

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 89

LES LEISHMANIOSES :
ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle. Oumnia RHAMIRICH
Née le 26 Janvier 1989 à KENITRA

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Leishmaniose viscérale – Leishmaniose cutanée – Actualité thérapeutique

JURY

Mr. I. LAHLOU AMINE
Professeur de Microbiologie

Mr. B. E. LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie

Mr. R. MOUTAJ
Professeur de parasitologie

Mr. J. LAMSAOURI
Professeur agrégé de Chimie-Thérapeutique

Mr. A. LAMRANI IDRISSE
Chef du service des maladies parasitaires au ministère de
la santé-Membre associé-

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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 AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUDA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
athologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

45. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

46. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

47. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Urologie

55. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

56. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

58. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

59. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

61. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

62. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

67. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

68. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

69. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

70. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

71. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

72. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

73. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

74. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

76. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

77. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

78. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

80. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

82. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

83. Pr. BENSOUA Adil

Anesthésie Réanimation

84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Radiologie

85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

86. Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

87. Pr. DAOUDI Rajae

Ophtalmologie

88. Pr. DEHAYNI Mohamed*

Gynécologie Obstétrique

89. Pr. EL HADDOURY Mohamed

Anesthésie Réanimation

90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

91. Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

92. Pr. GHAFIR Driss*

Médecine Interne

93. Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine

Gynécologie Obstétrique

95. Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen

Ophtalmologie

98. Pr. AL BAROUDI Saad

Chirurgie Générale

99. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie

100. Pr. BENJAAFAR Nouredine

Radiothérapie

101. Pr. BENJELLOUN Samir

Chirurgie Générale

102. Pr. BEN RAIS Nozha

Biophysique

103. Pr. CAOUI Malika

Biophysique

104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT

Gynécologie Obstétrique

106. Pr. EL AOUAD Rajae

Immunologie

107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Traumatologie-Orthopédie

108. Pr. EL HASSANI My Rachid

Radiologie

109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur

Médecine Interne

110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*

Chirurgie Cardio- Vasculaire

111. Pr. ERROUGANI Abdelkader

Chirurgie Générale

112. Pr. ESSAKALI Malika

Immunologie

113. Pr. ETTAYEBI Fouad

Chirurgie Pédiatrique

114. Pr. HADRI Larbi*

Médecine Interne

115. Pr. HASSAM Badredine

Dermatologie

116. Pr. IFRINE Lahssan

Chirurgie Générale

117. Pr. JELTHI Ahmed

Anatomie Pathologique

118. Pr. MAHFOUD Mustapha

Traumatologie – Orthopédie

119. Pr. MOUDENE Ahmed*

Traumatologie- Orthopédie

120. Pr. OULBACHA Said

Chirurgie Générale

121. Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie – Obstétrique

122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR

Dermatologie

123. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 124. Pr. ABBAR Mohamed*
- 125. Pr. ABDELHAK M'barek
- 126. Pr. BELAIDI Halima
- 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 131. Pr. CHAMI Ilham
- 132. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
- 133. Pr. EL ABBADI Najia
- 134. Pr. HANINE Ahmed*
- 135. Pr. JALIL Abdelouahed
- 136. Pr. LAKHDAR Amina
- 137. 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

- 138. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 139. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 141. Pr. BARGACH Samir
- 142. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 143. Pr. BENZAOUZ Mustapha
- 144. Pr. DIMOU M'barek*
- 145. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 146. Pr. EL MESNAOUI Abbas
- 147. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 148. Pr. FERHATI Driss
- 149. Pr. HASSOUNI Fadil

- 150. Pr. HDA Abdelhamid*
- 151. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 152. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 153. Pr. MANSOURI Aziz
- 154. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 155. Pr. RZIN Abdelkader*
- 156. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 157. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique
et Hygiène

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 158. Pr. AMIL Touriya*
- 159. Pr. BELKACEM Rachid
- 160. Pr. BELMAHI Amin
- 161. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie

162. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
163. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
164. Pr. GAOUZI Ahmed
165. Pr. MAHFOUDI M'barek*
166. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
167. Pr. MOHAMMADI Mohamed
168. Pr. MOULINE Soumaya
169. Pr. OUADGHIRI Mohamed
170. Pr. OUZEDDOUN Naima
171. Pr. ZBIR EL Mehdi*
Novembre 1997

Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-physiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

172. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
173. Pr. BEN AMAR Abdesselem
174. Pr. BEN SLIMANE Lounis
175. Pr. BIROUK Nazha
176. Pr. BOULAICH Mohamed
177. Pr. CHAOUIR Souad*
178. Pr. DERRAZ Said
179. Pr. ERREIMI Naima
180. Pr. FELLAT Nadia
181. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
182. Pr. HAIMEUR Charki*
183. Pr. KANOUNI NAWAL
184. Pr. KOUTANI Abdellatif
185. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
186. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
187. Pr. NAZI M'barek*
188. Pr. OUAHABI Hamid*
189. Pr. SAFI Lahcen*
190. Pr. TAOUFIQ Jallal
191. Pr. YOUSFI MALKI Mounia
Novembre 1998

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

192. Pr. AFIFI RAJAA
193. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
194. Pr. ALOUANE Mohammed*
195. Pr. BENOMAR ALI
196. Pr. BOUGTAB Abdesslam
197. Pr. ER RIHANI Hassan
198. Pr. EZZAITOUNI Fatima
199. Pr. KABBAJ Najat
200. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-physiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

201. Pr. BENKIRANE Majid*
202. Pr. KHATOURI ALI*
203. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

204. Pr. ABID Ahmed*
205. Pr. AIT OUMAR Hassan
206. Pr. BENCHERIF My Zahid
207. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
208. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
209. Pr. CHAOUI Zineb
210. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
211. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
212. Pr. EL FTOUH Mustapha
213. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
214. Pr. EL OTMANY Azzedine
215. Pr. GHANNAM Rachid
216. Pr. HAMMANI Lahcen
217. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
218. Pr. ISMAILI Hassane*
219. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
220. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
221. Pr. TACHINANTE Rajae
222. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

223. Pr. AIDI Saadia
224. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
225. Pr. AJANA Fatima Zohra
226. Pr. BENAMR Said
227. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
228. Pr. CHERTI Mohammed
229. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
230. Pr. EL HASSANI Amine
231. Pr. EL IDGHIRI Hassan
232. Pr. EL KHADER Khalid
233. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
234. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
235. Pr. HSSAIDA Rachid*
236. Pr. LACHKAR Azzouz

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie

237. Pr. LAHLOU Abdou
238. Pr. MAFTAH Mohamed*
239. Pr. MAHASSINI Najat
240. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
241. Pr. NASSIH Mohamed*
242. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

243. Pr. ABABOU Adil
244. Pr. AOUAD Aicha
245. Pr. BALKHI Hicham*
246. Pr. BELMEKKI Mohammed
247. Pr. BENABDELJLIL Maria
248. Pr. BENAMAR Loubna
249. Pr. BENAMOR Jouda
250. Pr. BENELBARHDADI Imane
251. Pr. BENNANI Rajae
252. Pr. BENOUACHANE Thami
253. Pr. BENYOUSSEF Khalil
254. Pr. BERRADA Rachid
255. Pr. BEZZA Ahmed*
256. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
257. Pr. BOUHOUCHE Rachida
258. Pr. BOUMDIN El Hassane*
259. Pr. CHAT Latifa
260. Pr. CHELLAOUI Mounia
261. Pr. DAALI Mustapha*
262. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
263. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
264. Pr. EL HIJRI Ahmed
265. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
266. Pr. EL MADHI Tarik
267. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
268. Pr. EL OUNANI Mohamed
269. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
270. Pr. ETTAIR Said
271. Pr. GAZZAZ Miloudi*
272. Pr. GOURINDA Hassan
273. Pr. HRORA Abdelmalek
274. Pr. KABBAJ Saad
275. Pr. KABIRI EL Hassane*
276. Pr. LAMRANI Moulay Omar
277. Pr. LEKEHAL Brahim
278. Pr. MAHASSIN Fattouma*

Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne

279. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
280. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
281. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
282. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
283. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
284. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
285. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
286. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
287. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
288. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

289. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
290. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
291. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
292. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
293. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
294. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
295. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
296. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
297. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
298. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
299. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
300. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
301. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
302. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
303. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
304. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
305. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
306. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
307. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
308. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
310. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
311. Pr. IKEN Ali	Urologie
312. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
313. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
315. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
316. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
318. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
319. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
320. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne

321. Pr. OUJILAL Abdelilah
 322. Pr. RACHID Khalid *
 323. Pr. RAISS Mohamed
 324. Pr. RHOU Hakima
 325. Pr. SIAH Samir *
 326. Pr. THIMOU Amal
 327. Pr. ZENTAR Aziz*
 328. Pr. ZRARA Ibtisam*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

329. Pr. ABDELLAH El Hassan
 330. Pr. AMRANI Mariam
 331. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 332. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 333. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 334. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 335. Pr. BOULAADAS Malik
 336. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 337. Pr. CHAGAR Belkacem*
 338. Pr. CHERRADI Nadia
 339. Pr. EL FENNI Jamal*
 340. Pr. EL HANCHI ZAKI
 341. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 342. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 343. Pr. HACHI Hafid
 344. Pr. JABOUIRIK Fatima
 345. Pr. KARMANE Abdelouahed
 346. Pr. KHABOUZE Samira
 347. Pr. KHARMAZ Mohamed
 348. Pr. LEZREK Mohammed*
 349. Pr. MOUGHIL Said
 350. Pr. NAOUMI Asmae*
 351. Pr. SAADI Nozha
 352. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 353. Pr. TARIB Abdelilah*
 354. Pr. TIJAMI Fouad
 355. Pr. ZARZUR Jamila

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

356. Janvier 2005

357. Pr. ABBASSI Abdellah
 358. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 359. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 360. Pr. ALLALI Fadoua
 361. Pr. AMAR Yamama
 362. Pr. AMAZOUZI Abdellah

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie

363. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
364. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
365. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
366. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
367. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
368. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
369. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
370. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
371. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
373. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
374. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
375. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
376. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
377. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
378. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
379. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
380. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
381. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
382. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
383. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
384. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
385. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie

444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *

 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique
 et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo ptisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo ptisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimiHachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamy
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Pharmacologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

* *Enseignants Militaire*

Dédicaces

A mon cher père, Abd Almajid RHAMIRICH

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

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur,
l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve
pour vous.*

Veillez trouvez dans ce travail, le fruit de vos peines et

*Vos efforts, ainsi que le témoignage de ma grande
reconnaissance.*

Puisse dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie

*Et vous garder à mes côtés le plus longtemps
possible.*

A ma chère mère, Nadia LAMJIDI

*Vous avez été pour moi au long de mes études le plus
Grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni
cessés ni diminués.*

Votre bonté et votre générosité sont sans limites.

*Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours
de ce long parcours.*

*Pour tous les encouragements et le réconfort qui
n'ont cessé de me servir de guide, je vous dédie ce
travail en témoignage de mon grand amour que je
n'ai su exprimer avec les mots.*

*Puisse dieu vous accorder sa sainte miséricorde,
santé et longue vie, afin que je puisse
vous combler à mon tour.*

A ma chère sœur, Houda

*Je ne saurais exprimer ma reconnaissance et ma
gratitude envers toi pour ton soutien et
ta patience.*

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

*Que dieu te protège et t'assure bonheur,
santé et succès dans ta vie.*

A mes grands-mères

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées.*

*Je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie pleine de santé
et de bonheur.*

Que dieu prolonge votre vie

A la mémoire des mes grands pères

Vous serez toujours parmi nous.

Que Dieu vous accorde sa grâce et sa miséricorde.

A mes oncles et tantes

A mes cousins et cousines

A tous les membres de la famille

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 très chères amies

Soukaina, Meriama, Lamyae, Siham.

En témoignage de notre belle amitié, de ma profonde et sincère affection pour vous, pour tous les souvenirs qui nous lient, toutes nos joies et nos douleurs, tous les moments qu'on a partagé, je vous dédie ce travail.

Que notre amitié soit sans fin. Que dieu vous comble de bonheur, de santé et de succès.

A tous mes amis (es) et collègues.

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur I.LAHLOU AMINE

Professeur de Microbiologie

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence du jury de thèse.

Nous vous prions, cher professeur, d'accepter à travers ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et notre sincère respect.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur B.E.LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

Chef de service du laboratoire Parasitologie – Mycologie

de l'HMIMV

*Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu me guider dans mon travail.*

*Qu'il me soit permis, professeur, de vous exprimer
ma reconnaissance, mon respect et mon estime.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur R. MOUJAJ

Professeur de Parasitologie.

*Chef de service du laboratoire Parasitologie – Mycologie
de l'HMA*

*Nous sommes très honoré de vous compter parmi le jury de
ma thèse.*

*Puisse ce travail vous témoigner mes sincères
remerciements et ma profonde gratitude.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur J.LAMSAOURI

Professeur agrégé de Chimie Thérapeutique

Nous vous remercions vivement de l'honneur que

Vous nous faites en siégeant dans ce jury.

*Nous vous sommes très reconnaissantes de la
spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous*

avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, Monsieur, à l'expression de nos

sentiments les plus distingués.

A notre juge de thèse

Monsieur A.LAMRANI IDRISSE

Chef du service des maladies parasitaires au ministère

de la santé

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre aimable
accueil.*

*Veillez croire, cher professeur, en nos sentiments les plus
respectueux,*

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Chapitre I : Généralités sur la leishmaniose	
I. HISTORIQUE.....	2
II. EPIDEMIOLOGIE DANS LE MONDE	4
III. EPIDEMIOLOGIE AU MAROC	10
Chapitre II : Traitement de la leishmaniose	
I. Leishmaniose viscérale.....	12
I.1 Traitement parentéral.....	12
I.1.1 les dérivés d'antimoine	12
I.1.2 Amphotéricine B.....	15
I.1.3 Pentamidine	20
I.1.4 Paromomycine	22
I.2 Traitement oral.....	24
I.2.1 Miltéfosine	24
I.2.2 La sitamaquine.....	26
I.2.3 L'allopurinol	27
I.3 Immunothérapie	28
I.4 Facteurs influençant le choix de la thérapie	30
I.5 Stratégies thérapeutiques	32
I.6 Optimisation des protocoles thérapeutiques	35
II. Leishmaniose cutanée.....	37
II.2 Traitements locaux	37
II.2.1 L'abstention thérapeutique.....	37
II.2.2 Infiltration péri-lésionnelle de Glucantime	37
II.2.3 Paromomycine topique.....	37
II.2.4 Moyens physiques	38

II.1 Traitement par voie orale	40
II.1.1 Les azolés	40
II.1.2 Azithromycine	41
II.1.3 Miltéfosine	41
II.1.4 Allopurinol	41
II.3 Traitement par voie parentérale.....	42
II.4 Les immunomodulateurs	42
II.4.1 L'imiquimod®	42
II.4.2 L'interféron γ	42
II.5 Stratégies thérapeutiques	43
III. Prophylaxie	48

CONCLUSION.....	51
------------------------	-----------

RESUMES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Introduction

Les leishmanioses sont un groupe d'affections parasitaires dues à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania* et transmises par un insecte vecteur : le phlébotome. A des espèces et situations épidémiologiques variées correspondent des formes cliniques polymorphes. On trouve ainsi des formes cutanées localisées et diffuses, des formes cutanéomuqueuses et des formes viscérales.

Les leishmanioses font partie des maladies négligées dans le monde et constituent un problème de santé publique. C'est pourquoi, elles font partie des six maladies prioritaires du programme *Tropical Diseases Research* (TDR) de l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Les médicaments actuellement disponibles contre cette parasitose sont peu nombreux, et leur large utilisation favorise l'apparition croissante de clones résistants.

Leur action est principalement liée aux lipides membranaires du parasite. Il est nécessaire de comprendre les mécanismes d'actions des drogues actuelles sur ce dernier, ainsi que ceux des résistances développées par celui-ci, afin de faciliter le développement de nouvelles thérapeutiques. ^[18,35, 38]

Chapitre I : Généralités sur la leishmaniose

I. Historique^[28]

Parmi toutes les parasitoses, les leishmanioses sont une des premières décrites au moins dans leur forme cutanées. En effet, la constatation des lésions cutanées bien évidente remonte à la plus haute Antiquité aussi bien dans l'ancien que dans le nouveau monde, alors que l'individualisation des formes viscérales et la mise en évidence des agents pathogènes n'ont pu se faire qu'au XIX^{ème} siècle. D'autre part, l'omniprésence de ces affections, en rapport avec des parasites, vecteurs, et réservoirs, a interpellé de nombreux observateurs, ce qui explique la fréquence des descriptions de cette parasitose.



Figure 1: Statuette découverte au Pérou (époque précolombienne: lésion mutilante du nez caractéristique).
(Musée Rietberg Zurich)^[28]

Al Boukhari, médecin arabe du X^{ème} siècle décrit incontestablement cette affection cutanée, et Avicenne l'attribuait à une piqûre de moustique.

La première description clinique moderne est celle de McNaught en 1882 et c'est Cunningham en 1885 qui découvrit les parasites dans un prélèvement de « bouton d'Orient ».

En 1898, en Ouzbékistan, le médecin militaire Borovsky mentionna un protozoaire dans des prélèvements d'ulcère, sans en déterminer le statut taxonomique. Ce même parasite fut étudié en 1903 par Wright chez un enfant arménien vivant à Boston, il fut considéré comme une microsporidie et reçut le nom de *Helcosomatropicum*. La même année les leishmanies sont également mises en évidence par Marchand dans la rate d'un sujet mort de kala-azar. La première culture fut obtenue par Nicolle et Sicre en 1908, ils comparèrent les organismes de la peau avec ceux de la rate découverts en 1903, et conclurent : « La presque identité au point de vue morphologique du parasite de Leishman-Donovan est de celui de Wright n'est pas contestable. »

La même année, Nicolle et Comte découvrent les mêmes protozoaires chez le chien, puis chez le cheval et le chat. Ils font ainsi de cette affection une maladie commune à l'homme et aux autres mammifères et ouvrent la voie aux recherches épidémiologiques. En 1921, les frères Sergent et leurs collaborateurs établissent le rôle de vecteurs des phlébotomes en réussissant la transmission du « bouton d'Orient » par application de broyats de ces insectes sur des scarifications cutanées. Mais la transmission par la piqûre ne fut prouvée qu'en 1941 par Adler et Ber. Knowles, en 1924, l'établit pour le kala-azar, Parrot et Donatien le font enfin pour la leishmaniose canine en 1930. De plus, l'école soviétique, avec Latyshev et Kriukova, attire l'attention sur le rôle des rongeurs en tant que réservoirs de virus sauvages des leishmanioses. Tous ces travaux, et les découvertes qui ont suivies permettent de se faire une idée de ce qu'est le cycle épidémiologique de ces protozooses transmissibles.

Il est admis que le premier cas français authentifié de bouton leishmanien fut signalé en 1920 par Ravaut, à Baixas en Roussillon, chez une fillette ayant une lésion de la narine gauche et une autre de la paupière droite. Un doute subsistait sur l'identité de l'agent causal. Il fallut attendre 1980 pour que la responsabilité de *Leishmania infantum* fût reconnue. En effet, reprenant les techniques biochimiques mises au point par Chance en 1970, Rioux identifia le parasite du Midi de la France, grâce à l'analyse isoenzymatique.

II. Epidémiologie dans le monde ^[8, 29]

Leishmania est un parasite des zones intertropicales et tempérées chaudes, signalée dans 88 pays et répartis en 6 foyers : Méditerranéen, moyen orient, chinois, indien, africain et centre-et sud-américain. La prévalence de la maladie est estimée à 12 millions et l'incidence à 2 millions (1.5 millions de leishmanioses cutanées dont 90% en Algérie, Afghanistan, Arabie Saoudite, Brésil, Iran, Pérou, Syrie et 500.000 leishmanioses viscérales dont 90% en Inde, Népal, Bangladesh, Brésil et le Soudan).

L'association de la Leishmaniose avec le VIH a été aussi rapportée dans 35 pays, avec la plupart des cas en Europe du sud, où 25-70% des patients adultes atteints de leishmaniose viscérale (LV) sont co-infectés par le VIH. Il a été estimé que 1.5-9% des patients infectés par le VIH vont développer la Leishmaniose. Les interactions des deux maladies aggravent chacune d'elles en accélérant l'apparition du SIDA et en raccourcissant l'espérance de vie des personnes infectées par le VIH.

Il y a 2 entités épidémiologiques:

- ◆ Zoonotique, où l'animal est le réservoir et est impliqué dans le cycle de la transmission.
- ◆ Anthroponotique, où l'homme constitue le réservoir de l'infection.

Les vecteurs de *Leishmanias* sont des insectes qui appartiennent à la sous-famille des *Phlebotominae*. Il a été montré que près de 70 espèces de phlébotomes sur les 600 existantes dans cette famille sont vecteurs de ce parasite. Les espèces du genre *Lutzomyia* dans le Nouveau monde (Amérique du sud et centrale) et du genre *Phlebotomus* dans l'Ancien monde sont connues pour être vecteurs de *Leishmani*. Morphologiquement, les deux espèces sont très similaires l'une par rapport à l'autre. Ils présentent une métamorphose complète, incluant la phase oeuf, quatre stades de larve, une nymphe et la forme adulte. Le dépôt d'oeufs est fait dans des lieux sablonneux, peu illuminés, avec une humidité relative élevée, une température constante et des sables riches en matériel organique pour que les larves puissent se nourrir. Dans chaque dépôt, la femelle dépose de 50 à 100 œufs.

Un réservoir de parasites de la *Leishmania* est considéré comme un système écologique dans lequel la population de parasites peut rester indéfiniment. Normalement, il existe un seul hôte pour une espèce de *Leishmania* dans un secteur déterminé. Il est possible que d'autres mammifères vivant dans le même biotope puissent être infectés, mais ces hôtes accidentels

n'ont pas de rôle dans la survie à long terme de la population de parasites. Les hôtes mammifères incluent les humains, les rongeurs, les chiens, les loups, et des renards. Les reptiles et les amphibiens sont moins souvent des réservoirs pour l'infection

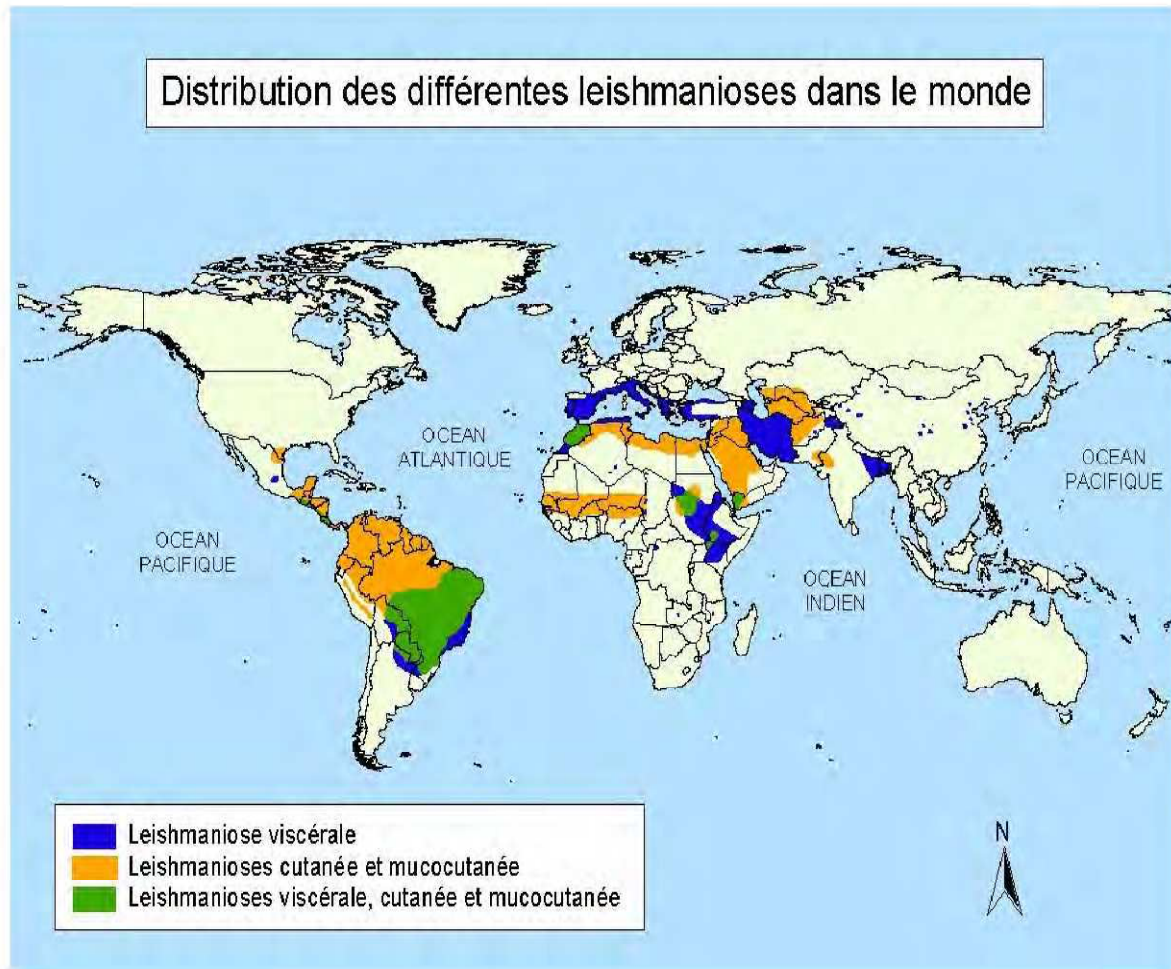


Figure2: Distribution géographique des leishmanioses cutanées, mucocutanées et viscérale.^[29]

La localisation du parasite dans les divers organes du patient est directement liée au tropisme des espèces de *Leishmania*. On peut globalement distinguer 3 types de leishmaniose :

La leishmaniose viscérale(LV), appelée également *kalaazar*, est la forme la plus grave de la maladie, avec une mortalité de presque 100% en l'absence de traitement. La forme viscérale de la maladie est causée par différents complexes dont *L. donovani* dans le sub-continent indien et en Afrique de l'Est et *L. infantum* dans le bassin méditerranéen (*L. infantum*) et dans le Nouveau Monde (*L. chagasi*).

Cette forme ne se présente pas par un ulcère cutané. En effet, les parasites injectés lors du repas sanguin du phlébotome sont ingérés par les phagocytes du système réticulo-endothélial mais ne restent pas au site de piqûre. Ils migrent plutôt vers les organes lymphoïdes tels le foie, la rate et la moelle osseuse via les systèmes sanguin et lymphatique. La période d'incubation est d'une durée variable mais prend habituellement de 2 à 4 mois. Les symptômes sont la fièvre, les frissons, la nausée, l'œdème facial, le saignement des muqueuses, la diarrhée et les difficultés respiratoires. La diminution du nombre de phagocytes due à l'infection provoque la surproduction de phagocytes au détriment de la production de globules rouges dans la rate et la moelle, ce qui entraîne l'anémie et l'émaciation. À l'opposé, le foie et la rate augmentent en volume (hépatosplénomégalie). La mort survient chez les patients non-traités de 6 mois à quelques années suivant l'infection. La mort peut également être causée par des infections secondaires que le corps affaibli ne peut contrôler.

La leishmaniose muco-cutanée(LM), appelée *espundia* est principalement causée par le complexe *L. braziliensis* et se retrouve partout entre le centre du Mexique et le nord de l'Argentine en excluant les régions montagneuses (sauf le versant sud des Andes).

La Leishmaniose cutanée (LC), dans l'Ancien Monde, la forme cutanée de la maladie était autrefois appelée bouton d'Orient, furoncle de Jéricho, d'Aleppe et de Delhi. Elle est principalement due aux complexes *L. tropica* et *L. major* et se retrouve en Afrique de l'Ouest et du Nord, au Moyen-Orient et de l'Asie mineure jusqu'en Inde. Le complexe *L. mexicana* et *L. peruviana* (complexe *L. hrazilienzis*) causent la leishmaniose cutanée dans le Nouveau Monde, principalement dans le sud de l'Amérique du Nord (Texas et Mexique), en Amérique centrale, au Venezuela, au Pérou, dans le bassin amazonien et au Brésil. Elle se manifeste par des ulcérations cutanées uniques ou multiples sur les parties découvertes du corps (le visage,

les bras ou les jambes) qui en guérissant laissent des cicatrices indélébiles très inesthétiques. Environ 90% des cas de LC rapportés dans le monde surviennent en Afghanistan, Arabie saoudite, Brésil, Iran, Pérou et Syrie. La leishmaniose cutanée est généralement localisée mais peut être aussi diffuse (LCD). La forme diffuse ne guérit jamais spontanément et il existe une tendance aux rechutes après traitement. Elle est souvent associée à un déficit immunitaire, notamment l'infection par le VIH.



Figure 3 : Phlébotomes de *Lutzomyia*(à gauche) et *Phlebotomus*(à droite) ^[9].

Tableau 1 : Rapport simplifié entre les syndromes, la distribution et les principales espèces de *Leishmania*.^[29]

Syndromes	Distribution	Groupe d'espèces	Espèces
Leishmaniose cutanée	Ancien monde		<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. donovani</i>
	Nouveau monde	<i>L. (Leishmania) = L. mexicana</i> complexe	<i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. venezuelensis</i>
Leishmaniose cutanée/ cutanéomuqueuse	Nouveau monde	<i>L. (Viannia) = L. braziliensis</i> complexe	<i>L. braziliensis</i> <i>L. colombiensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. peruviana</i>
Leishmaniose viscérale	Ancien monde	<i>L. donovani</i> complexe	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>
	Nouveau monde	<i>L. donovani</i> complexe	<i>L. chagasi</i>

III. Epidémiologie au Maroc

Au Maroc, comme dans la plupart des pays du pourtour méditerranéen, les leishmanioses constituent un important problème de santé publique. La situation est devenue préoccupante dès les années 1970 et continue à l'être jusqu'à nos jours. Avec les pratiques agro-sylvo-pastorales, les aménagements hydrauliques, la surpopulation, les migrations..., la maladie a pris beaucoup plus d'ampleur ces dernières années.

Selon les rapports du Ministère de la Santé, la situation épidémiologique des leishmanioses est marquée par la notification continue des cas sporadiques de la leishmaniose viscérale avec une certaine recrudescence depuis 1995, essentiellement due à l'intensification des activités de dépistage. La quasi-totalité de ces cas est originaire des foyers traditionnels du nord, où cette maladie sévit sous forme sporadique.

Concernant la leishmaniose cutanée à *Leishmania major*, sa situation épidémiologique est marquée par une évolution endémo-épidémique dans les zones arides et péri-arides du sud allant de la province de Tata au sud à la province de Jerada à l'Est en passant par les provinces de Zagora, Ouarzazate, Errachidia et Figuig. Les foyers de leishmaniose cutanée à *L. tropica* évoluent sous forme hypoendémique dans les provinces du centre (Essaouira, Azilal, Taza, Zouagha Moulay Yacoubet Chichaoua).

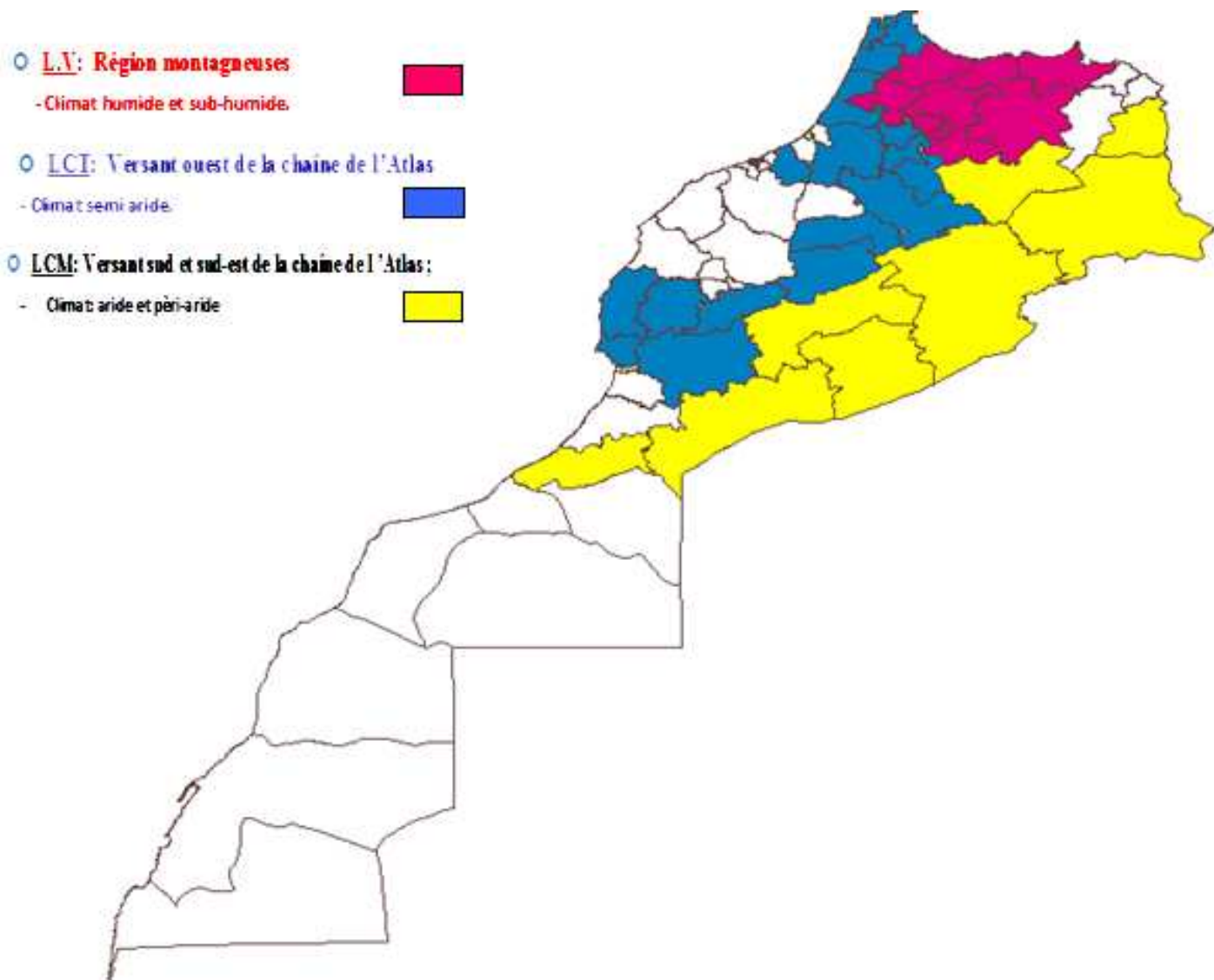


Figure 4 : Répartition des différentes formes de leishmaniose au Maroc^[28]

Chapitre II : Traitement de la leishmaniose

I. Leishmaniose viscérale

La thérapeutique de la leishmaniose viscérale est dominée depuis le début du 20^{ème} siècle par les dérivés stibiés qui demeurent encore de nos jours les médicaments de première intention. Toutefois, au cours de la co-infection leishmania-VIH ou dans le cas de résistance fréquente aux antimoniés, l'amphotéricine B tend à s'imposer en première intention.

Ces dernières années, le développement de nouveaux protocoles thérapeutiques concernant la leishmaniose est l'un des domaines de recherche les plus intéressants. 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.

I.1 Traitement parentéral

I.1.1 les dérivés d'antimoine

Pendant plus de 60 ans, 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 Sb^v/ml est disponible en France, dans les pays francophones et en Amérique du sud. Le stibogluconate de sodium (Pentostam®), à 100 mg Sb^v/ml, est disponible dans les pays anglophones. Ce dernier sel d'antimoine est produit depuis quelques années en Inde sous une forme générique^[12]

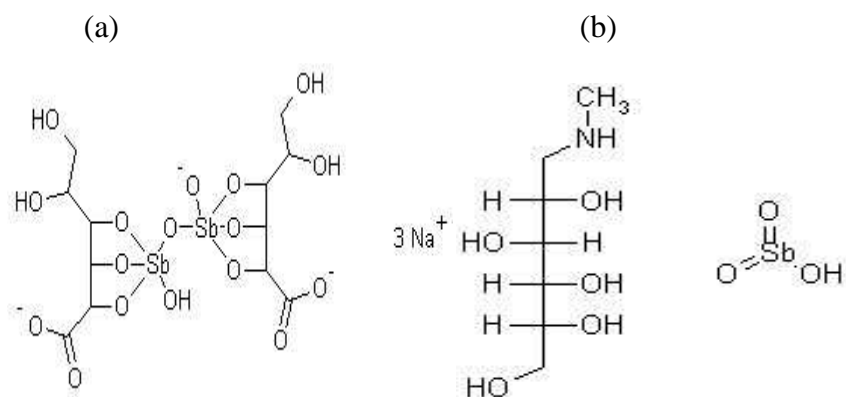


Figure 5 : Structure chimique du stibogluconate de sodium (a) et de l'antimoniate méglumine(b)^[21]

Mécanisme d'action ^[38]

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 parasite, mais également par l'action d'espèces réactives de l'oxygène dont la production serait induite par les dérivés actifs d'antimoine.

Pharmacocinétique ^[32]

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.

Effets indésirables ^[38]

Bien que de nombreux effets collatéraux aient été attribués aux antimonies, 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, tachycardie, hémorragies, troubles digestifs) 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.

Contre indication ^[24]

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisances rénale, cardiaque ou hépatique.

Précautions d'emploi ^[24]

- **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 l'absence d'étude, à éviter pendant l'allaitement.

- **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.

Posologie et mode d'administration ^[24,28]

Posologie : La dose préconisée est de 20 mg de SbV/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 biologique du patient.

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

Interactions médicamenteuses ^[24]

+Médicaments qui contiennent de l'antimoine

+ Médicaments qui prolongent l'intervalle QT

Resistance aux dérivés de l'antimoine ^[21,38]

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.

I.1.2 L'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antibiotique, antifongique de la famille des polyènes produit par *Streptomyces nodosus*. 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[®]), dans la leishmaniose viscérale il représente le traitement de deuxième ligne quand la thérapie antimoniale échoue. Mais son inconvénient principal est d'être intensément toxique et de devoir être soigneusement administré ; pour améliorer ceci, des reformulations de l'amphotéricine B ont été développées pour changer sa pharmacocinétique. ^[11,28]

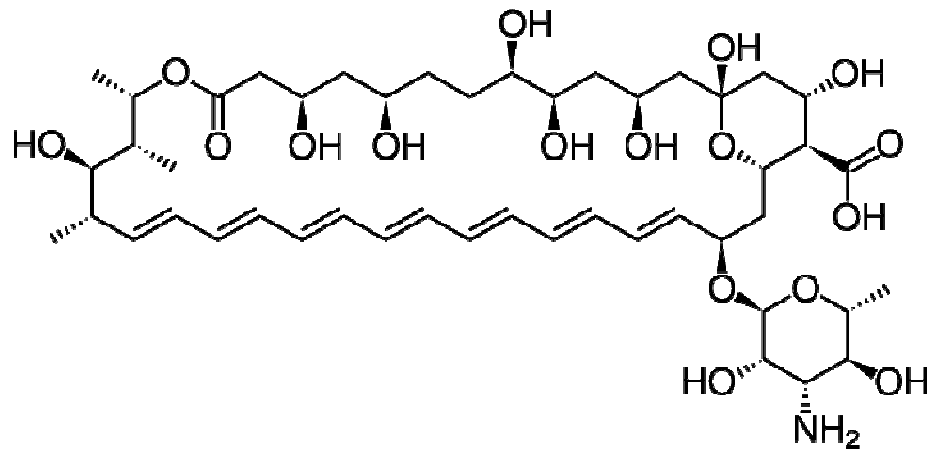


Figure 6: Structure chimique de l'amphotéricineB^[28]

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. ^[28,38]

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. ^[28,38]

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 cesser 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).^[28]

Contre indications

L'amphotéricine B est contre indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité au produit ou à tout autre constituant.^[22]

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.^[22]

Les formulations lipidiques de l'amphotéricine B

Trois formulations sont actuellement utilisables en clinique : l'amphotéricine B liposomale (Ambisome[®]) correspond à des liposomes de très petite taille à une seule couche, l'AmB-Lipid-Complex (ABL, Abelcet[®]) à des complexes lipidiques structurés en ruban et l'AmB Colloïdal-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. ^[20]

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 pour atteindre en 4 jours la dose maximale de 1 mg/kg et par perfusion. 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 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. ^[10,21]

Interactions médicamenteuses^[1]

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

Resistance 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. ^[6]

I.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. ^[33]

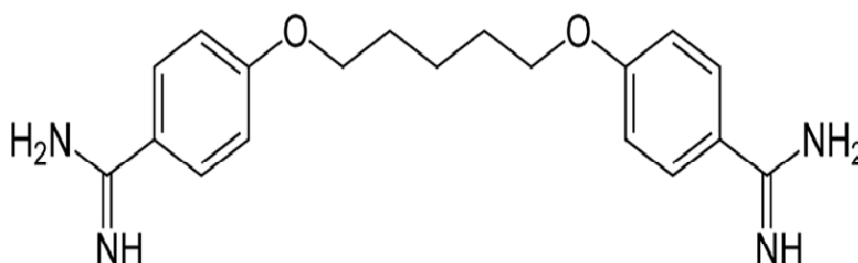


Figure 7: Formule chimique de la pentamidine. ^[20]

Mécanisme d'action

La pentamidine agit en inhibant la synthèse de l'ADN parasite par blocage de la thymidine synthétase, par fixation de l'ARN transféré et en perturbant l'activité mitochondriale. ^[33]

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. [10]

Effets indésirables [10]

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 sus-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.

Contre indication

La pentamidine est contre indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité au produit ou à tout autre constituant.

L'utilisation de pentacarinate[®] est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. [8]

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. [29]

Posologie et mode d'administration

Le Pentacarinate[®] 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. [29]

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 aigue.
- Foscarnet : risque d'hypocalcémie sévère.
- Stavudine, zalcitabine : interaction pharmacodynamique avec risque accru de neuropathies.
- Médicaments bradycardisants (anticholinestérasiques, B-bloquants, digitaliques, etc.) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire.
- Médicaments hypokaliémants (laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémants, etc.). [1]

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. [36]

I.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. [27,32, 33]

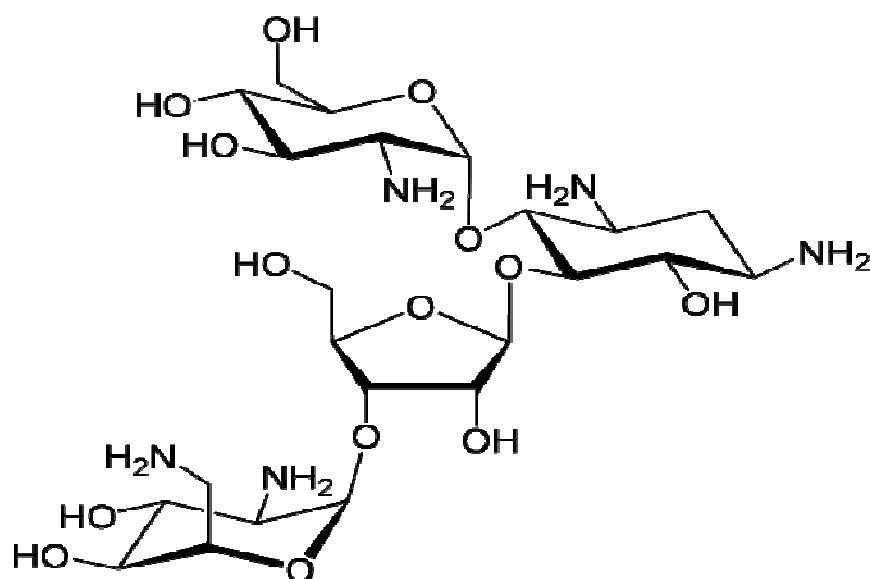


Figure 8: Structure chimique de la Paromomycine. [27]

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. [33]

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. [33]

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. [36]

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 rendre le nouveau-né sourd.^[17]

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.^[17]

Interactions médicamenteuses^[17]

Elle est contre indiquée avec :

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

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.^[1,29]

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.^[9]

I.2 Traitement oral

I.2.1 Miltéfosine

La miltéfosine ou hexadecylphosphocholine a dans un premier temps été développée dans le domaine oncologique, 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. ^[21, 42]

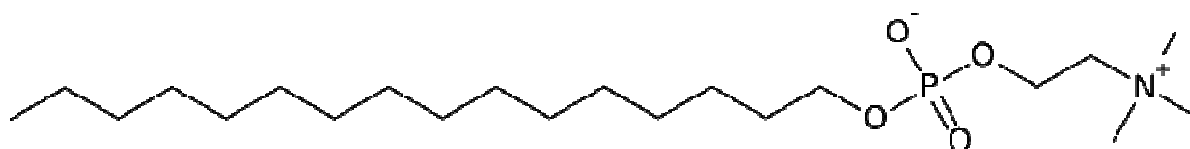


Figure 9 : Structure chimique de la miltéfosine^[21]

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. ^[37]

Pharmacocinétique

Le produit est rapidement absorbé au niveau intestinal et a une demi-vie plasmatique de 8 jours. ^[29]

Effets indésirables

La tolérance de la miltéfosine est en générale bonne. Les effetssecondaires 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. ^[11]

Contre indication

Intolérance connue à ce produit ^[42]

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. ^[11,21,30]

Resistance

Lalongue 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. ^[21]

I.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 (comme antipaludique). C'est un analogue structural de la primaquine. Elle est administrée oralement et à passé 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. ^[20, 27]

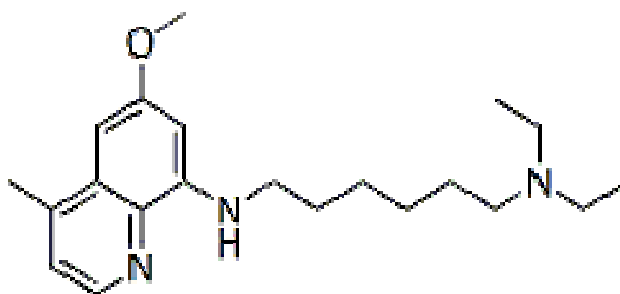


Figure 10 : Structure chimique de sitamaquine ^[8]

I.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 antileishmaniens. 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. [8, 20, 36]

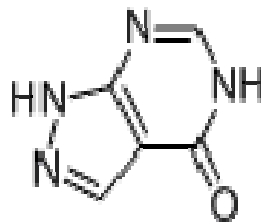


Figure 11 : Structure chimique d'allopurinol [8]

I.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.

I.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®). [11]

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 nitrogénés 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.^[11]

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.^[11]

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 la 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.^[11]

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.^[42]

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 pseudogrippaux 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 de 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 SNC.^[42]

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 système nerveux central), hématotoxiques, myélosuppresseurs ou cardiotoxiques peut accroître la toxicité des interférons sur ces différents systèmes ou organes.^[42]

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.^[11]

I.4 Facteurs influençant le choix de la thérapie^[29]

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 cout 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.

Dans les zones africaines et indiennes l'infection est due à *L.donovani*, ici elle sévit sous forme hyperendémique avec des taux de transmission, et surtout dans les zones ayant un manque d'infrastructures sanitaires de base. Environ un demi-million de cas signalé chaque année, surtout dans les pays extrêmement pauvres et chez les personnes souffrant de malnutrition. Dans plusieurs de ces régions, l'épidémie de VIH se dessine et il est à craindre que la co-infection Leishmania-VIH se puisse explorer à l'avenir.

Le coût total du traitement dépend à la fois du médicament et du cout de l'hospitalisation. Le coût 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.

I.5 Stratégies thérapeutiques

I.5.1 Chez le patient immunocompétent :^[20]

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 Nméthylglucamine (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 miltefosine* 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 miltefosine 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.

I.5.2 Chez l'immunodéprimé : ^[27]

La leishmaniose viscérale au cours de l'infection par le VIH apparaît 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 par kg cumulés sur 10 à 20 jours consécutifs.

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

Une prophylaxie secondaire 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 par kg ou d'antimoniote de méglumine, 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.

► 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 par mm³ depuis au moins 6 mois ;

- Et remontée des CD4 avec un delta supérieur à 100 par mm³ sous traitement antirétroviral.

Tableau 2 : Recommandations du Centre national de référence pour le traitement de la leishmaniose viscérale.

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	

I.6 Optimisation

Pour palier aux problèmes de la résistance, de la rechute et afin de réduire la durée du traitement par les drogues antileishmaniales en monothérapie, la combinaison thérapeutique au moins de deux médicaments apparaît comme une approche importante pour le traitement de la leishmaniose.

Les médicaments utilisés en thérapie combinée devraient offrir un effet additif ou synergique, sans avoir des interactions médicamenteuses.

Malheureusement, il n'existe que peu de médicaments disponibles pour la combinaison.

Chez l'immunocompétent : ^[36]

La paromomycine en association a démontré une supériorité face aux dérivés antimoniés seuls. Deux études ont comparé les taux de guérison avec la paromomycine seule à 12, 16 et 20 mg/kg/jour pendant 20 jours et les dérivés antimoniés à 20 mg/kg/jour pendant 30 jours. Les taux de guérison sont respectivement compris entre 89 et 93% et entre 86 et 97 % pour la paromomycine à 16 et 20mg/kg/jour et à 63 % avec le dérivé antimonié seul. Une autre étude démontre qu'il est possible de diminuer la durée du traitement de 30 à 20 voire 17 jours lorsqu'on associe la paromomycine aux antimoniés. Les posologies efficaces ont été recommandées en traitement de 21 jours, en première intention à Bihar en Inde. Les effets secondaires rencontrés sont peu nombreux avec quelques cas d'hypoacousie transitoire (1 seul cas définitif), quelques troubles gastro-intestinaux chez les patients recevant une combinaison. Les associations du stibogluconate de sodium avec l'allopurinol, la paromomycine ou la levamisole:

128 cas non traités de la leishmaniose viscérale ont été divisés en 4 groupes égaux de 32, le groupe A a été traité avec stibogluconate de sodium (SSG) à la dose de 20 mg / kg / poids corporel pour 30 jours. Groupe B a été traité avec SSG ainsi que l'allopurinol à la dose de 20 mg / kg / poids corporel, par voie orale en dose divisée pour 30 jours. Groupe C a reçu SSG ainsi que le kétoconazole à la dose de 600 mg par voie orale en dose divisée pendant 30 jours. Groupe D en plus de SSG a également reçu la levamisole en une seule dose orale quotidienne de 13 mg / kg / poids corporel pour 30 jours. La levamisole agit en stimulant les lymphocytes et aide à rétablir l'immunité par médiation cellulaire. Les résultats de cette étude

ont révélé des taux guérison de 75, 85.5, 70 et 78.1% à 6 mois suivi dans les groupes A, B, C, et D respectivement.

Divers essais cliniques combinant l'interféron gamma et les dérivés antimoniés ont montré une efficacité certaine de cette association.

Les combinaisons possibles de la miltéfosine avec les autres médicaments ont été étudiées dans deux modèles in vitro et in vivo. Dans les expériences in vivo, la plus forte potentialisation de l'activité de la miltéfosine a été réalisée grâce à l'amphotéricine B, un peu moins avec la paromomycine, aucune interaction significative n'a été observée lors de l'association de la miltéfosine avec le stibogluconate de sodium.

II. Leishmaniose cutanée

Le traitement de la leishmaniose cutanée peut être local ou systémique en fonction de l'extension, du nombre de lésions, ainsi que de l'espèce parasitaire.

II.1 Traitements administrés par voie local :

II.1.1 L'abstention thérapeutique

La lésion cutanée est traitée par des antiseptiques voir des antibiotiques locaux: tétracycline, auréomycine...) jusqu'à la cicatrisation complète.

En effet, l'ulcération cutanée est une porte d'entrée pour différents germes et les surinfections peuvent prolonger la durée d'évolution et augmenter les dégâts locaux.

II.1.2 Infiltration péri-lésionnelle de Glucantime

Ce traitement concerne tous les types de leishmaniose cutanée dont le nombre de lésions est inférieur à 4 centimètres chacune.

Elle consiste en injection péri-lésionnellea moyen d'une seringue munie d'une aiguille fine (type seringue à insuline) de 1 à 3 ml du produit par séance, 2 fois par semaine jusqu'à guérison complète qui est obtenue généralement en 3 à 4 semaines. La quantité à injecter dépend de la taille de la lésion. L'infiltration doit être réalisée sur les bords dans les zones inflammatoires périphériques, de façon à couvrir tout le pourtour de la lésion en évitant de diriger l'aiguille vers le centre. Il ne faut pas l'utiliser à proximité de l'œil, en péri-orificielle, péri-articulaire, ou sur un trajet lymphatique. [6, 10, 17, 24]

II.1.3 Paromomycine topique

Efficace en monothérapie parentérale dans la leishmaniose viscérale, l'aminosidine sulfate (paromomycine) a été évaluée dans la leishmaniose cutanée sous trois formulations topiques différentes : Formulation de première génération, c'est une formulation contenant du chlorure de methylbenzethonium (antiseptique ayant un effet antileishmanien) sa principale limitation est l'irritation locale parfois sévère qu'elle provoque.

La formulation de deuxième génération est mieux tolérée, mais son administration pendant 2 semaines a été cliniquement inefficace en Iran et en Tunisie. La prolongation du traitement à 4 semaines augmente l'efficacité mais reste suboptimale.

Une troisième formulation développée par l'armée américaine a raccourci le délai de cicatrisation en Colombie et s'est surtout avérée de tolérance locale bonne et

significativement plus efficace que le placebo en Tunisie avec plus de 95% de guérison à 7 semaine. Des efforts sont en cours pour que cette formulation obtienne une autorisation de mise sur le marché et soit convenablement mise à disposition dans les zones d'endémie.

La paromomycine pommade est indiquée chez les patients ayant une atteinte cutanée limitée et surtout infectés par *L. major*, elle est appliquée 2 fois par jour au niveau des lésions, durant deux semaines. ^[6,10]

II.1.4 Moyens physiques

- **Cryothérapie**

Cette méthode consiste en l'application d'azote liquide sur les lésions cutanées, dans le cadre de la leishmaniose cutanée. Une à trois applications de 10 à 30 secondes, séparées d'1 minute, peuvent suffire pour obtenir une guérison. Des applications bi-mensuelles ont été décrites, avec succès après six sessions. Lors d'une utilisation seule de cette technique, le taux de guérison est supérieur à 50%, tandis qu'en association avec un dérivé d'antimoine, ce taux dépasse les 90%. Des associations avec l'Amphotéricine B ou la paromomycine sont également possibles. Cette méthode de traitement est bien tolérée et favorise la cicatrisation des lésions. Une hypopigmentation est souvent observée après traitement, mais elle est réversible en 2 à 3 mois. ^[22]

- **Thermothérapie**

A l'inverse de la cryothérapie, il est possible de traiter les lésions des leishmanioses cutanées par un chauffage local, directement au niveau des ulcérations. Pour cela, une sonde délivrant la chaleur par radiofréquences est appliquée pendant 30 secondes, à 50°C. Cette méthode est particulièrement douloureuse et nécessite généralement le recours à une anesthésie locale. Toutefois, son efficacité est comparable à celle des dérivés d'antimoine. Elle permet également de réduire les durées de traitements lorsqu'elle est associée à un traitement médicamenteux. ^[21]

- **Laser au dioxyde de carbone**

Le but du laser au CO₂ est de vaporiser les lésions, dans le cas de la leishmaniose cutanée, grâce à l'application d'un rayonnement de 30 W pendant 0,5-5 secondes ou 6-8 W en continu, entre 3 et 5 fois, en fonction des protocoles. Le traitement s'effectue sur une surface dépassant de 2 à 3 mm les bords des lésions ulcéreuses, en une session. L'objectif est de faire

brunir la base de l'ulcère et de déclencher l'hémostase. Ce procédé étant très douloureux, le recours à une anesthésie locale avant traitement est ici systématique. Une étude comparant cette méthode seule à une cryothérapie associée à des injections d'antimoniate de méglumine a montré une meilleure efficacité du traitement au laser (93% de guérison contre 78% pour la cryothérapie associée), avec une guérison plus rapide.

Les effets indésirables sont rares, et se manifestent sous forme d'hyperpigmentation, de rougeur persistante, de cicatrice atrophiée ou hypertrophiée. ^[21]

- **La thérapie photodynamique**

La thérapie photodynamique combine le traitement physique et chimique. Elle est basée sur le principe d'une molécule précurseur (agent photosensibilisateur) appliquée par voie externe, et activée localement par une lumière de longueur d'onde spécifique. Cette activation provoque la transformation de l'agent en une substance toxique, dont la localisation est restreinte à la zone éclairée. Sur des leishmanioses de l'ancien monde, la thérapie photodynamique avec de l'acide amino-lévilinique a montré une efficacité de 93,5 % là où la paromomycine n'entraîne d'amélioration que dans 41,2 % des cas. ^[29]

II.2 Traitement par voie orale :

II.2.1 Les azolés ^[21]

L'itraconazole, le kétoconazole et le fluconazole sont des antifongiques qui agissent en inhibant la biosynthèse des stérols de la membrane fongique. Ces antifongiques azolés ont été testés par voie orale sur les formes cutanées, avec des efficacités très variables en fonction des espèces impliquées. Ainsi, *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* et *L. braziliensis* ont montré une sensibilité modeste aux azolés, tandis que des infections à *L. mexicana* ont été traitées avec succès.

Mécanisme d'action

Leur action contre les leishmanies serait similaire à leur action antifongique, c'est-à-dire qu'ils inhiberaient la 14-déméthylase responsable de la formation de stérols membranaires, et notamment de l'ergostérol. Une fragilisation de la membrane parasitaire en résulte, favorisant ainsi la destruction du parasite par les macrophages de l'hôte.

Pharmacocinétique

Les imidazolés sont absorbés par voie digestive. Les taux plasmatiques maxima sont rapidement atteints. La distribution des produits se fait non seulement dans les organes profonds, mais aussi dans les organes superficiels comme la peau, Les poils et les glandes sébacées. Les imidazolés sont métabolisés par le foie.

Effets indésirables

La tolérance des imidazolés est bonne et leurs effets secondaires sont rares. Dans le cas du ketoconazole, les signes d'intolérance digestive (nausées, vomissements) ou cutanée (prurit, rash, urticaire) sont exceptionnels. Les effets secondaires hépatiques sont rares et vont d'une simple élévation transitoire des transaminases à troubles hépatiques symptomatiques, voire exceptionnellement à une hépatite toxique. Des réactions endocriniennes peuvent par ailleurs se rencontrer chez des sujets traités par des doses quotidiennes fortes. L'itraconazole a une toxicité, en particulier une hépatotoxicité, plus faible que le ketoconazole.

Posologie et mode d'administration

La posologie utilisée est de 100-200 mg/j pendant 3-6 semaine pour le fluconazole, 100-400 mg/j pendant 3-8 semaines pour l'itraconazole, et 10 mg/kg /j pendant un mois.

Résistance

L'utilisation de ces molécules est encore peu décrite à ce jour, ainsi aucune résistance n'a été rapportée. Cela peut être dû également à leur faible utilisation, réduisant le risque de sélection de souches résistantes.

II.2.2 Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides. Elle est encore peu décrite dans le traitement des leishmanioses, par voie orale. Sa pharmacocinétique ainsi que sa bonne tolérance en font un bon candidat pour s'ajouter à l'arsenal thérapeutique disponible.

Les posologies décrites actuellement sont de 0,5 à 1 g/j pendant 2 à 10 jours par mois, en renouvelant le traitement jusqu'à 4 mois, et offrent un taux de guérison de 85%.^[21]

II.2.3 La miltéfosine

Cette molécule a d'abord été remarquée pour son activité anticancéreuse, mais également antifongique. Son grand intérêt est son utilisation possible par voie orale, et les effets indésirables sont nettement inférieurs à ceux des antimoniés. Elle a été autorisée en Inde contre les formes viscérales en mars 2002, et en Colombie contre les formes cutanées en 2005. L'inconvénient majeur réside dans la réponse très variable des espèces, ainsi le taux de guérison varie de 91 % (Colombie, zones à *L. panamensis*) à 53 % (Guatemala, zones à *L. braziliensis* ou *L. mexicana*).^[21]

II.2.4 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 antileishmaniens. 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.^[11]

II.3 Traitement par voie parentérale

Dans les formes cutanées les plus étendues, un traitement par Glucantime[®] (20 mg/kg par jour pendant 20 à 30 jours dans les LC du nouveau monde et 7 à 15 jours dans celles de l'ancien monde) par voie intramusculaire peut être proposé, permettant d'obtenir une guérison dans 90% des cas. Toutefois, la toxicité cardiaque, digestive et hématologique du Glucantime[®] parentéral limite son utilisation en pratique courante. Son effet paraît meilleur lorsque l'allopurinol (20 mg/kg/j) ou la pentoxifylline (400mg, 3 fois par jour) lui sont associés.

La pentamidine est très utilisée en Guyane pour traiter la LC à *L.guyanensis* : 2 injections intramusculaires à J1 et J4 de 4 mg/kg de pentamidinebase (soit 7 mg/kg de pentacarinate).

L'amphotéricine B liposomale (Ambisome[®]) a peu été évaluée dans le cadre des leishmanioses cutanées. [26]

II.4 Les immunomodulateurs^[29]

II.4.1 L'imiquimod[®]

C'est un antiviral utilisé contre les verrues génitales. Il agit en stimulant la synthèse de cytokines et la production de monoxyde d'azote des macrophages. Il a été utilisé avec succès contre les leishmanioses tégumentaires, en application cutanée, en combinaison avec des antimonies ou la paromomycine.

II.4.2 L'interféron γ

Cette cytokine, produite naturellement par les lymphocytes T auxiliaires, possède la propriété d'activer les mécanismes de défense intracellulaire des macrophages. Des essais ont été conduits en utilisant la molécule seule par voie cutanée, mais les meilleurs résultats ont été observés en combinant l'interféron γ et des antimonies par voie parentérale, particulièrement pour les formes viscérales et cutanéomuqueuses récidivantes aux antimonies. Le principal inconvénient réside dans les effets indésirables de ce composé tels que fièvre, fatigue, frissons, myalgies etc.

II.5 Stratégies thérapeutiques^[10]

- **Leishmaniose cutanée localisée**

La conduite à tenir face à une LCL dépend du type de leishmaniose, de l'espèce en cause lorsque cette donnée est disponible, des caractères de la lésion, du risque de dissémination et de l'avis du malade. Schématiquement, trois attitudes distinctes peuvent être envisagées : abstention thérapeutique pure et simple, traitement local ou traitement général.

L'abstention thérapeutique peut occasionnellement se justifier dans certaines formes bénignes et d'évolution rapide telle la LCL à *L. major* ou à *L. peruviana*, par exemple.

Le traitement local peut se concevoir en cas de lésion unique (ou en nombre réduit), sans diffusion lymphangitique, siégeant en dehors de zones péri-orificielles ou péri-articulaires et due à une espèce ne diffusant pas secondairement aux muqueuses. De nombreux moyens physiques ont été proposés, dont la thermothérapie, la cryothérapie, la radiothérapie et l'exérèse chirurgicale. De même, diverses substances médicamenteuses ont été proposées pour application topique, sans que l'on ne bénéficie de suffisamment de recul pour apprécier leur efficacité réelle. La simple occlusion par un film de polyuréthane a un effet favorable sur l'évolution de la lésion. Les infiltrations périlésionnelles d'antimoniés pentavalents, associés ou non à la cryothérapie, représentent le mode de traitement local le plus efficace pour les lésions à *L. infantum* ou *L. tropica*. Suivant les protocoles, on pratique de 2 à 10 infiltrations de 1 à 5 ml de sel pentavalent d'antimoine, de 2 à 7 jours d'intervalle. On peut ajouter au produit un anesthésique local, afin que l'infiltration ne soit pas douloureuse.

Le traitement général peut faire appel à des médicaments oraux ou à des produits d'administration parentérale. Les imidazoles sont des produits d'efficacité limitée à certaines espèces et nécessitant une administration de longue durée (environ deux mois). Ils ne sont indiqués que dans les cas de LCL à *L. major* (fluconazole) ou *L. mexicana* (kétoconazole). La voie parentérale, quant à elle, sera d'emblée choisie lorsque la LC est de type récidivant, si elle s'accompagne de diffusion lymphangitique, ou si l'espèce en cause peut diffuser aux muqueuses (*L. braziliensis* et *L. panamensis*) ou générer la LCD (*L. amazonensis* et *L. aethiopica*). De même, on s'adressera à la voie parentérale en cas de LCL survenant chez un sujet immunodéprimé, ou comme recours en cas d'échec du traitement de première intention.

Le traitement parentéral classique est fondé sur une cure de 20 jours d'antimonié pentavalent à la dose de 20 mgSbv/kg/j.

Une série de trois ou quatre injections intramusculaires de pentamidine, séparées chacune par un intervalle de deux ou trois jours, représente le traitement de première intention d'une LCL à *L. guyanensis* et à *L. panamensis*.

- **Leishmaniose cutanée diffuse**

Une fois établie, la LCD s'avère résistante à long terme à la thérapeutique, bien que les antimoniés pentavalents par voie générale puissent en améliorer le tableau clinique de façon temporaire. La pentamidine a fait également preuve d'un certain degré d'efficacité, mais à des doses très fortes, voisines de la toxicité. L'association aminosidine-antimonié pentavalent a donné d'excellents résultats chez deux patients éthiopiens.

Cette forme sévère de la maladie est justiciable de toutes les avancées thérapeutiques obtenues ces dernières années dans le traitement des leishmanioses et tout particulièrement, de l'usage de l'amphotéricine B encapsulée. De même l'IFN- γ représente un produit d'indication logique, compte tenu du contexte pathogénique. Des essais sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des produits et définir des protocoles optimaux, mais ces essais risquent de demander un temps certain, compte tenu du faible nombre des malades.

- **Leishmaniose cutanéomuqueuse**

Le traitement de la lésion cutanée primaire de la LCM, principalement à *L. braziliensis*, s'impose pour éviter si possible la diffusion des parasites vers les muqueuses faciales. Toutefois, il a été montré qu'un traitement bien conduit n'empêchait pas la survenue d'une atteinte muqueuse ultérieure. Le traitement recommandé est encore l'antimonié pentavalent à la dose de 20 mg Sbv/kg/j pendant 20 jours. Une publication récente rapporte la guérison d'un cas par amphotéricine B liposomale, une observation à vérifier.

Le traitement des atteintes muqueuses doit être aussi précoce que possible afin de limiter l'extension des mutilations. Les antimoniés s'utilisent à la dose standard recommandée, en cure de 28 jours. Le taux de guérison obtenu varie de 30 à 87% suivant les auteurs, les pays et l'état d'avancement de l'infection.

L'amphotéricine B est couramment employée dans les cas avancés ou chez les non-répondeurs au traitement antimonié. La guérison peut être obtenue à partir de 1 g, mais une

dose plus élevée (2 à 3 g) est en général nécessaire. Les cas de résistance à l'amphotéricine B semblent exister, bien que peu d'observations documentées soient disponibles. La miltéfosine peut également être utilisée à la dose de 2,5 mg/kg pendant 28 jours.

L'association de l'IFN- γ ou de la paromomycine aux antimoniéspentavalents peut apporter une solution. Il est indispensable que des essais de l'amphotéricine B encapsulée dans les liposomes soient rapidement effectués pour déterminer l'intérêt de cette formulation dans le traitement de l'atteinte muqueuse.

Tableau 3: traitement de la leishmaniose cutanée^[4]

		Première intention	Recours en cas d'échec de situation complexe ou en deuxième ligne	Recherche en cours Remarques
<i>Leishmania d'Ancien Monde</i>	<i>L.major</i>	-Dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel + cryothérapie superficielle -Abstention. -paromomycine locale, milfétosine, fluconazole	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg/kg/ j pendant 10 à 20 jours	-Paromomycine/ gentamicine topique efficace. -Photothérapie dynamique. -Milfétosine efficace -Itraconazole peu ou pas efficace. -Antimoine parentéral d'efficacité variable chez l'enfant -Pentamidine en cure courte proposée pour les cas complexes
	<i>L.tropica</i>	-Dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel plus cryothérapie superficielle -Thermothérapie	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg/ kg / j pendant 10 à 20 jours	Miltéfosine peu efficace
	<i>L.infantum</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel plus cryothérapie superficielle	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg /kg/ j pendant 10 à 20j -Paromomycine locale peu efficace sur lésions nodulaires	

	<i>L.aethiopica</i>	-Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg/kg / j pendant 10 à 20 jours -Milfétozine 2,5 mg/kg pendant 28 jours		
Leishmania d u Nouveau Monde	<i>L.guyanensis</i>	Pentamidine 4 mg/kg 3 fois, voie intraveineuse plutôt qu'intramusculaire	-Milfétozine orale 2,5 mg/kg pendant 28 jours -Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg/kg/ j pendant 20 jours	-Paromycine/ gentamicine topique modérément supérieure au placebo -Dose unique de pentamidine 7 mg/kg efficace à 75 %-80 %
	<i>L.braziliensis</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg/kg/j pendant 20 jours	Amphotéricine B déoxycholate ou AmBisome®	Pentamidine inefficace -Milfétozine orale inefficace -Paromomycine MBCL locale efficace
	<i>L.mexicana</i>	-Kétoconazole 600 mg/j pendant 28 jours -Fluconazole 200 mg/j pendant 6 semaines -Dérivés Pentavalents de l'antimoine		
	<i>L. peruviana,</i> <i>L. lainsoni,</i> <i>L. shawi,</i> <i>L.amazonensis,</i> <i>L.venezuelensis,</i> <i>L. colombiensis</i>	Très peu de données		

III. Prophylaxie :

III.1 Prophylaxie individuelle ^[2]

Plusieurs mesures de prophylaxie individuelle permettent d'éviter la piqure par le phlébotome:

- Limitation des activités à l'extérieur après la tombée de la nuit.
- Portage de vêtements protecteurs.
- Désinsectisation intra domiciliaire « house spraying ».
- Usage de moustiquaires imprégnées pour l'homme et colliers insecticides pour les chiens.

III. 2 Prophylaxie collective ^[2]

III. 2.1 Elimination des réservoirs

- Action sur le réservoir humain :

Dépistage

Traitement

Enquête épidémiologique

Education pour la santé : un programme d'éducation pour la santé doit être associé pour accroître la prise de conscience des populations exposées et promouvoir les mesures de lutte au niveau local.

- Action sur le réservoir animal :

Les chiens constituent le principal réservoir domestique et le dépistage de masse repose sur la sérologie. En cas de positivité, les chiens doivent être abattus.

La stratégie actuelle d'élimination n'est pas satisfaisante car elle ne produit qu'un effet passager. En Europe, il est parfois suggéré de traiter les chiens de façon répétée avec les antimonies pentavalents, mais l'on considère que cette méthode n'est pas totalement excellente, car, dans la mesure où les mêmes médicaments sont utilisés pour traiter la leishmaniose humaine, cela pourrait entraîner l'apparition de parasites résistants. En outre, le traitement des chiens même s'il est financièrement possible, n'a aucune efficacité partielle : la plupart des animaux font des rechutes.

III.2.2 Lutte contre les vecteurs

En raison des difficultés d'identification des lieux de ponte de phlébotomes, il est pratiquement impossible d'envisager une stratégie de lutte anti-larvaire.

Cependant, l'élimination des gîtes larvaires effectifs ou potentiels de phlébotomes contribue à l'élimination des populations des vecteurs : par la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent dans les maisons et les gîtes des animaux.

III.3 Vaccins antileishmaniens prophylactiques^[21,29]

- **Leishmanisation**

L'inoculation intradermique de promastigotes vivants virulents de *L. major* provenant d'une culture fraîche est utilisée de temps à autre depuis des années pour protéger contre les effets les plus graves d'une infestation naturelle par cette espèce. Cette pratique est toutefois susceptible de provoquer de graves lésions cutanées et ne devrait pas être utilisée dans des conditions normales. La leishmanisation au moyen de *L. major* constitue néanmoins une épreuve virulente avec des parasites vivants qui permet d'évaluer les vaccins expérimentaux contre la leishmaniose cutanée, elle doit toutefois être pratiquée dans des conditions contrôlées sur des volontaires à haut risque non infectés par le VIH. Les essais doivent être effectués dans le respect des bonnes pratiques cliniques et les inoculums produits dans des établissements homologués eu égard aux bonnes pratiques de fabrication.

- **Vaccins expérimentaux de première génération**

Les vaccins expérimentaux de première génération utilisent des parasites entiers tués ou des extraits parasitaires. De nombreuses tentatives ont été faites pour mettre au point un vaccin de ce type, au Brésil, en Colombie, en Équateur, au Venezuela et en République Islamique d'Iran pour ce qui est de la leishmaniose cutanée, et au Soudan en ce qui concerne la leishmaniose viscérale. Trois vaccins expérimentaux ont été soumis à des essais : un vaccin basé sur *L. amazonensis* obtenu à partir d'un vaccin pentavalent antérieur produit au Brésil (« vaccin Mayrink ») et ultérieurement à partir d'un unique parasite, un vaccin basé sur *L. mexicana* produit au Venezuela et administré en association avec du BCG (« vaccin Convit ») et enfin, un vaccin basé sur *L. major* produit en République Islamique d'Iran et également administré avec du BCG (« vaccin de l'Institut Razi »). Sur le plan prophylactique, les résultats ont été indécis ou négatifs mais encourageants pour des indications thérapeutiques.

- **Vaccins de deuxième génération**

Parmi les vaccins de deuxième génération, on distingue les vaccins constitués de protéines recombinantes et les vaccins génétiques. Il y a un grand nombre d'antigènes qui peuvent protéger les animaux d'expérience lorsqu'ils sont accompagnés d'adjuvants, mais jusqu'ici, il n'existe qu'un seul vaccin bien défini, le Leish-111f + MPL-SE, qui soit parvenu jusqu'au stade des essais cliniques. Il est en cours d'évaluation au Soudan pour une utilisation en immunothérapie contre la LDPKA et également dans le cadre d'essais de phase 1 à 2 au Pérou et de phase 1 en Inde.

- **Vaccins de troisième génération**

Enfin, la troisième génération, dite des « vaccins à ADN », consiste à incorporer à un plasmide d'ADN une séquence codant pour un (ou plusieurs) antigène(s) choisi(s).

Cette séquence sera ensuite transcrite par les cellules du patient, et l'antigène donnera naissance à une réponse immunitaire. Vingt-neuf essais de phase I ou II sont en cours pour ce type de vaccins, et, à présent, l'efficacité moyenne est de 59,2 %.

Conclusion

La leishmaniose se manifeste de différentes manières ce qui conditionne le traitement à suivre (posologie, voie d'administration) et l'efficacité de celui-ci. Parmi les composés les plus utilisés pour combattre toutes les formes de leishmaniose se trouvent: les antimoniés pentavalents, l'amphotéricine B, la pentamidine et la miltéfosine. La bonne efficacité de plusieurs de ces traitements a été montrée mais la haute toxicité associée en limite l'usage, raison pour laquelle la recherche des nouvelles substances continue. Un facteur important dans le choix du traitement est le coût et l'accès à ces médicaments car la leishmaniose touche la population la plus pauvre du monde et les traitements ne se trouvent pas facilement dans les zones tropicales.

Résumé

Titre : Les leishmanioses : actualité thérapeutique.

Auteur : RHAMIRICH Oumnia

Mots clés : Leishmaniose viscérale – Leishmaniose cutanée – Actualité thérapeutique

Les leishmanioses sont des parasitoses dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. Parasites principalement zoonotiques, les *Leishmania* affectent de très nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme, et sont transmises par la piqûre infectante d'un insecte vecteur, le phlébotome.

Pendant les sept dernières décennies, les dérivés de l'antimoine pentavalent ont constitué les médicaments de première intention classiques pour le traitement de la leishmaniose viscérale. Le désoxycholate d'amphotéricine B et la pentamidine ont été utilisés en deuxième intention. Au cours des 10 dernières années, les formes galéniques lipidiques de l'amphotéricine B, la miltefosine et la paromomycine ont été homologuées pour le traitement de la leishmaniose viscérale. Toutefois, ni l'efficacité, ni la posologie de plusieurs de ces médicaments n'ont été déterminées de manière probante dans toutes les régions d'endémie et elles peuvent varier d'une région à l'autre.

Le traitement de la leishmaniose cutanée peut être local, systémique ou non pharmacologique en fonction de l'extension, du nombre de lésions, ainsi que de l'espèce parasitaire. La thérapeutique de la leishmaniose cutanée est dominée, depuis le début du siècle, par les dérivés stibiés. La pentamidine a un rôle de produit alternatif dans certaines formes. Longtemps d'utilisation empirique, ces produits ont des propriétés et des effets mieux connus depuis une douzaine d'années et leur prescription est mieux codifiée. Ils n'en demeurent pas moins d'utilisation délicate compte tenu de leur voie d'administration principalement parentérale et de leur toxicité. Ils sont en outre coûteux, ce qui rend souvent problématique leur disponibilité dans des populations de niveau socio-économique faible, vivant dans des régions de faible couverture médicale. Des espoirs sont aujourd'hui placés dans l'aminosidine sulfate et les imidazolés.

Face au fléau que représentent les leishmanioses, une seule mesure apparaît opportune : la prévention par une vaccination efficace et sans complications secondaires. Malheureusement, et malgré plusieurs études à ce sujet, il n'existe toujours pas de vaccin contre la leishmaniose.

Summary

Title: The leishmaniases: news therapeutics

Autor: RHAMIRICH Oumnia

Key words: Visceral leishmaniasis- Cutaneous leishmaniasis-News therapeutics

The leishmaniases are parasitic diseases caused by flagellated protozoa belonging to a Leishmania type. The Leishmania affects many species of mammals including humans, and are transmitted by infective bites belonging to an insect called Phlébotome.

Over the past 10 years, the dosage forms of lipid amphotericin B, miltefosine and paromomycin have been approved for the treatment of visceral leishmaniasis. However, neither the efficiency nor the dosage of some of these drugs have not been conclusively determined in all endemic areas and may vary from one region to another.

The treatment of cutaneous leishmaniasis can be local, systemic or non pharmacological depending of the extension, the number of lesions and the parasite species. The therapy of cutaneous leishmaniasis is dominated since the beginning of the century by the stibiés derivatives. Pentamidine has a role in certain forms of alternative product. Long use empirically, these products have properties and effects better known for a dozen years and their prescription is more codified, they remain no less difficult to use due to their mainly parenteral route of administration and toxicity. They are also expensive, which makes their availability often problematic in populations of low socio-economic status, living in areas of low medical coverage. Hopes are now placed in the aminosidine sulfate and imidazole.

Facing the scourge of leishmaniasis, a single measure is appropriate: prevention through an effective vaccination without secondary complications. Unfortunately, despite many studies on this subject, there is still no vaccine against leishmaniasis.

ملخص

العنوان : داء الليشمانيات: العلاجات الطبية الحديثة
الكاتب : غميريش امنية
الكلمات الاساسية: الليشمانيات الحشوية – الليشمانيات الجلدية – علاج الليشمانيات.

يعتبر داء الليشمانيات مرض طفيلي تتسبب فيه طفيليات ذات اسواط من جنس الليشمانيات، حيث يصيب هذا الداء الحيواني المنشأ العديد من الثدييات بما في ذلك البشر و تنتقل عن طريق لدغة معدية لذباب الرمل . شكلت مشتقات الانتيمون خماسية التكافؤ ادوية الخط الاول على مدى العقود السبعة الماضية لداء الليشمانيات الحشوية بينما تستخدم دزوكسيكلات الامفتريسين ب و البنثاميدين في الدرجة الثانية. تمت الموافقة على أشكال الدواء من دهون الأمفوتريسين ب والملتيفيزين والباروموميسين على مدى العشر سنوات الماضية كعلاج لداء الليشمانيات الحشوية ومع ذلك، فإنه لم يتم تحديد كفاءة وجرعة هذه الأدوية بشكل قاطع في جميع المناطق الموبوءة، وربما تختلف من منطقة إلى أخرى. يختلف علاج داء الليشمانيات الجلدي (محلي أو نظامي أو غير دوائي) حسب تمدد و عدد القرصات وكذا نوع الطفيليات. تهيمن مشتقات الستيبيني على علاج داء الليشمانيات الجلدية منذ بداية القرن كما يلعب البنثاميدين دورا اساسيا في بعض الأشكال كمنتج بديل لهذه المنتجات خصائص و آثار معروفة منذ اثني عشر عاما بالاضافة الى أكثر من وصفاً طبية مقننة، إلا أنها تظل صعبة الاستخدام بسبب طريقة استعمالها وكلفتها المرتفعة، الأمر الذي يعرقل اقتناءها من طرف السكان ذوي الدخل المنخفض. توضع الآن الآمال في كبريتات الامينوزيد والاميدازول. تعتبر الوقاية من خلال تطعيم فعال و بدون مضاعفات الحل الامثل لمواجهة ويلات داء الليشمانيات، الا انه لا يوجد حتى الآن لقاح ضد داء الليشمانيات على الرغم من العديد من الدراسات حول هذا الموضوع.

Références bibliographiques :

- [1] **Afssaps**, Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2012
- [2] **Ben Ghazi A.** La leishmaniose viscérale de l'adulte. *Thèse de doctorat en médecine, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie* Fès 2010, n°094/10, 92p
- [3] **Boussaa S.** Epidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc : effet de l'urbanisation sur la répartition spatio-temporelle des Phlébotomes et caractérisation moléculaire de leurs populations. *Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé, Université Louis Pasteur Strasbourg I* 2008, 207 p, IN « http://scd-theses.u-strasbg.fr/1494/01/BOUSSAA_Samia_2008.pdf »
- [4] **Broek I, Harris N, Henkes M et al.** Leishmaniose. *Guide clinique et thérapeutique.* 2010, 144-146
- [5] **Buffet P.** Leishmaniose cutanée. *Dermatologie.* 2008, 98-395-A 15
- [6] **Buffet P.** Traitement des leishmanioses : DIU physiopathologie et thérapeutique en maladies infectieuses. *Institut Pasteur Paris.* Mai 2007
- [7] **Buffet P, Morizot G.** La leishmaniose cutanée en France : vers la fin des traitements injectables ? . *Dermatologie tropicale. Bull Soc Pathol Exot.* 2003, 96, 5, 383-388
- [8] **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
- [9] **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, IN « http://thesesups.ups-tlse.fr/1150/1/Cabanillas_Billy-Joel.pdf »
- [10] **Croft S L, Sundar S, Fairlamb A H.** Drug resistance in leishmaniasis. *Clinical microbiology reviews.* January 2006, 19: 111-126
- [11] **Dedet J P.** Leishmanioses cutanées. *Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques.* 2007, 2 : 1-39

- [12] **Dedet J P.** Leishmanies, Leishmanioses : Biologie, clinique et thérapeutique. *Maladies infectieuses*. 2009, 8-506-A-10
- [13] **Desjeux P.** Options thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale. *Médecine et maladies infectieuses*. 2005, 35:S74-S76
- [14] **El Fadili K.** Analyses transcriptomiques et proteomiques de la résistance à l'antimoine et de son mode d'action chez la forme amastigote du parasite *Leishmania Infantum*. *Thèse de doctorat en microbiologie-immunologie, Université Laval*, 2007, 200p, IN«<http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/24750/24750.pdf> »
- [15] **Faucher B, Piarroux R.** Actualités sur les leishmanioses viscérales. *La revue de médecine interne*. 2011, 32 : 544-551
- [16] **Fevre C, Favenne L, Courville P et al.** Leishmaniose cutanée au cours d'une polymyosite. *La revue de médecine interne*. 2007, 27 : S66-S68
- [17] **Gaudy C, Buxeraud J.** Aminosides. *Antibiotiques : Pharmacologie et thérapeutique*. 2005, 13-113
- [18] **Guillaume-Signoret M.** Une protéine parasitaire de leishmania, cible thérapeutique potentielle. *Institut de recherche pour le développement*. 2006, Fiche n°234
- [19] **Hachicha I, Sellami M, ffourati H, Akrouit R, Hdiji N, Baklouti S.** Leishmaniose cutanée au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *La revue de la médecine interne*. 2009, 30: 609-612
- [20] **Hugnet C, Lemesre J L, Papierok G, Bourddoiseau G.** Résultats de la vaccination contre la leishmaniose canine (*Leishmania Infantum*) en zone d'enzootie. *Bull. Acad. Vét. Tome 159. N°2. France*. 2006
- [21] **Janvier F.** Thérapeutique des leishmanioses. *Médecine tropicale* 2008, 68: 584-584
- [22] **Janvier F, Morillon M, Olliaro P.** Leishmaniose viscérale : efficacité clinique et résistances aux différentes molécules. *Médecine tropicale* 2008, 68 :89-101
- [23] **Laurent I.** Développement d'outils chimiométriques pour l'étude des traitements antileishmaniens. *Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry Université Paris-sud*, 2012, 175p, IN « http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/68/58/87/PDF/VD_imbert_laurent_30012012.pdf »

- [24] **Marquet P.** *Suivi thérapeutique pour l'adaptation de posologie des médicaments 2004*
- [25] **Marty P, P-Estran C, Hasseine L, Delaunay P, Haas H, Rosenthal E.** Actualités sur les leishmanioses en France. *Archive de Pédiatrie* 2009, 16: S96-S100
- [26] **Ministère de la santé.** Lutte contre les leishmanioses. *Guide des activités* 2010
- [27] **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
- [28] **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
- [29] **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, In« <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/28186/28186.pdf>»
- [30] **Nejma S.** La leishmaniose viscérale (épidémiologie et actualité thérapeutique). *Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie Université Mohammed V Rabat*, 2008, n°32, 117p
- [31] **Odonne G.** Approche ethnopharmacologique comparative des traitements phytothérapeutiques de la leishmaniose en Amazonie. *Thèse de doctorat en chimie des substances naturelles, Université des Antilles et de la Guyane*, 2010, n°2010AGUY0334, 159
- [32] **OMS.** Rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses. Genève 2010, 22-26
- [33] **Pinel J, Weiss F, Henkes M, Grauzarden V.** *Médicaments essentiels, Guide pratique d'utilisation* 2010
- [34] **Rapp C, Siman F, Dordain M-L.** Glucantime. *Médecine tropicale* 2000.60.4.342-343
- [35] **Rosenthal E, Delaunay P, Jeandel P-Y, Haas A, Pomare-Estran C, Marty P.** Le traitement de la leishmaniose viscérale en Europe en 2009. Place de l'amphotéricine B liposomale. *Médecine et maladies infectieuses* 2009,39: 741-744

- [36] **Rosenthal E, Marty P.** Actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne. *La revue de médecine interne* 2009, 30: S24-S28
- [37] **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, «<http://www.keneya.net/fmpos/theses/2008/med/pdf/08M37.pdf>»
- [38] **Sundar S, Chatterjee M.** Visceral leishmaniasis-current therapeutic modalities. *Indian J med res* 123. March 2006, pp 345-352
- [39] **Tamimy H.** La leishmaniose viscérale infantile (A propos de 73 cas). *Thèse de doctorat en médecine, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie Fès*, 2011, n°089/11, 143
- [40] **Tulsan L.** Actualités dans la lutte contre la leishmaniose canine. *Thèse pour le doctorat vétérinaire, faculté de médecine de Créteil*, 2009, 128p, IN «<http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1224>»
- [41] **Taoufik J,** *Précis de chimie thérapeutique*2007
- [42] **Vidal2010**



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 législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*





جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
وَأَسْأَلُ اللَّهَ الْعَظِيمَ

- 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 إلى 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"



داء اللشمانيا : العلاجات الطبية الحديثة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة : غميريش أمينة

المزادة في : 1989/01/26 القنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : اللشمانيا الحشوية – اللشمانيا الجلدية – علاج اللشمانيا.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد : ادريس لحلو امين
مشرف	أستاذ في علم الجراثيم
	السيد : بدر الدين الميموني
	أستاذ في علم الطفيليات
	السيد : رضوان موتاج
	أستاذ في علم الطفيليات
أعضاء	السيد : جمال المساوري
	أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية
عضو شرقي	السيد : عبد الرحمان المراني الادريسي
	رئيس مصلحة الأمراض الطفيلية بوزارة الصحة