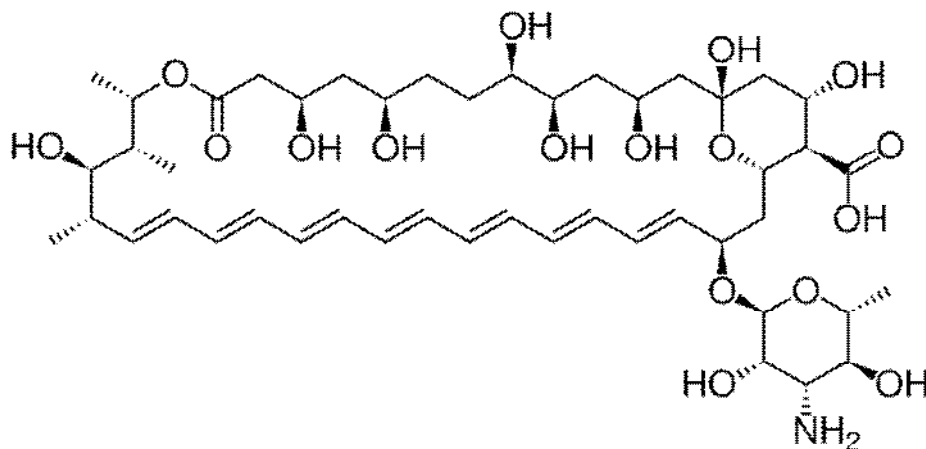


Figure 17: Structure chimique de l'amphotéricine B [69]

Mécanisme d'action : L'amphotéricine B se fixe de façon irréversible à l'ergostérol constitutif de la membrane du parasite, altérant ainsi les fonctions de perméabilité de celle-ci, provoquant par fuite du potassium intracellulaire la mort du parasite (leishmanie ou champignon) ; cette molécule est également douée de propriétés immunostimulantes (activation des macrophages et des monocytes, des phénomènes oxydatifs, et de l'excrétion de certaines interleukines). La fixation de l'amphotéricine B aux stérols des membranes cellulaires humaines peut induire une toxicité, bien que l'affinité pour l'ergostérol des cellules fongiques soit supérieure à celle pour le cholestérol des cellules humaines.

L'amphotéricine B présente un spectre très large qui en fait l'antifongique de référence. Elle est active sur les *Candidas* (*albicanet* autres espèces), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioidesimmitis*, *Blastomyces*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, etc [66,69]

Pharmacocinétique : L'absorption digestive de l'amphotéricine B est pratiquement nulle, ce qui justifie l'utilisation de la voie parentérale pour le traitement des infections systémiques. La diffusion dans le liquide céphalo-rachidien est faible. L'amphotéricine B, en raison de son affinité pour les membranes, est stocké dans certains tissus comme le foie et la rate. Par le fait-même, sa demi-vie est longue et permet d'espacer les administrations de 48 heures. L'élimination de l'amphotéricine s'opère principalement par voie biliaire, une faible proportion du médicament est aussi éliminée par les reins. [12,69]

Effets indésirables : La toxicité de l'amphotéricine désoxycholate (Fungisone®) limite son utilisation. Cette toxicité est dominée par les réactions générales survenant au cours de la perfusion (frissons, céphalées, convulsions, vertiges, vomissements, et exceptionnellement choc anaphylactique), la toxicité hématologique et l'altération de la fonction rénale qui peuvent obliger à arrêter le traitement. La toxicité rénale est consécutive à une toxicité directe sur le tube contourné proximal avec une augmentation des fuites de potassium, magnésium et sodium d'une part, et une diminution de la filtration glomérulaire par vasoconstriction artérielle faisant intervenir les prostaglandines et le thromboxane d'autre part. L'altération de la fonction rénale est en principe réversible sauf en cas de fortes doses cumulatives d'amphotéricine B (> 5 g). [69]

Contre-indications : L'amphotéricine B est contre indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au produit ou à tout autre constituant. [71]

Précautions d'emploi : Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale. Lorsqu'on utilise des doses élevées, il faut contrôler régulièrement la fonction rénale et la kaliémie.

La prise de boisson doit être abondante. Des suppléments de potassium sont parfois nécessaires pour compenser les pertes urinaires. Les doses doivent être réduites en cas d'altération notable de la fonction rénale, en particulier si le taux de créatinine plasmatique augmente de plus de 50%

La numération sanguine doit être surveillée régulièrement, car une insuffisance médullaire n'est pas rare. Parfois, une transfusion est indispensable. [71]

Les formulations lipidiques de l'amphotéricine B : Trois formulations sont actuellement utilisables en clinique : l'amphotéricine B liposomale (Ambisome[®]) correspond à des liposomes unilamellaires (de très petite taille à une seule couche), l'AmB-Lipid-Complex (ABLC, Abelcet[®]) à des complexes lipidiques structurés en ruban et l'AmBColloïdal-Dispersion (ABCD, Amphocil ou Amphotec) à une bicouche lipidique de forme discoïdale. Seul le premier de ces produits a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour son usage dans la leishmaniose viscérale. *In vitro*, l'activité antifongique de l'amphotéricine B liposomale est comparable à celle de l'amphotéricine B standard, mais ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques sont différentes. En particulier, les interactions de l'amphotéricine B avec les membranes cellulaires des cellules fongiques sont plus sélectives avec les formulations liposomales, expliquant leur moindre toxicité notamment rénale, ce qui aboutit à l'augmentation de leur index thérapeutique. Néanmoins, les réactions générales compliquant leur administration (fièvre, frissons) ne sont pas significativement diminuées par rapport à celles observées avec l'amphotéricine B conventionnelle et sont même plus fréquentes avec l'ABCD. Par rapport à l'amphotéricine B, l'amphotéricine B liposomale se caractérise par des concentrations sériques plus élevées. Un volume de distribution et une clairance notamment rénale plus faibles qui s'expliqueraient par relargage progressif de l'amphotéricine B à partir des liposomes. [72]

Posologie et mode d'administration : L'amphotéricine B désoxycholate ou Fungizone® se présente en flacons de 50 mg. Elle s'utilise seulement en perfusion intraveineuse lente (6 à 8 heures), le produit ayant été dissous dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %. Les perfusions sont administrées un jour sur deux, sur des malades alités, sous surveillance médicale. Pour éviter les signes d'intolérance, on associe des antihistaminiques injectables ou des corticoïdes. Le traitement est institué à des doses progressives et par perfusion pour atteindre en 4 jours la dose maximale de 1 mg/kg. Des guérisons peuvent s'obtenir à partir d'une dose totale de 1g, mais elles nécessitent souvent de dépasser les 2 g. Au-delà de 3 g, une surveillance très étroite de la fonction rénale s'impose. La durée du traitement est en fonction de la réponse clinique. L'amphotéricine B liposomale est présentée sous forme d'ampoules de 50 mg d'amphotéricine B. Après dilution de la poudre dans 200 ml de soluté glucosé à 5 %, le produit est passé en perfusion intraveineuse lente (30 à 60 min). La dose recommandée chez les patients immunocompétents est de 3 mg/kg/j administrés sur 5 jours consécutifs suivis par une injection supplémentaire au dixième jour (la dose totale de la série : 18 à 21 mg/kg). Le nombre d'injections est porté à dix chez l'immunodéprimé. [65,73]

Interactions médicamenteuses : [74]

Médicaments	Nature de l'interférence
Agents antinéoplasiques	Majoration du risque de toxicité rénale, les bronchospasmes et l'hypotension.
Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH)	Ils favorisent la manifestation d'hypokaliémie induite par l'amphotéricine B
Glucosides digitaliques	L'hypokaliémie induite par l'amphotéricine B peut potentialiser la toxicité digitalique
Flucytosine	L'administration concomitante de flucytosine peut accroître sa toxicité, en raison peut-être de sa capture cellulaire accrue ou d'une altération de son élimination par voie rénale
Autres médicaments néphrotoxiques (les aminosides, la cyclosporine et la Pentamidine)	Ils peuvent accentuer le risque de toxicité rénale médicamenteuse
Myorelaxants	L'hypokaliémie induite par l'amphotéricine B peut intensifier l'effet curarisant des Myorelaxants

Résistance à l'amphotéricine B : Bien que cet antibiotique a été largement utilisé dans le traitement des mycoses depuis plus de 30 ans, la résistance dans les isolats fongiques a été rarement signalée et cette résistance était espèces dépendantes. Il y a eu deux petites études non concluantes sur l'émergence de la résistance à l'amphotéricine B dans le cas de co-infection *L. infantum* / VIH en France. Une étude a échoué de trouver un changement de sensibilité dans les isolats de promastigotes provenant de prélèvement pris avant et après le traitement d'un patient. En revanche, une baisse de sensibilité a été observée dans les isolats pris sur un autre patient après la succession de plusieurs rechutes. [75]

IV.6.1.3 La pentamidine :

La pentamidine est une diamine aromatique synthétisée à la fin des années 1930. Seul l'iséthionate de pentamidine est commercialisé actuellement sous le nom de pentacarinat[®]. La pentamidine a été la première drogue utilisée comme traitement de deuxième intention pour la leishmaniose viscérale chez les patients réfractaires aux dérivés antimoniés. Le coût du traitement, le risque élevé de développer un diabète sucré insulino-dépendant et la faible efficacité de cette substance ont limité son utilisation. [76]

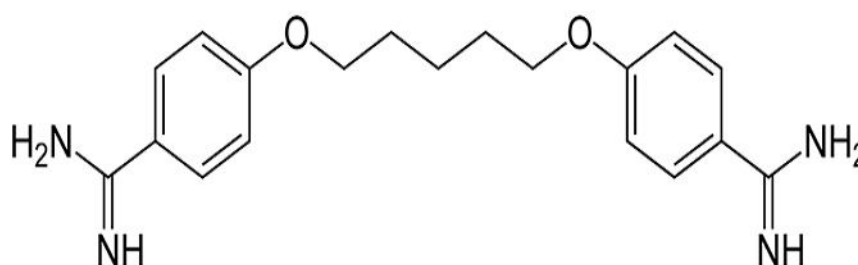


Figure 18 : Formule chimique de la pentamidine. [72]

Mécanisme d'action : La pentamidine agit en inhibant la synthèse de l'ADN parasitaire par blocage de la thymidine synthétase, par fixation de l'ARN transféré et en perturbant l'activité mitochondriale. [76]

Pharmacocinétique : L'absorption digestive du produit est nulle. Son administration parentérale est suivie d'une concentration sanguine fugace avec distribution rapide et fixation tissulaire intense. L'élimination est lente et se fait par voie rénale. [73]

Effets indésirables : La pentamidine peut développer des effets collatéraux immédiats, surtout en cas de perfusion rapide. Ces effets sont soit généraux de type allergique (hypotension, tachycardie, nausées, vomissements, érythème facial, prurit, goût désagréable, hallucination, syncope) soit locaux (urticaire au site d'injection, phlébite ou thrombose veineuse en cas

d'injection intraveineuse, abcès stérile et/ou nécrose de la peau sous-jacente en cas d'injection intramusculaire). Les effets toxiques survenant au cours d'une série d'injections sont dépendants de la dose et peuvent atteindre le rein, le pancréas, et les lignées sanguines. Les troubles du métabolisme du glucose sont liés à la toxicité directe du produit sur les cellules pancréatiques. Ils vont d'une hypoglycémie immédiate suivie d'hyperglycémie secondaire, à l'induction de diabète insulino-dépendant (5% des sujets) et à de rares cas de pancréatites aiguës d'évolution fatale. [73]

Contre-indication : La pentamidine est contre indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité au produit ou à tout autre constituant. L'utilisation de pentacarinat[®] est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. [77]

Précautions d'emploi :

- Surveiller la fonction rénale et la glycémie pendant le traitement.
- Surveillance renforcée en cas d'insuffisance hépatique, de troubles tensionnels (hypertension ou hypotension), de troubles du métabolisme glucidique ou de troubles hématologiques, préexistants.

En cas d'insuffisance rénale, il est conseillé de réduire de 30 à 50 % les doses unitaires. [78]

Posologie et mode d'administration : Le Pentacarinat[®] se présente sous forme de flacon de 300 mg, à utiliser à la posologie de 4 mg/kg/injection. Les injections sont administrées par voie intramusculaire ou par voie veineuse lente. Les injections doivent être réalisées chez un malade alité et à jeun. Le flacon est dissous dans 10 ml d'eau stérile, la suspension étant administrée en une seule injection intramusculaire ou diluée dans 50 à 250 ml de soluté glucosé à 5% et administrée en perfusion lente de 1 heure. L'intervalle entre deux injections est de 2 à 3 jours et le nombre d'injections dépend de la forme de leishmaniose, trois à cinq injections étant le nombre le plus couramment admis. [78]

Interactions médicamenteuses :

Associations déconseillées avec les médicaments torsadogènes :

Antiarythmiques III, certains neuroleptiques, bépridil, cisapride, halofantrine, mizolastine, érythromycine IV, moxifloxacine, etc.

Si l'association ne peut être évitée, un contrôle préalable du QT et une surveillance électrocardiographique seront instaurés.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Didanosine : interaction pharmacodynamique avec risque accru de pancréatite aiguë.

- Foscarnet : risque d'hypocalcémie sévère.

- Stavudine, zalcitabine : interaction pharmacodynamique avec risque accru de neuropathies.

- Médicaments bradicardisants (anticholinestérasiques, B-bloquants, digitaliques, etc.) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire.

- Médicaments hypokaliémants (laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémants, etc.). [74]

La résistance aux pentamidine : La résistance des leishmanies à la pentamidine est due à un défaut d'internalisation de la molécule et à une augmentation de sa fuite hors du parasite. Bien que des transformateurs spécifiques de capture de la pentamidine aient été caractérisés et pourraient avoir un rôle dans la résistance, d'autres données suggèrent l'importance de l'accumulation du principe actif dans la mitochondrie du parasite. Les promastigotes de type sauvage accumulent plus de pentamidine dans leur mitochondrie par rapport aux promastigotes résistants, et ceci faciliterait la fuite du principe actif hors du parasite. [79]

IV.6.1.4 Paromomycine :

La Paromomycine (identique au aminosidine), est un antibiotique naturel de la famille des aminosides produit par *Streptomycesrimosus* et ayant une activité antibactérienne mais aussi anti-leishmanienne. Cette molécule a été négligée jusqu'aux années 1980 où elle a été utilisée avec succès en traitement local des leishmanioses cutanées. Elle a ensuite été étudiée au

Kenya et en Inde, seule ou en association avec les dérivés antimoniés. La paromomycine a récemment été enregistrée en Inde pour le traitement de la leishmaniose viscérale. [67,76 ,80]

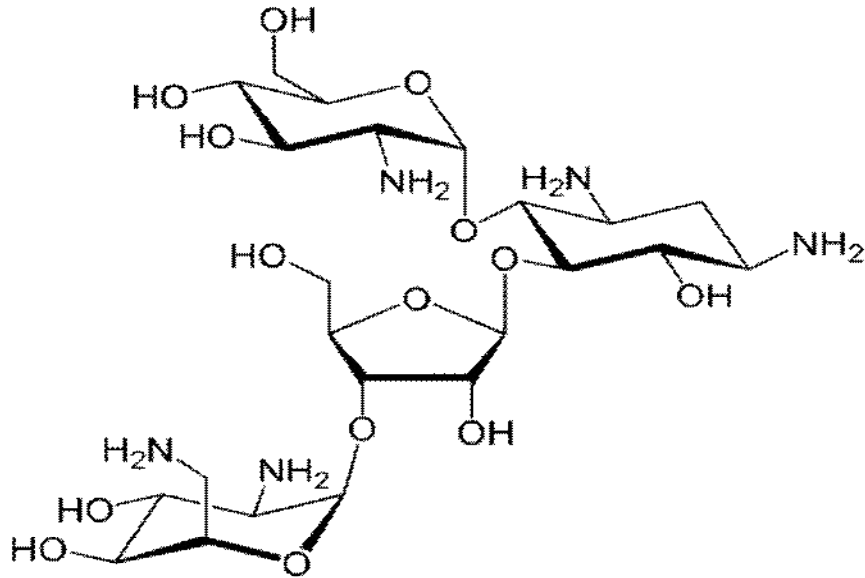


Figure 19 : Structure chimique de la Paromomycine. [80]

Mécanisme d'action :Le mécanisme d'action sur les leishmanies est peu connu mais il semblerait qu'il soit lié à une activité sur les ribosomes cytoplasmiques et mitochondriaux du parasite. [76]

Pharmacocinétique :La Paromomycine est très peu résorbée par voie orale. Elle est peu liée aux protéines plasmatiques et est peu ou pas métabolisée par le foie. Son élimination se fait par voie rénale par filtration glomérulaire. [76]

Effets indésirables :Comme tous les aminosides, les effets indésirables les plus importants associés à l'administration parentérale de paromomycine sont les toxicités auditives et rénales. Les facteurs de risque à l'apparition de ces toxicités sont : insuffisance rénale, posologie élevée, forte concentration plasmatique, déshydratation et exposition concomitante à d'autres agents ototoxiques et/ou néphrotoxiques. [79]

Contre-indication :En cas d'hypersensibilité connue à la paromomycine, aux antibiotiques aminoglycosidiques ou à l'un des excipients ainsi qu'en présence d'une insuffisance rénale sévère, obstruction intestinale, occlusion intestinale et myasthénie, la paromomycine est contre-indiquée. La paromomycine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, vu le risque important de surdité chez le nouveau-né. [81]

Précautions d'emploi :Avant d'instaurer un traitement prolongé par la paromomycine il faut pratiquer un bilan ORL (audiogramme) et rénal (créatininémie, urée sanguine).La marge de sécurité étant faible, il est indispensable de diminuer la posologie de la paromomycine chez les patients obèses, déshydratés ou atteints de troubles rénaux. [81]

Interactions médicamenteuses :

Elle est contre indiquée avec :

- Les curarisants.
- Les anti-infectieux néphrotoxiques : vancomycine, amphotéricine, sulfamides.
- Les diurétiques.
- Un autre aminoside. [81]

Posologie et mode d'administration :La paromomycine s'est révélée efficace en Inde contre la leishmaniose viscérale :une dose de 15 mg /kg/j de sulfate de paromomycine par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 21 jours a permis un taux de guérison de 93 à 95 %.L'efficacité n'a été que de 85 % en Afrique orientale en portant la dose à 20 mg/kg /j pendant 21 jours. On n'a aucune expérience de ce médicament dans les foyers de *L.infantum* (Méditerranée, Amérique du Sud).L'association aux antimonies a permis de diminuer la durée du traitement avec des effets similaires. [74,78]

La résistance à la paromomycine :La paromomycine a eu une utilisation limitée dans le traitement de la leishmaniose viscérale, ce qui explique que la résistance clinique n'a pas été rapportée. [82]

IV.6.2 Traitement oral

IV.6.2.1 Miltéfosine :

La miltéfosine ou hexadécyl phosphocholine a dans un premier temps été développée dans le domaine oncologique comme drogue anticancéreuse, et a obtenu une première AMM en France en 1997 pour le traitement curatif des métastases cutanées du cancer du sein par voie locale (Miltex®). Son activité par voie orale contre les leishmanioses est connue depuis les années 1980, et elle a été mise sur le marché pour la première fois en Inde en 2002. [65,83]

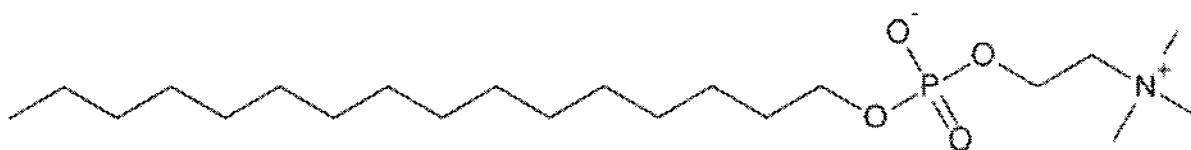


Figure 20 : Structure chimique de la miltéfosine. [65]

Mécanisme d'action : La miltéfosine agit sur les leishmanies en perturbant le métabolisme lipidique au niveau de la membrane des parasites : diminution de la teneur en phosphatidylcholine et élévation de la phosphatidyléthanolamine, inactivation de la phosphatidyléthanolamineméthyltransférase, activation de la phospholipase 2 et augmentation de la lysophosphatidylcholine, et de la teneur en cholestérol par condensation avec les stérols ambiants. Elle inhibe ainsi la pénétration des leishmanies dans le macrophage par interaction avec les glycosymes et les ancrages glycosylphosphatidylinositols (essentiels à la survie intracellulaire de *leishmania*) et par perturbation de la transduction du signal membranaire de *leishmania* par inhibition de la phospholipase C. La miltéfosine est non seulement directement toxique pour les leishmanies, mais elle stimule aussi l'activation des macrophages et des cellules T, et la production des métabolites de l'oxygène et du monoxyde d'azote. [84]

Pharmacocinétique :Le produit est rapidement absorbé au niveau intestinal et a une demi-vie plasmatique de 8 jours. [78]

Effets indésirables :La tolérance de la miltéfosine est en générale bonne. Les effets secondaires sont légers selon les auteurs indiens : vomissements peu sévères (40 % des cas), diarrhée légère (20% des cas), élévation transitoire des enzymes hépatiques. Plus rarement s'observent des allergies cutanées et un certain degré de néphrotoxicité. Il s'agit en outre d'un médicament tératogène, contre indiqué chez la femme enceinte ou refusant une contraception. [70]

Contre-indication :Intolérance connue à ce produit. [83]

Posologies et mode d'administration :La miltéfosine est commercialisée sous le nom d'Impavido[®], la posologie utilisée est de 2,5 mg/kg/j sans dépasser 150 mg/j, pendant 28 jours. Elle doit être prise après les repas et si des doses multiples sont nécessaires, il faut les diviser. [65,70]

Résistance :La longue demi-vie de la molécule et sa disponibilité accrue favorisent l'apparition de résistances et de rechutes.Des isolats résistants obtenus par cultures successives sur milieu avec inhibiteur ont permis de démontrer un efflux de miltéfosine par une P-glycoprotéine appartenant à la famille des ABC transporteurs et à une diminution de l'entrée de miltéfosine dans le parasite par la modification de deux protéines transporteuses LdMT et LdRos3.Ces mutations sont stables, observées sur un seul gène et portées par deux allèles. L'apparition d'un clone résistant dans une région endémique, pourrait entraîner une diffusion rapide d'une résistance stable dans le temps et ainsi compromettre le devenir de la miltéfosine. [65]

IV.6.2.2 La sitamaquine :

La sitamaquine est un 8-aminoquinoline. Elle a été développée initialement pendant la seconde guerre mondiale comme remplacement potentiel de la primaquine (antipaludique). C'est un analogue structural de la primaquine. Elle est administrée oralement et à passer avec succès les phases I/II des études cliniques contre la leishmaniose viscérale au Brésil et au Kenya. Au Kenya, une étude de phase II a montré un taux de guérison de 50% lors d'un traitement de 1 mg/kg/jour durant 28 jours. Dans une étude brésilienne, la même posologie s'est avérée inefficace alors qu'à 2 mg/kg/jour durant 4 semaines le taux de guérison était de 67 %. Une étude de 2005 confirme une excellente activité antileishmanienne à la posologie de 2 mg/kg/jour durant 28 jours ; Dans cette étude, les taux de guérison après 28 jours de traitement étaient respectivement de 92 % pour 1,75 mg/kg, 80 % pour 2 mg/kg, 82 % pour 2,5 mg/kg et 81 % pour 3 mg/kg. Il ne semble pas y avoir de relation directe dose-effet pour cette molécule.

Les effets indésirables rencontrés sont des douleurs digestives (12 %) des céphalées (11%) et de rares cas d'insuffisance rénale dans les groupes traités à 2,5 et 3 mg/kg.

Le mécanisme d'action de cette molécule est peu connu. La sitamaquine est une base faible lipophile qui s'accumule rapidement dans les compartiments subcellulaires acides du parasite, principalement les acidocalcisomes. Il a été suggéré que l'alkanylation induite par la sitamaquine dans les acidocalcisomes pourrait être impliquée dans son action anti-*Leishmania*. Par ailleurs, il a également été démontré que la sitamaquine possédait une affinité pour les phospholipides de la membrane plasmique du parasite, et que lors de son accumulation, elle altérerait les fonctions mitochondriales, ce qui pourrait également contribuer à son mode d'action. [72,80]

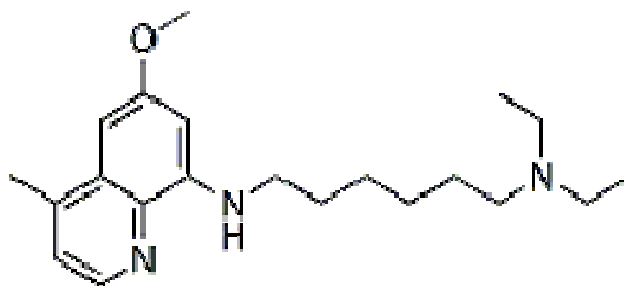


Figure 21 : Structure chimique de sitamaquine. [77]

IV.6.2.3 L'allopurinol :

L'allopurinol est un antigoutteux, analogue de l'hypoxanthine, utilisé dans le traitement de fond de la goutte ainsi que dans le traitement de la lithiase urinaire calcique. Son principal intérêt contre les leishmanioses réside dans une amélioration d'efficacité des autres anti-leishmaniens. Plusieurs études ont montré une augmentation du taux de guérison ainsi qu'une diminution des doses de dérivés d'antimoine lors d'une association avec l'allopurinol. Une telle association permettrait également de traiter avec succès des souches résistantes aux dérivés d'antimoine. Il s'administre par voie orale à la dose de 20 mg/kg/j, répartis en 2 ou 3 prises, durant 8 à 12 semaines. Son utilisation a été décrite autant contre la leishmaniose viscérale que dans la leishmaniose cutanée.

L'allopurinol intervient dans le métabolisme des purines en s'incorporant à l'ARN parasite pour lequel il a un effet létal. Le principal mécanisme de résistance est lié à une modification des transporteurs de purines, diminuant leur accumulation ainsi que l'impact du médicament sur le métabolisme parasite.

Il est généralement bien toléré, les effets indésirables se manifestant essentiellement par des gastralgies, céphalées, nausées, diarrhées, ou allergies. [72,77, 79]

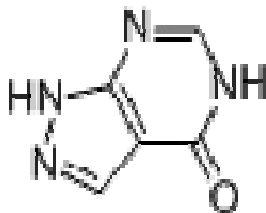


Figure 22 :Structure chimique d'allopurinol. [77]

IV.6.3 Immunothérapie

La leishmaniose résistante aux médicaments peut répondre favorablement à l'immunothérapie (inoculation d'antigènes du parasite associés à un adjuvant) qui vise à stimuler le propre système immunitaire du malade pour éliminer le parasite.

IV.6.3.1-Interféron gamma :

L'interféron gamma est une lymphokine produite naturellement par les lymphocytes T helper et les cellules tueuses NK après stimulation par certains antigènes ou mitogènes. L'interféron gamma lb, recombinant humain, est actuellement produit industriellement par génie génétique (Imukin[®]). [70]

Mécanisme d'action :Le défaut d'activation des macrophages parasités par l'interféron gamma est considéré comme un des éléments fondamentaux du développement de l'infection leishmanienne. C'est pourquoi l'apport d'interféron gamma de synthèse est conçu comme moyen thérapeutique substitutif destiné à relancer la production de radicaux oxygénés et de dérivés nitrogenés et à augmenter l'activité microbicide des macrophages. Mais cette lymphokine possède des effets pléiotropiques et n'agit pas uniquement par une activation des macrophages. Ses effets antileishmaniens reposent également sur d'autres propriétés immunomodulatrices, dont l'augmentation de l'expression des molécules d'histocompatibilité de classe II à la surface des macrophages et la présentation de l'antigène aux lymphocytes Th0 en Th1 et la prolifération des Th1, ainsi que la stimulation des cellules cytotoxiques NK et CD8. [70]

Pharmacocinétique :Après injection intraveineuse, Imukin[®] est rapidement éliminé. Il est lentement et bien absorbé après administration intramusculaire ou sous-cutanée. A la suite d'une administration par voie sous-cutanée à la dose recommandée de 50 microgrammes/m², la demi-vie moyenne d'élimination d'Imukin[®] a été de 4,9 heures et son temps moyen de présence dans l'organisme (MRT) de 2,5 heures. La concentration plasmatique maximale a été atteinte en 4 à 14 heures (moyenne : 8 heures). L'élimination de l'IFN- γ se fait par le foie et les reins. La part de la filtration glomérulaire n'étant que de 20% dans la clairance totale, le rôle principal dans la biotransformation et l'élimination de l'IFN- γ revient au foie. [70]

Effets indésirables : La toxicité clinique et biologique de l'IFN- γ est dépendante de la dose et de la fréquence des injections. Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont une fièvre, des céphalées, des frissons, des myalgies et une asthénie. Plus rarement se produisent des nausées, des vomissements, des arthralgies ou un rash cutané transitoire pouvant nécessiter l'arrêt du traitement. Avec des doses supérieures à 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ peuvent apparaître des troubles neurologiques (vertiges, trouble de la marche, diminution des facultés intellectuelles), une neutropénie ou une élévation des enzymes hépatiques. Ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. [70]

Contre-indication :Imukin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'IFN- γ , à un interféron apparenté ou à un autre composant de la préparation, et déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement. [83]

Précautions d'emploi :Imukin[®] sera utilisé avec prudence chez les patients présentant une affection cardiaque. Bien qu'aucun effet cardiotoxique direct n'ait été démontré, son administration peut induire des symptômes pseudo-grippaux aigus qui risquent d'aggraver une affection cardiovasculaire préexistante.

Des neutropénies et des thrombopénies réversibles, pouvant être sévères et dose-dépendantes, ont été observées au cours du traitement avec Imukin[®]. La prudence est de rigueur lorsqu'il est administré à des patients présentant une dépression médullaire.

Les patients présentant une affection hépatique grave ou une insuffisance rénale sévère doivent être traités avec prudence en raison d'un risque accru d'accumulation d'IFN- γ lors d'administration répétée chez ces patients.

Il sera utilisé avec précaution chez le patient épileptique et/ou présentant des troubles fonctionnels du système nerveux central. [83]

Interactions médicamenteuses : L'administration concomitante d'une solution de protéines sériques hétérologues ou d'une préparation à visée immunologique (vaccin par exemple) pourrait majorer l'immunogénicité d'Imukin[®]. Administré simultanément, il est susceptible de prolonger la demi-vie des médicaments métabolisés par le système du cytochrome P-450. L'utilisation concomitante de produits neurotoxiques (en particulier sur le SNC), hématotoxiques, myélosuppresseurs ou cardiotoxiques peut accroître la toxicité des interférons sur ces différents systèmes ou organes. [83]

Posologie et mode d'administration : La dose d'injection préconisée est de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 3 fois par semaine, si la surface corporelle du patient est supérieure à 0,5 m^2 et de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3 fois par semaine, si la surface corporelle du patient est inférieure ou égale à 0,5 m^2 . L'injection se fera par voie sous-cutanée, de préférence le soir. [70]

IV.6.4 Facteurs influençant le choix de la thérapie :

Le choix de l'agent le plus approprié pour la prise en charge thérapeutique de la leishmaniose viscérale nécessite de prendre en compte de nombreux facteurs. Il ne s'agit pas seulement des facteurs médicaux, mais aussi des facteurs socio-économiques et culturels. Il faut savoir l'endémicité de la souche leishmania, le statut Immunitaire et l'état nutritionnel de la population, ainsi que le niveau et le profil de résistance des parasites aux médicaments et bien évidemment le coût des médicaments.

Dans la région méditerranéenne la leishmaniose viscérale est due à *L.infantum*, elle sévit sous forme sporadique avec un nombre limité de cas. En Afrique du nord, elle touche principalement les enfants des familles pauvres. Dans ces zones, les enfants représentent plus

de 90% des cas, sans résistance clinique aux dérivés antimoniés. la situation épidémiologique est assez similaire à celle du Brésil, foyer de *L.chagasi*. Sur la cote européenne du bassin méditerranéen (Italie, France, Espagne, Portugal), où la situation socio-économique est meilleure, le nombre annuel de cas de LV infantile demeure stable. Cependant, les adultes représentent 60-70% des cas.

La leishmaniose viscérale est une maladie opportuniste au cours du sida, les patients immunodéprimés par le VIH, représente la moitié des adultes infectés avec *L.infantum*. Chez ces patients, les problèmes majeurs sont les rechutes fréquentes et la nécessité d'une chimioprophylaxie secondaire selon le nombre des cellules CD4.

Le coût total du traitement dépend à la fois du médicament et du coût de l'hospitalisation. Il peut être 14 fois plus cher pour un médicament princeps de marque par rapport au générique. Pour le même médicament, le prix pourrait varier en fonction du distributeur et du client. Différentes échelles locales de prix peuvent être offertes et la réalité des coûts d'acquisition peut être autour de 30% à 40% plus bas dans certaines circonstances. Les coûts d'hospitalisation doivent aussi être pris en considération lors de la détermination du coût total du traitement. Le prix exorbitant des formulations lipidiques de l'amphotéricine B les rend inaccessibles dans les pays en voie de développement. Bien que les coûts d'hospitalisation puissent être sensiblement réduits par l'adoption de protocoles thérapeutiques de courte durée.

[78]

IV.6.5 Stratégies thérapeutiques

IV.6.5.1 Chez le patient immunocompétent :

Le nombre de molécules utilisées dans le traitement de la leishmaniose viscérale est assez limité. Ces restrictions sont majorées par le coût élevé de certaines molécules.

- Le premier protocole, recommandé par l'OMS, utilise le stibogluconate de sodium (Pentostam[®]) et ses génériques (generic SSG) à la posologie de 20 mg/kg/jour durant 28 jours par voie intraveineuse. Il s'agit de la molécule de première intention en Afrique de l'Est et dans le Sud de l'Asie à l'exception de la région de Bihar en Inde. Le N-méthylglucamine

(Glucantime®) est utilisé en première intention en Amérique Centrale, en Amérique du Sud et dans la région méditerranéenne. Son problème majeur, comme nous l'avons déjà souligné, est l'apparition de résistances.

- La seconde molécule, d'une excellente efficacité, est l'amphotéricine B désoxycholate administrée à raison de 1mg/kg/jour en alternance un jour sur deux durant 30 jours. Cette molécule s'utilise en première intention en Inde du fait des résistances aux antimonies et en deuxième ligne comme traitement de secours dans les autres pays.
- *L'amphotéricine B* en formulation lipidique est employée à la posologie de 2 mg/kg/jour, 1 jour sur 2 durant 10 jours. Elle est très efficace et bien tolérée. Elle s'utilise en première intention dans les régions méditerranéennes et en seconde intention en Inde et au Kenya compte tenu de son prix élevé.
- *La paromomycine* pourrait être utilisée plus largement après réalisation d'études complémentaires à la posologie de 15 mg/kg/jour en monothérapie et 12 mg/kg/jour en association aux antimonies durant 21 jours. Cet antibiotique a l'avantage d'être peu coûteux mais présente l'inconvénient de devoir être administré par voie parentérale durant 3 semaines.
- *La pentamidine* n'est utilisée qu'exceptionnellement dans le traitement de la leishmaniose viscérale en raison des graves effets indésirables rencontrés. Elle s'administre à la posologie de 4 mg/kg/jour, 1 jour sur 2, durant 15 à 20 jours.
- *La miltéfosine* est une molécule récemment mise sur le marché en Inde. Son efficacité et son mode d'administration par voie orale en font une molécule de choix utilisée dans le traitement à la posologie de 2,5 mg/kg/jour soit 100 mg/jour (pour un patient de plus de 50 kg) ou 50 mg/jour (pour un patient de moins de 50 kg) pendant 28 jours. La miltéfosine est préconisée dans les programmes d'éradication en Inde, au Bangladesh et au Népal. La tératogénicité et la longue demi-vie de cette molécule sont des inconvénients majeurs contre-indiquant son emploi chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Environ un patient sur quatre est une femme ou une jeune fille en âge de procréer ; 2 % d'entre elles sont enceintes au moment du diagnostic et au moins 30% des femmes ne peuvent garantir une contraception efficace pour les 3 mois après mise en route du traitement. [72]

IV.6.5.2 Chez l'immunodéprimé :

La leishmaniose viscérale au cours de l'infection par le VIH apparait globalement comme rebelle à la thérapeutique antileishmanienne classique, avec guérisons incomplètes et récurrences fréquentes. L'AmB liposomale est le traitement de première ligne chez les patients co-infectés par le VIH, à la dose de 30 à 40 mg/kg cumulés sur 10 à 20 jours consécutifs.

Un essai randomisé comparant l'AmB en complexe lipidique (Abelcet®) à l'antimoniote de méglumine a montré une efficacité comparable des deux molécules mais avec une meilleure tolérance du dérivé lipidique d'AmB. [80]

Une prophylaxie secondaire est souvent proposée mais pas de schéma bien défini par manque de données :

► L'utilisation d'amphotéricine B liposomale à la posologie unitaire d'au moins 5 mg/kg ou d'antimoniote de méglumine, 20 mg/kg d'antimoine pentavalent toutes les 2 à 4 semaines ou d'iséthionate de pentamidine, 3–4 mg/kg (sel) toutes les 2 à 4 semaines.

► Une possibilité d'arrêt de la prophylaxie secondaire de la leishmaniose sous certaines conditions :

- Absence de récurrence clinique depuis 3–6 mois ;

-Et taux de CD4 supérieur à 200/mm³ depuis au moins 6 mois ;

-Et remontée des CD4 avec un delta supérieur à 100/mm³ sous traitement antirétroviral. [60]

Tableau 13 : Recommandations du centre de référence pour le traitement de la LV dans le monde

Formes cliniques	Traitement de première intention	Traitement alternatif
LV de l'immunocompétent	Amphotéricine B liposomale: 3 mg/kg/injection 6 injections (j1 à j5, j10)	-Antimoniote de méglumine : 20 mg Sb/kg/j × 28 j -Miltéfosine : 2,5 mg/kg/j × 28 j -Amphotéricine B liposomale: 10 mg/kg/injection à j1 et j2 -Iséthionate de pentamidine : 2 mg/kg/injection 1 injection par quinzaine ou par mois
LV au cours de l'infection par le VIH : traitement d'attaque prophylaxie secondaire	Amphotéricine B liposomale: Les doses allant jusqu'à 40 mg/kg sur 10 à 20 jours consécutifs Amphotéricine B liposomale: ≥ 5mg/kg/injection ou 20 mg d'antimoine pentavalent par kg toutes les 2 à 4 semaines ou d'iséthionate de pentamidine, 3-4 mg par kg (sel) toutes les 2 à 4 semaines	

Tableau 14 : Recommandation du ministère de la santé pour le traitement de la leishmaniose au Maroc [3]

Formes cliniques	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
LV de l'immunocompétent	Dérivé pentavalant de l'antimoine 20mg de sb/kg/jr Sans dépasser 850mg/jr (2 ampoules) Durée : 20 jr Inj IM profonde quotidienne	Amphotéricine B liposomale 18 à 25mg/kg en 6 perfusions (j1 à j5, j10) Durée : 20 jr Inj IV stricte de 30 à 60 minutes

IV.7 Stratégies préventives

La transmission de la leishmaniose viscérale est perpétuée par un système biologique complexe impliquant l'homme, le parasite, le phlébotome vecteur et le réservoir animal qui est le chien. Il est presque impossible de concevoir un seul contrôle à la stratégie de lutte contre cette parasitose. Il est nécessaire de mettre en œuvre un ensemble de stratégies associant la prise en charge des cas, la lutte anti-vectorielle et, le cas échéant, la maîtrise des populations constituant le réservoir animal, stratégies qui doivent être adaptées à chaque situation.

IV.7.1 Action chez l'homme [3,45]

Dépistage : Le dépistage actif ou passif des cas de leishmaniose viscérale par le personnel infirmier itinérant ou de triage n'est pas aisé à faire en raison de la similitude du tableau clinique avec les affections fébriles associant une splénomégalie.

En zone d'endémie ou devant tout tableau clinique comportant une fièvre prolongée, une pâleur, un amaigrissement, une splénomégalie et une hépatomégalie, l'enfant ou l'adulte présentant des symptômes doit être référé à une consultation médicale.

L'interrogatoire du malade ou des parents et l'examen du patient permet d'orienter celui-ci vers un centre hospitalier pour des investigations beaucoup plus poussées afin d'établir le diagnostic de certitude et de traiter la maladie.

Traitement : Sans traitement le pronostic des leishmanioses viscérales est sombre. Les dérivés de l'antimoine permettent la guérison des patients dans la grande majorité des cas.

Enquête Epidémiologique :

Elle doit être réalisée:

- chez les populations cibles, dans les zones à risque.
- à la suite de déclaration de nouveaux cas dans une région jusque-là indemne.
- dans les zones limitrophes à une autre touchée par la maladie.

Modalités d'organisation : Elles seront arrêtées de pleine concertation avec les services vétérinaires locaux.

Education Sanitaire : Elle consiste à éduquer et sensibiliser les populations exposées pour une meilleure connaissance de la maladie, de sa transmission et des moyens de prévention, ainsi pour permettre un diagnostic précoce de la maladie. Cette action sera basée sur:

- la communication interpersonnelle par le personnel de santé;
- la communication de masse en utilisant les moyens audiovisuels (films, diapositives, dépliants, affiches et capsules télévisées).

IV.7.2 Action sur le réservoir animal du parasite (le chien) [3,45]

Dépistage : Au début, le chien présente des leishmanies dans sa peau et ses sécrétions nasales et oculaires sans aucun signe caractéristique.

Signes caractéristiques: Le chien a l'air vieux, amaigri et perd ses poils. Cette dépilation accompagnée de desquamation furfuracée prédomine en certaines zones: régions orbitales (dépilation en lunettes), museau, dos, siège. Plus tardivement, apparaissent des

ulcérations de la truffe et de la région génito-anale. Entre les doigts existent également des ulcérations et ceci s'accompagne d'un allongement des griffes (onychogriphose) donnant un bruit sonore très caractéristique lorsqu'il marche sur un plan dur. L'adénopathie poplitée et la splénomégalie sont également de bons signes.

Élimination ou traitement :

- Chien errant sans propriétaire : abattage systématique recommandé,
- Chien avec propriétaire abattage ou le cas échéant traitement médical à prescrire est à administrer par le vétérinaire local.

Enquête Épidémiologique : Il n'est pas commode d'organiser une enquête épidémiologique au niveau de la population canine chaque fois qu'un cas de leishmaniose viscérale est mis en évidence. Par contre des études séro-épidémiologiques ponctuelles peuvent être réalisées dans un foyer connu ou virtuel. Elles concerneront un échantillon représentatif de la population canine d'une zone ou d'une région bien déterminée.

Ces études porteront sur:

- **L'examen des chiens :**

L'examen clinique systématique portera sur la recherche d'une dépilation, d'une onychogriphose, d'une émaciation et / ou d'une adénopathie. Les ponctions ganglionnaires seront faites pour l'isolement des parasites qui seront maintenus en culture. Les isolats seront identifiés par l'étude de leurs isoenzymes dans un laboratoire de référence qualifié. Les chiens symptomatiques ou séropositifs seront déclarés et notifiés au service d'hygiène communal pour un suivi ou une éventuelle élimination.

- **Tests sérologiques :**

La sérologie a pour intérêt de cerner la zone à risque et une éventuelle extension géographique de la maladie. Les réactions immunologiques ont une grande valeur diagnostique du fait de la rareté des parasites dans les différents prélèvements. Les techniques d'héماغlutination et de l'immunofluorescence indirect pour la détection des anticorps sériques peuvent être réalisées. Actuellement, les études épidémiologiques utilisent de plus en plus les tests rapides qui ont montré une grande efficacité et une simplicité de réalisation.

▪ ***Lutte contre le réservoir canin***

-Objectif : Contrôler la population canine afin d'éliminer les chiens malades et rompre la chaîne de transmission.

-Stratégie : L'abattage des chiens errants est une opération intégrée dans une stratégie globale de lutte contre les zoonoses (Echinococcose hydatique et la Rage). C'est une activité difficile à réaliser qui ne doit être menée qu'en concertation avec les services vétérinaires et les autorités locales.

IV.7.3. Action sur le phlébotome vecteur [3,45]

Surveillance entomologique : La surveillance entomologique a pour objectifs de :

- estimer le risque en décelant la présence ou l'absence des vecteurs et de calculer leurs densités.
- orienter la lutte en permettant de délimiter l'espèce et la période à risque, de choisir la méthode de lutte appropriée et l'insecticide efficace en cas de lutte chimique.
- évaluer l'efficacité des actions entreprises par comparaison de la densité de la population avant et après les interventions et par la comparaison de la densité de la population ciblée à celle d'une population voisine non touchée par l'action.

Lutte contre les vecteurs : En raison des difficultés d'identification des lieux de ponte des phlébotomes, il est pratiquement impossible d'envisager une stratégie de lutte antilarvaire. Cependant, l'élimination des gîtes larvaires effectifs ou potentiels de phlébotomes, par exemple les fumiers, déchets et ordures ménagers contribue à l'élimination des populations de vecteurs.

Aspersions intra-domiciliaires : Par ailleurs, la lutte imagocide peut être menée par des opérations d'aspersions intra-domiciliaires d'un insecticide à effet rémanent couvrant la période de transmission.

Objectif : réduire la densité du phlébotome vecteur et arrêter la transmission de la maladie.

Organisation : Les modalités d'organisation et la technique des opérations de lutte imagocide sont identiques à celles du programme de la lutte antipaludique.

Moustiquaires de lits imprégnées d'insecticides : L'utilisation des moustiquaires de lits imprégnées d'insecticides permet de protéger la population des piqûres des phlébotomes endophiles. Par ailleurs, elle peut contribuer à la réduction de la densité des espèces de phlébotomes et du contact homme/vecteur. **(Voir annexes)**

Les facteurs à prendre en considération :

- La concentration en matière active du produit à utiliser
- La dose létale
- La superficie de la moustiquaire à imprégner
- La quantité d'eau nécessaire pour imprégner une moustiquaire.

IV.8 Programme national de lutte contre la leishmaniose viscérale au Maroc

Compte tenu de l'importance constatée, au niveau de l'incidence des cas de LV à *L.infantum* opérés chaque année, un Programme national de lutte contre la LV au Maroc a été mis en place par la Direction de l'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies (DELM), du ministère de la santé, pour permettre l'instauration et la codification des différentes actions de lutte et d'un système d'information permettant le suivi de la situation épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans toutes les provinces et les préfectures, ce programme de lutte a été mis en place en 1990. [28]

Depuis sa création, le programme de lutte a fixé les objectifs opérationnels suivants :

- 1- Organiser les activités de dépistage selon le type de leishmaniose.
- 2- Prendre en charge et suivi des cas de leishmaniose viscérale.

3- Entreprendre des actions de lutte préventives contre le vecteur et le réservoir animal (chien).

4- Organiser des journées d'information et de sensibilisation au profit du personnel de la santé et de la population exposée au risque.

L'état d'avancement du programme de lutte contre les leishmanioses (2003) rapporte que sur les 3575 gîtes de phlébotomes, 993 gîtes ont bénéficiés d'un traitement chimique par la déltaméthrine et la cyperméthrine. Pour lutter contre le réservoir animal, 758 opérations d'abattage de chiens errants ont été effectuées permettant ainsi d'éliminer 17300 chiens. Sur le plan de sensibilisation, 870 séances au profit de la population des localités à risque ont été organisées. [85]

V. CONCLUSION

V-CONCLUSION

La leishmaniose viscérale est une zoonose connue depuis 1913 au Maroc, c'est une parasitose à déclaration obligatoire et constitue un réel problème de santé publique.

Dans ce travail, nous avons essayé de décrire les aspects épidémiologiques de la leishmaniose viscérale pendant la période 2009 à 2012, où nous avons constaté une légère baisse des cas recensés de leishmaniose viscérale au Maroc et cela , grâce au programme national de lutte contre les leishmanioses établi par la Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les maladies, et qui a permis l'instauration et la codification des différentes actions de lutte et d'un système d'information permettant le suivi de la situation épidémiologique et en particulier le degré de réalisation des différentes actions de lutte. Malgré les résultats obtenus avec ce programme, il faut encourager les différents participants afin de maintenir et renforcer d'avantage l'éradication de ce fléau.



RESUMES

RESUME

Titre : Ecoépidémiologie de la leishmaniose viscérale au Maroc (2009-2012).

Auteur : Hajar ELBAROUDI

Mots-clés : Leishmaniose viscérale–*L.infantum*–Epidémiologie– Maroc

La leishmaniose viscérale est une affection encore hypoendémique à déclaration obligatoire au Maroc, elle constitue un problème de santé publique.

Nous vous présentons une étude épidémiologique transversale rétrospective descriptive de la leishmaniose viscérale à *L.infantum* au Maroc, traitant 493 cas de leishmaniose viscérale recensés au service de maladies parasitaires, de la Direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies, du Ministère de la santé, durant une période de 4 ans s'étalant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2012, en collaboration avec le laboratoire de parasitologie et mycologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le profil épidémiologique des cas de leishmanioses viscérales déclarées au Maroc, de déterminer la répartition des cas identifiés, et d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette parasitose.

L'évolution annuelle de la maladie est passée de 134 cas (27,20%) en 2009 à 113 cas (22,90%) en 2012, soit une diminution du nombre de cas de leishmaniose viscérale.

La répartition des cas de leishmaniose viscérale, par tranche d'âge et par sexe, montre que 83,40% des patients sont âgés de 1 à 6 ans, et que la prédominance est masculine avec 52,10% des cas.

On remarque que les foyers de LV se cantonnent dans les étages bioclimatiques arides et semi-arides. Les régions subhumides regroupent peu de cas malgré la forte densité en hommes et en animaux susceptibles de jouer le rôle de réservoir.

Les cas recensés se répartissent durant les 4 saisons de l'année avec un maximum au printemps, ceci est en rapport avec l'activité du vecteur de la LV.

La leishmaniose viscérale est une parasitose qui impose une prophylaxie rigoureuse à tous les niveaux de la chaîne épidémiologique, d'où la nécessité de respecter et suivre la stratégie du programme national de lutte contre cette maladie.

ملخص

العنوان: إيكولوجيا الانتشار الوبائي لداء الليشمانيات الحشوي في المغرب (2009-2012)

الكاتب: هجر البارودي

الكلمات الأساسية: داء الليشمانيات الحشوي-الليشمانيا الطفيلية-علم الأوبئة-المغرب

داء الليشمانيات الحشوي هو مرض لا يزال متوطنا في المغرب، الإبلاغ عنه إجباري، ويشكل آفة صحية عامة.

نقدم دراسة وبائية وصفية مستعرضة بأثر رجعي من داء الليشمانيات الحشوي في المغرب، لحوالي 493 حالة من داء الليشمانيات الحشوي التي تم تحديدها في قسما لأمراض الطفيلية، مديرية علم الأوبئة ومحاربة الأمراض بوزارة الصحة، وذلك خلال فترة 4 سنوات بدءا من 1 يناير 2009 إلى 31 ديسمبر 2012، بالتعاون مع مختبر علم الطفيليات والفطريات التعليم العسكري مستشفى محمد الخامس.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم الصيغة الوبائية لداء الليشمانيات الحشوي الموجود في المغرب، تحديد توزيع الحالات التي تم التبليغ عنها، وتحليل الخصائص الوبائية والتشخيص والعلاج من هذه الطفيليات.

تغير التطور السنوي لحالات الإصابة بالمرض من 134 حالة بنسبة 27,20% في 2009 إلى 113 حالة بنسبة 22,90% في عام 2012، ما يعادل انخفاضا في عدد حالات داء الليشمانيات الحشوي.

بالنسبة لتوزيع حالات داء الليشمانيات الحشوي، حسب العمر والجنس، تبين أن 83.40% من المرضى الذين تتراوح أعمارهم ما بين 1-6 سنوات، وغلبة الداء عند الذكور مع 52.10% من الحالات.

نلاحظ أن تفشي داء الليشمانيات الحشوي يتحصر في المناطق المناخية البيولوجية القاحلة وشبه القاحلة. وتشمل المناطق شبه الرطبة حالات قليلة على الرغم من كثافة عالية في الراجال والحيوانات التي قد تلعب دور الخزان.

الحالات المسجلة تقع خلال الفصول الأربعة للسنة مع ذروة في فصل الربيع وهذا له علاقة بنشاط ناقلات داء الليشمانيات الحشوي.

داء الليشمانيات الحشوي هو مرض طفيلي يفر ضو قاية صارمة على جميع مستويات السلسلة الوبائية، وبالتالي يجب احترام مواد باع استراتيجيات البرنامج الوطني لمكافحة هذا المرض

SUMMARY

Title: Ecoepidemiology of visceral leishmaniasis in Morocco (2009-2012).

Author: HajarELBAROUDI

Keywords: visceral leishmaniasis–L.infantum–Epidemiology–Morocco

Visceral leishmaniasis is still hypoendemic notifiable disease in Morocco, it is a public health problem.

We present a descriptive cross-sectional epidemiological retrospective study of visceral leishmaniasis (*L.infantum*) in Morocco, treating 493 cases of visceral leishmaniasis identified in the service of parasitic diseases, Directorate of Epidemiology and fight against the disease, Ministry of Health, for a period of 4 years spanning 1 January 2009 to 31 December 2012, in collaboration with the laboratory of parasitology and mycology of instruction military Hospital Mohammed V.

The objective of this study was to evaluate the epidemiology of visceral leishmaniasis cases reported in Morocco, to determine the distribution of identified cases, and analyze epidemiological, diagnostic and therapeutic features of this parasitosis.

The annual progression of the disease rose from 134 cases (27.20%) in 2009 to 113 cases (22.90%) in 2012, a decrease in the number of cases of visceral leishmaniasis.

The distribution of cases of visceral leishmaniasis, by age and sex shows that 83.40% of patients aged 1 to 6 years, and the male predominance is with 52.10% of cases.

We note that the LV homes are confined in arid bioclimatic and semi-arid. Sub-humid regions include few cases despite the high density in men and animals may play the role of tank.

Recorded cases fall during the 4 seasons of the year with a peak in the spring, this is related to the activity of vector VL.

Visceral leishmaniasis is a parasitic disease that imposes a rigorous prophylaxis at all levels of the epidemiological chain, hence the need to respect and follow the strategy of the national fight against this disease.

ANNEXES

Source : Service des maladies parasitaires, DELM

Annexe n°1
TECHNIQUE D'IMPREGNATION DES MOUSTIQUAIRES

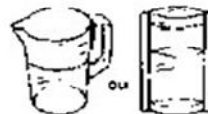
1° Rassemblez le matériel nécessaire :



Cuvette ou sac en
plastique



gants



mesure du volume d'eau



Insecticide



savon



moustiquaire propre

2°. Enfilez les gants :



3° Mesurez la quantité d'eau appropriée et versez-la dans la cuvette ou le sac en plastique :

- * ½ litre pour chaque moustiquaire synthétique
- * 2 litres pour chaque moustiquaire en coton



4° Ajoutez dans l'eau la dose correcte d'insecticide « 40ml ».



5° Plongez les moustiquaires dans la cuvette ou le sac en plastique avec le mélange eau et moustiquaire



6° Brassez les moustiquaires suffisamment pour les imprégner en totalité :



7° Sortez les moustiquaires et essorez-les doucement.

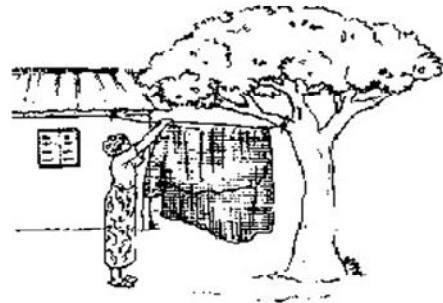
Si vous les essorer trop fort, vous perdrez l'insecticide.



8° Faites sécher les moustiquaires imprégnées à plat, de préférence à l'ombre.



9° Vous pourrez ensuite les suspendre pour finir le séchage.



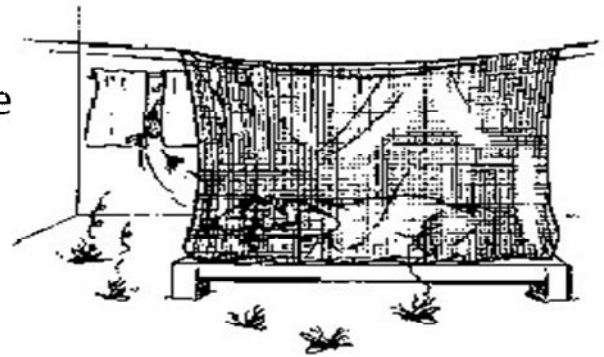
10° Bien savonnez les mains.



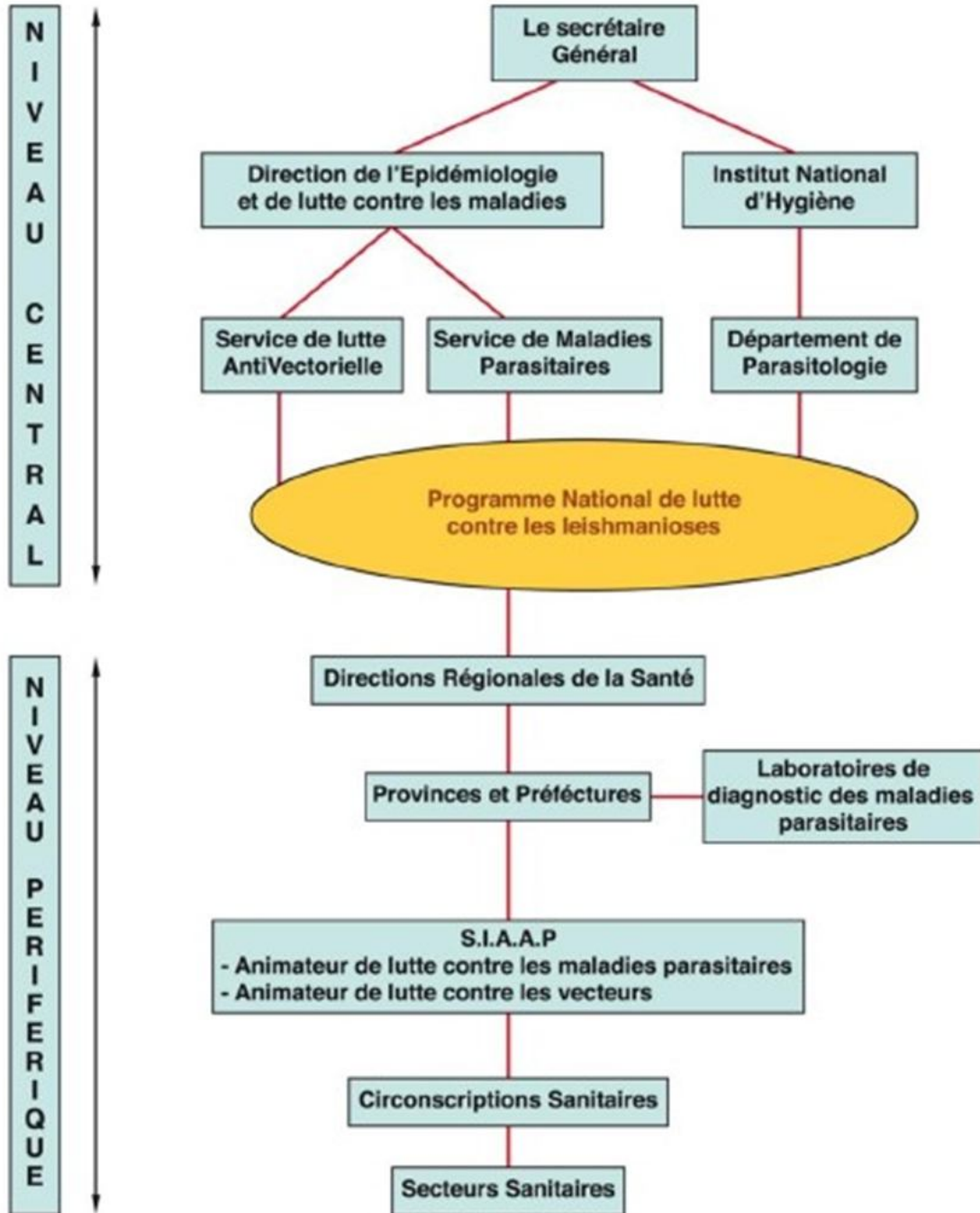
11° Rincez-les soigneusement.



12° Après séchage, la moustiquaire peut être utilisée comme protection contre les piqûres du phlébotome.



Annexe n°2
STRUCTURE ORGANISATIONNELLE CHARGÉE DE LA GESTION
DUPROGRAMME DE LUTTE CONTRE LES LEISHMANIOSES





REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]-Essabbah Aghuir N., Toumi A., Loussaif C., Gorcii M., M'rad S., Ben Brahim H., Chakroun M., Babba H., La leishmaniose viscérale de l'adulte immunocompétent. A propos de six cas. *Pathologie biologique* 61 (2013) 54-58
- [2]-Faucher B., Piarroux R., Actualités sur les leishmanioses viscérales. *La revue de médecine interne* 32 (2011) 544-551
- [3]-Laamrani El Idrissi A., Lyacoubi M., Ayoujil M., Mouki B., Barkia A., Lhayati M. Lutte contre les leishmanioses, Guide des activités 2010
- [4]-Rosenthal E., Delaunay P., Jeandel P.-Y., Haas H., Pomares-Estran, Marty P., Le traitement de la leishmaniose viscérale en Europe en 2009. Place de l'amphotéricine B liposomale. *Médecine et maladies infectieuses* 39 (2009) 741-744
- [5]-Dedet J.-P Historique. Les leishmanioses, ouvrage, ellipses 1-19.
- [6]-Euzéby J. Histoire naturelle des leishmanioses. *Rev. Med. Vet* 1994 ; 2 :97-105.
- [7]-Agoumi A, Rouichi M, Lahrech T. Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc 1957-1989. *Maroc Med.* 1991, XIII, 1, 5-10.
- [8]-Mazelet L. La leishmaniose canine dans le bassin méditerranéen Français 2003-2004.
- [9]-Aroui S. Profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans la région du Gharb-Chrarda-Beni hssen. *Thèse de médecine* 2006 n°76 Rabat.
- [10]-Dedet J.-P., Répartition géographique des leishmanioses. *Encycl. Méd. Maladies infectieuses* 2001 ; 31 (2) : 178-183.
- [11]-Dedet J.-P., Pratlong F. Taxonomie des *Leishmania* et distribution géographique des leishmanioses. *Ann Dermatol Venerol* 2000; 127:421-4.
- [12]-Dedet J.-P., Leishmanies, leishmanioses. Biologie clinique et thérapeutique. *Encycl. Méd. Chir. Maladies infectieuses* 2009 ; 8 :11.
- [13]-Marty P., Epidémiologie et diagnostic des leishmanioses viscérales. *Médecine et maladies infectieuses* 2005 ; 35 :72-3.
- [14]-www.santé.gov.ma/Departements/INH/Projet
- [15]-Dedet J.-P., Les leishmanioses : actualités. *La Presse Médicale* 2000 ; 18 :1020.
- [16]-Agoumi A. et Col Leishmanioses. Précis de parasitologie médicale, ouvrage, collection Médika. *La référence médicale* 2003 ; 0048 :49-63.

- [17]-**Leishmanioses** : Extrait du polycopié national de parasitologie et de mycologie **2005**.
<http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-parasitologie>.
- [18]-**Ouellette M., Olivier M. et Al.** Le parasite *Leishmania* à l'ère de la post-génomique. *Médecine/sciences* **2003**; 19: 900-9
- [19]-**Handman E.** *Leishmania* current status of vaccine development. *Clinical microbiology reviews*; 14:229.
- [20]-**Moreno E.,** Les insectes et acariens hématophages : Les phlébotomes (Genre *Phlebotomus*). Mémoire de diplôme d'état de docteur en pharmacie.
<http://www.fac.pharma.ustrasbg.fr>
- [21]-**Bousaa S.,** Thèse de biologie 2008 Epidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc : effet de l'urbanisation sur la répartition spatio-temporelle des Phlébotomes et caractérisation moléculaire de leurs populations. *Thèse de biologie* **2008**, Strasbourg.
- [22]-**Izri A., Depaquit J., Parola P.,** Phlébotomes et transmission d'agents pathogènes autour du bassin méditerranéen. *Revue de médecine tropicale* **2006** ; 66 : 429-435.
- [23]-**Garnotel E.** Epidémiologie et prophylaxie des Leishmanioses (clinique, diagnostic, traitement). <http://u-bordeaux2-medtrop.org/doc>.
- [24]-**Najma S.** La leishmaniose viscérale (Epidémiologie et actualité thérapeutique) *Thèse de pharmacie* **2008** n°32 Rabat.
- [25]-**Kalil E.A, Zijlstra E. et Al** Epidemiology and clinical manifestations of *Leishmania donovani* infection in two villages in an endemic area in eastern Sudan. *Trop.Med.Int.Health* **2002**:7.
- [26]-**Rapp C, Roue R** Leishmaniose, *édition scientifique et médicale* **2001**, 4-1310.
- [27]-**Meyruey M., Mallecourt J, et Chaoui R.M.** Les leishmanioses au Maroc. *Bulletin de la société de pathologie exotique* **1974** ; 67 : 617-623.
- [28]-**Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies.** Etat d'Avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires **2000** : 47-57.
- [29]-**Harrat Z., Addadi K. et Al.** La leishmaniose viscérale en Algérie : Recensement des leishmanioses viscérales (Période 1985-1990). *Bulletin de la société de pathologie exotique* **1992** ; 85 : 296-301.

- [30]-La leishmaniose sévit en Algérie <http://www.algerie-dz.com/article6356.html>
- [31]-Abouratbine A., Aoun K. et Al. Données épidémiologiques sur la leishmaniose viscérale infantile en Tunisie en 1993. *Méd. Mal infect.* **1998** ; 28 : 446-7.
- [32]-Mahjoub M., Jrad T., et Al. Leishmaniose viscérale infantile. *Archives de Pédiatrie* **2008** ; 15 : 1036.
- [33]-Basset D., F. Pratlong F. et Al. Les leishmanioses en France: synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au Centre national de référence des *Leishmania*. Autres zoonoses et encéphalopathies subaiguës spongiformes. *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003* : p1-4.
- [34]-Garrote J., Gutierrez M. et Al. Seroepidemiologic study of *Leishmania infantum* infection in castilla-leon, Spain. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2004**; 7: 403-406.
- [35]-Skouri H., M. Ben Said M., et Al. Kala-azar méditerranéen de l'adulte : A propos de quatre observations tunisiennes. *Méd. Mal Infect.* **1994**; 24:1165-1168
- [36]-Khaldi F., Acouri E. et Al. Leishmaniose viscérale de l'enfant : Etude des cas hospitalisés de 1974 à 1988 à l'hôpital d'enfants de Tunis. *Méd. Trop.* **1991** ; 51 : 143-148.
- [37]-Harrat A., Berrouane Y. et Al. La Leishmaniose viscérale en Algérie : évolution de la leishmaniose viscérale dans le foyer de Grande Kabylie. *Arch. Inst. Pasteur, Algérie* **1992** ; 58.
- [38]-Delaunay P., Pratlong F. La leishmaniose viscérale de l'enfant dans les Alpes-Maritimes, 1975-2004. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* **2006** ; 17 : 115-117.
- [39]-Fernandez C., Colina F. et Al. Diffuse nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with human immunodeficiency virus and visceral leishmaniasis. *The American Journal of Gastroenterology* **1993**; 88:433-435.
- [40]-Sendino A., Barbado F.J. et Al. Visceral leishmaniasis with malabsorption syndrome in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *The American Journal of Medicine* **1990** ; 89:673-675.
- [41]-Bassenne I., Pratlong F. et Al. La leishmaniose humaine en Cévennes: étude rétrospective 1933-1994. *Méd. Mal Infect.* **1997**; 27: 591
- [42]-Rioux J.A., Killick-Kendrick R. et Al. Ecologie des leishmanioses dans le sud de la France. *Ann Parasitol Hum Comp.*

- [43]-**Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies.** Etat d'Avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires **2001** : 43-62.
- [44]-**Singh R.K., Pandey H.P. & Sundar S.,**Visceral leishmaniasis (kala-azar): Challenges ahead.*Indian J Med Res* **123**, **March 2006**, pp 331-344
- [45]-**Laamrani El Idrissi A, Lyacoubi M, Ayoujil M, Mouki B, Barkia A, Lhayati M.** Lutte contre les leishmaniose, *Guide des activités***1997-2010**
- [46]- [http:// www.theses.ulaval.ca/2005/22822/ch01.html](http://www.theses.ulaval.ca/2005/22822/ch01.html)
- [47]-**Aubry P.** Leishmanioses.Actualités Médecine tropicale. *Diplôme de Médecinetropicale des pays de l'océan Indien***2005** :5p. [http:// medecine tropicale .free.fr/cours/leishmanioses.htm](http://medecine.tropicale.free.fr/cours/leishmanioses.htm)
- [48]-**Lasri S.,** Leishmaniose canine. profil de la réponse immunitaire dans le cas de l'infection et de l'administration d'immunogènes. *Thèse en biologie, immuno-parasitologie,* Rabat :**2000**
- [49]-**Singh S.,** New developments in diagnosis of leishmaniasis *Indian J Med Res* **123**, **March 2006**, pp 311-330
- [50]-**Lahnech C.,** La LV Infantile à l'Hôpital Saniat Rmal de Tetouan à propos de 50 cas (2000-2006). *Thèse de médecine***2006** n°392 Rabat.
- [51]-**Lakhdar Idrissi M., El Ouardi M., Atmani S., ElarqamL L., Bouharrou A., Hida M.,** La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas.*Journal de pédiatrie et de puériculture***2007** 20 136–141
- [52]-**Sundar S., et Rai M.,** Laboratory diagnosis of visceral Leishmaniasis: clinical and diagnostic. *Laboratory Immunology*, **Sept. 2002**, pp 951-958.
- [53]-**Izri M.A., Deniau M., Briere C., Rivollet D., Petithory J.C., Houin R., et Rousset J.J.,** Leishmaniasis in AIDS patients: results of Leukocytoconcentration, a fast biological method of diagnostic. *Bulletin of the World Health Organisation*, **1996**,74(1): 91-93.
- [54]-**Zijlstar E.E., Nur Y., Desjeux P., Khalil E.A.G., Elhassan A.M. et Groen J.** Diagnosing visceral Leishmaniasis with the recombinant rK39 strip test: experience from the Sudan. *Tropical Medecine and International Health*.**Fev 2001**,6(2): 108-113.

- [55]-Jeline K T., Eichenlaub S., Loscher T., Sensitivity and specificity of a rapid immunochromagrapique test for diagnosis of visceral Leishmaniasis. *Eur. J. Clin. Microbiol; Infect. Dis*; **1999**, 18: 669-670.
- [56]-Carvalho S.F., Lemos E.M., Corey R., Dietze R., Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of Brazilian visceral Leishmaniasis. *Am.J.Trop.Med.Hyg.***2003**,68: 321-324.
- [57]-Alborzi A., Rasouli M.,Nademi Z., Kadivar M.R. et Pourabbas B., et Coll. Evaluation of rk39 strip test for the diagnostic of visceral Leishmaniasis in infants. *La revue de santé de la méditerranée orientale*, **2006**; 12n°3/4.
- [58]-De Colmenares M.et Coll., Detection of 72-75KD fractions of leishmania antigen in urine of patients with visceral Lieshmaniasis. Short report. *Am.J.Trop.Med.Hyg.*52:427-428.
- [59]-Zahidul Islam M. et Coll., Direct agglutination test with urine simples for diagnosis of visceral Leishmaniasis.*Am.J.Trop.***2004**,70(1): 78-82.
- [60]-Attar et Coll., Latex agglutination test for the diction of urinary antigens in visceral Leishmaniasis. *Acta Trop.* **2001**, 78: 11-16
- [61]-Lachaud L., Dereure J., Chabbert E., Reynes J., Mauboussin J.M., Oziol E. et Al., Optimized PCR using patient blood for diagnosis and follow-up of visceral leishmaniasis, with special reference to AIDS patients. *J Clin Microbiol***2000** ;38 : 236-240
- [62]-Boerlaert M. et coll, A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for visceral Leishmaniasis. *Am.J.Trop.Med. Hyg.* **2004**, 70(1): 72-77.
- [63]-Candolfi E., Les leishmanioses. Parasitologie et mycologie médicale-Faculté de médecine de Strasbourg DCEM1/ :**2004-2005**.www.ermannocandolfi@medecine.u.strasbg.fr
- [64]-Le Fichoux Y., Quaranta J.F., Aueuvre J.P., Lelivre A., Marry P., Suffia I., Rousseau D., Kubar J., Occurrence of Leishmania infantum :parasitemia in asyruptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. *J. Clin. Microbiol.* **1999**;37:1953-1957
- [65]-Janvier F. Thérapeutique des leishmanioses. *Médecine tropicale***2008**, 68: 584-584
- [66]-Sundar S, Chatterjee M. Visceral leishmaniasis-current therapeutic modalities.*Indian J med res* 123. **March 2006**, pp 345-352

- [67]-OMS. Rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses. **Genève 2010**, 22-26
- [68]-**Marquet P.** Suivi thérapeutique pour l'adaptation de posologie des médicaments **2004**
- [69]-**Minodier P, Noel G, Blanc P, Uters M, Retornakz K, Garnier J.M.** Traitement des leishmanioses cutanées de l'adulte et de l'enfant. *Médecine tropicale* **2005**, 65: 487- 495
- [70]-**Dedet J.P.**, Leishmanioses cutanées. *Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques.* **2007**, 2 : 1-39
- [71]-**Janvier F., Morillon M., Olliaro P.**, Leishmaniose viscérale : efficacité clinique et résistances aux différentes molécules. *Médecine tropicale* **2008**, 68 :89-101
- [72]-**Hugnet C., Lemesre J.L., Papierok G., Bourdoiseau G.**, Résultats de la vaccination contre la leishmaniose canine (*Leishmania Infantum*) en zone d'enzootie. *Bull. Acad. Vét. Tome 159.N°2. France.* **2006**
- [73]-**Croft S.L., Sundar S., Fairlamb A.H.**, Drug resistance in leishmaniasis. *Clinical microbiology reviews.* **January 2006**, 19: 111-126
- [74]-**Afssaps**, Thesaurus des interactions médicamenteuses. **2012**
- [75]-**Buffet P.**, Traitement des leishmanioses : DIU physiopathologie et thérapeutique en maladies infectieuses. *Institut Pasteur Paris.* **Mai 2007**
- [76]-**Pinel J., Weiss F., Henkes M., Grauzarden V.**, *Médicaments essentiels, Guide pratique d'utilisation* **2010**
- [77]-**Buffet P., Rosenthal E., Gangneux J.P et al.** Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel. *Presse médicale.* **2010**, 40,84-173
- [78]-**Moreira W.** Stress oxydatif, différenciation et mort cellulaire chez le parasite leishmania. *Thèse de doctorat en microbiologie immunologie, Faculté de médecine, Université Laval Québec* **2011** ,213p
- [79]-**Rosenthal E., Marty P.**, Actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne. *La revue de médecine interne* **2009**, 30: S24-S28
- [80]-**Minodier P, Jurquet A L, Noel G, Uters M, Laporte R, Garnier J M.** Le traitement des leishmanioses. *Archives de Pédiatrie* **2010**, 17: 838 -839
- [81]-**Gaudy C, Buxeraud J.** Aminocyclitol. *Antibiotiques : Pharmacologie et thérapeutique.* **2005**, 13-113

[82]-Cabanillas B.J. Caractérisation de principes actifs antileishmaniens isolés de Piperaceae et Zingiberaceae médicinales péruviennes. *Thèse de doctorat en Chimie-Biologie-Santé, université de Toulouse* **2011**, 207p,

[83]-Vidal2010

[84]-Sekou Diarra S. Etude de l'incidence de l'exposition au parasite et les aspects epidemiocliniques de la leishmaniose cutanée en zone endémique de Barouéli (Kéména et Sougoula) Région de Ségou(Mali). *Thèse de doctorat en médecine, Faculté de médecine, de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako*,**2008**, 97p

[85]-Ministère de la santé, Etat d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires. *Rapport annuel d'activité***2004**.

[86]-Philippe M., Loiseau, Le Bras J., Nouveaux médicaments en parasitologie.*La revue du Praticien*, Vol.57. 31 **Janvier 2007**.

[87]-Sundar S., Jhab T.K., Thakur C.P., Bhattacharyad S.K., Raia M., Oral miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (**2006**) 100S, S26—S33

[88]-Singh R.K., Pandey H.P. & Sundar S., Visceral leishmaniasis (kala-azar): Challenges ahead;*Indian J Med Res* 123, **March 2006**, pp 331-344

[89]-Sundar S. & Chatterjee M., Visceral leishmaniasis - current therapeutic modalities *Indian J Med Res* 123, **March 2006**, pp 345-352

[90]-Dedet J.P., Carme B., Desbois N., Bourdoiseau G., Lachaud L., Pratlong F., Epidémiologie des leishmanioses autochtones en France métropolitaine et d'outre-mer. *Presse médicale***2013**

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 26

سنة: 2014

إيكولوجيا الانتشار الوبائي لداء الليشمانيات الحشوي في المغرب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:
من طرفه

السيدة: هجر البارودي

المزدادة في 02 مارس 1988 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: داء الليشمانيات الحشوي - الليشمانيا الطفلية - علم الأوبئة - المغرب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: إدريس لحلو أمين أستاذ علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد: بدر الدين ليموني أستاذ في علم الطفيليات
أعضاء	السيد: منصف الرابحي أستاذ في الطب الباطني
	السيدة: سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية
	السيدة: حكيمه القباج أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة
عضو شرقي	السيد: عبد الرحمان العمراني لإدريسي رئيس مصلحة الأمراض الوبائية وزارة الصحة