Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019 Thèse N°021/19

LA LEISHMANIOSE CUTANEE A PROPOS DE CAS OBSERVES A L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL SUR UNE PERIODE DE 13 ANS ENTRE 2005 ET 2017

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31/01/2019

PAR

M. MOTAOUAKIL Abdessamade

Né le 03 Décembre 1992 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES:

Leishmaniose cutanée – phlébotome – Maroc – Hôpital militaire Moulay Ismail

JURY

M. EL KARTOUTI ABDESLAM..... PRESIDENT
Professeur d'enseignement supérieur en pharmacie clinique

M. ER-RAMI MOHAMMED..... RAPPORTEUR
Professeur d'enseignement supérieur en parasitologie

M. SBITI MOHAMMED.....
Professeur agrégé en microbiologie virologie

M. ELBENAYE JALAL.....
Professeur agrégé en dermatologie

} JUGES

LISTE DES PROFESSEURS

DOYEN HONORAIRE

Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ
Pr. MY HASSAN FARIH

ADMINISTRATION

Doyen

Pr. IBRAHIMI SIDI ADIL

Vice doyen chargé des affaires pédagogiques

Pr. SQALLI HOUSSAINI TARIQ

Vice doyen chargé de la recherche

Pr. ELAZAMI ELIDRISSI MOHAMMED

Secrétaire général

M.SBAI ABDENABI

Liste des enseignants

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

FARIH MOULAY HASSAN	Urologie
EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE	Oto-rhino-laryngologie
AMARTI RIFFI AFAF	Anatomie pathologique
KANJAA NABIL	Anesthésie réanimation
AIT TALEB KHALID	Chirurgie Générale
HIDA MOUSTAPHA	Pédiatrie
BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB	Pneumo-phtisiologie
CHAKOUR KHALID	Anatomie
IBRAHIMI SIDI ADIL	Gastro-entérologie
BANANI ABDELAZIZ	Gynécologie Obstétrique
CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED	Neurochirurgie
BOUHARROU ABDELHAK	Pédiatrie
MELHOUF MOULAY ABDELILAH	Gynécologie Obstétrique
TAHRI HICHAM	Ophtalmologie
NEJJARI CHAKIB	Epidémiologie clinique
AKOUDAD HAFID	Cardiologie
TIZNITI SIHAM	Radiologie
KHATOUF MOHAMMED	Anesthésie réanimation
EL FASSI MOHAMMED JAMAL	Urologie
BONO WAFAA	Médecine interne
CHAARA HEKMAT	Gynécologie Obstétrique
BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI	Neurologie
BOUABDALLAH YOUSSEF	Chirurgie pédiatrique
HARANDOU MUSTAPHA	Anesthésie réanimation
MAZAZ KHALID	Chirurgie Générale
OUDIDI ABDELLATIF	Oto-rhino-laryngologie
EL BIAZE MOHAMMED	Pneumo-phtisiologie
EL ABKARI MOHAMMED	Gastro-entérologie
BOUTAYEB FAWZI	Traumatologie-orthopédie
EL MRINI ABDELMAJID	Traumatologie-orthopédie
MERNISSI FATIMA ZAHRA	Dermatologie
ATMANI SAMIR	Pédiatrie

BOUGUERN HAKIMA	Gynécologie Obstétrique
BOUCHIKHI CHAHRAZED	Gynécologie Obstétrique
CHAOUKI SANA	Pédiatrie
MIKOU OUAFAE	Dermatologie
AFIFI MY ABDERRAHMANE	Chirurgie pédiatrique
MESSOUAK OUAFAE	Neurologie
HASSOUNI KHALID	Radiothérapie
AMARA BOUCHRA	Pneumo-phtisiologie

PROFESSEURS AGREGES

BOUARHROUM ABDELLATIF	Chirurgie Vasculaire Périphérique
BENAJAH DAFR-ALLAH	Gastro-entérologie
EL BAAJ MOHAMED	Médecine interne
HOMMADI ABDELAZIZ	Radiologie
RAMMOUZ ISMAIL	Psychiatrie
HARZY TAOUFIK	Rhumatologie
SQALLI HOUSSAINI NADIA	Radiologie
OUSADDEN ABDELMALEK	Chirurgie Générale
MAHMOUD MUSTAPHA	Microbiologie - Virologie
AMRANI HASSANI MONCEF	Hématologie
SQALLI HOUSSAINI TARIK	Néphrologie
AJDI FARIDA	Endocrinologie et maladies métaboliques
MESSOUAK MOHAMMED	Chirurgie cardio-vasculaire
EL RHAZI KARIMA	Médecine communautaire
LAKTAOUI ABDELKADER	Ophtalmologie
BENZAGMOUT MOHAMMED	Neurochirurgie
SMAHI MOHAMED	Chirurgie thoracique
LAHLOU IKRAM	Cardiologie
LAKHDAR IDRISSI MOUNIA	Pédiatrie
KHALLOUK ABDELHAK	Urologie
EL KARTOUTI ABDESLAM	pharmacie clinique
AQODAD NOURDIN	Gastro-entérologie
ER-RAMI MOHAMMED	Parasitologie - Mycologie
HARMOUCH TAOUFIQ	Histologie Embryologie Cyto Génétique
OULDIM KARIM	Génétique
BENATIYA ANDALOUSSI IDRISS	Ophtalmologie
KAMAOUI IMANE	Radiologie
MAAROUFI MUSTAPHA	Radiologie
SEMLALI SIHAM	Radiologie
ACHOUR SANAE	Toxicologie
BOUSLIMAN YASSIR	Toxicologie
RAFIK REDDA	Neurologie
TAHIRI LATIFA	Rhumatologie
SBAI HICHAM	Anesthésie réanimation

ARROUD MOUNIR	Chirurgie pédiatrique
BADIDI MOULAY EL MEHDI	Cardiologie
KHATTALA KHALID	Chirurgie pédiatrique
OUAHA LATIFA	Cardiologie
RAMI MOHAMED	Chirurgie pédiatrique
AALOUANE RACHID	Psychiatrie
ABOURAZZAK SANA	Pédiatrie
CHBANI LAILA	Anatomie pathologique
EL AMMARI JALAL EDDINE	Urologie
EL FATEMI HINDE	Anatomie pathologique
EL YOUSFI MOUNIA	Gastro-entérologie
TAZI MOHAMMED FADL	Urologie
ISMAILI ALAOUI NADIA	Médecine nucléaire
SERRAJ MOUNIA	Pneumo-phtisiologie
EL IBRAHIMI ABDELHALIM	Traumatologie-orthopédie
AIT LAALIM SAID	Chirurgie Générale
BENJELLOUN EL BACHIR	Chirurgie Générale
TOUGHRAI IMANE	Chirurgie Générale
RABHI SAMIRA	Médecine interne
OUFKIR AYAT ALLAH	Chirurgie réparatrice et plastique
ARRAYHANI MOHAMED	Néphrologie
ZAKI ZOUHEIR	Oto-rhino-laryngologie
BERRAHO MOHAMED	Epidémiologie clinique
EL FAKIR SAMIRA	Epidémiologie clinique
EL KOUACHE MUSTAPHA	Anatomie

PROFESSEURS HABILITES

BOUJRAF SAID	Biophysique
ER-RASFA MOURAD	Pharmacologie
LAHRICHI ANISSA	Chimie
CHIKRI MOHAMED	Biochimie
BENNANI BAHIA	Microbiologie - Virologie

PROFESSEURS ASSISTANTS

SBITI MOHAMMED	Microbiologie - Virologie
CHABIR RACHIDA	Physiologie
KASMAOUI EL HOUSSINE	Traumatologie-orthopédie
MENFAA MOHAMMED	Chirurgie Générale
BEN MANSOUR NAJIB	Oto-rhino-laryngologie
ERRARHAY SANAA	Gynécologie Obstétrique
FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA	Gynécologie Obstétrique
LABIB SMAEL	Anesthésie réanimation
MARZOUKI ZEROUALI AMINE	Traumatologie-orthopédie
MELLOUKI IHSANE	Gastro-entérologie
MEZIANE MARIAME	Dermatologie
RIDAL MOHAMMED	Oto-rhino-laryngologie
SOUILMI FATIMA ZOHRA	Pédiatrie
OULMAATI ABDALLAH	Pédiatrie
BENNIS SANAE	Biologie cellulaire
OUMOKHTAR BOUCHRA	Microbiologie - Virologie
EL AZAMI EL IDRISSI MOHAMMED	Immunologie
AGGOURI MOHAMED	Neurochirurgie
BENMILOUD SARRA	Pédiatrie
BERRADY RHIZLANE	Médecine interne
BHALLIL SALIMA	Ophtalmologie
BOUBBOU MERYEM	Radiologie
BOUKATTA BRAHIM	Anesthésie réanimation
CHATER LAMIAE	Chirurgie pédiatrique
EL MIDAOUI AOUATEF	Physiologie
HACHIMI MOULAY AHMED	Anesthésie réanimation
IBN MAJDOUB HASSANI KARIM	Chirurgie Générale
JAYI SOFIA	Gynécologie Obstétrique
KAMAL DOUNIA	Stomatologie et chirurgie maxillo-faci
KHABBAL YOUSSEF	Pharmacologie
MOUAQIT OUADII	Chirurgie Générale
OUARSSANI AZIZ	Pneumo-phtisiologie
QARRO ABDELMOUNAIM	Urologie
SOUHAIL HASSANE	Ophtalmologie
SOUIRTI ZOUHAYR	Neurologie
TACHFOUTI NABIL	Epidémiologie clinique
ABDELLAOUI MERIEM	Ophtalmologie

ABOURAZZAK FATIMA EZZAHRA	Rhumatologie
EL MADI AZIZ	Chirurgie pédiatrique
GALLOUJ SALIM	Dermatologie
LAHRACH KAMAL	Traumatologie-orthopédie
MELLAS NAWFEL	Oncologie Médicale
SHIMI MOHAMMED	Traumatologie-orthopédie
ATARRAF KARIMA	Chirurgie pédiatrique
BOUHAFA TOURIA	Radiothérapie
EL BOUHADDOUTI HICHAM	Chirurgie Générale
OUADNOUNI YASSINE	Chirurgie thoracique
HAJJIOUI ABDERRAZAK	Médecine physique et réadaptation fonctionn
MELLAS SOUFIANE	Anatomie
ARIFI SAMIA	Biologie cellulaire
EL BOUAZZAOUI ABDERRAHIM	Anesthésie réanimation
EL MAZGHI SI ABDERRAHMAN	Radiothérapie
HMAMI FOUZIA	Pédiatrie
SHIMI ABDELKARIM	Anesthésie réanimation
AARAB CHADYA	Psychiatrie
BERDAI MOHAMED ADNANE	Anesthésie réanimation
DERKAOUI ALI	Anesthésie réanimation
AMMANI ABDELGHANI	Urologie
BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR	Gynécologie Obstétrique
FETOHI MOHAMED	Oncologie Médicale
HASBI SAMIR	Chirurgie Générale
LOUASTE JAMAL	Traumatologie-orthopédie
ZIADI TARIK	Radiologie
EL BOUKHRISSI FATIMA	Biochimie
LAMSIAH TAOUFIK	Gastro-entérologie
HAMMAS NAWAL	Anatomie pathologique
ALAOUI LAMRANI MOULAY YOUSSEF	Radiologie

DEDICACES

A Allah

Le Tout Puissant
Qui m'a inspiré
Et m'a guidée dans le bon chemin
Je Lui dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour Sa clémence et Sa
miséricorde.

A mes chers parents

ELHADI Aicha et MOUTAOUAKIL Abderrahmane

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que Dieu ait ses âmes dans son Saint Paradis.

A mon très cher oncle ELHADI Salem

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemple, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant de mon chemin…

A mes chers frères et leurs femmes Abdellah et Zobida, Abdelhay et Fatima, Abderrazak et Aicha, Simohamed et Zobida

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et la fraternité nous unissent a jamais

Je vous souhaite la réussite dans votre vie avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler

A mes chères sœurs et leurs maris : Saida et Miloud , Fatima et Rachid, Halima et Simohamed, Wafae et Mustapha.

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour envers vous.

Vous n'avez pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études. Vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A mademoiselle ISAMAILI Zhor

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré de respect et de reconnaissance que j'éprouve pour toi.

En ce jour mémorable, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie.

A mes très chers amis

ELAHYANI Brahim, MENYANI Abdelmoula, OUHMICH Mohammed, LARGO Hajib.

Vous êtes pour moi plus que des amis, Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Vous êtes les meilleurs.

A mes Oncles et leurs femmes.

L'affection et l'amour que je vous porte, sont sans limite.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect

Que j'ai pour vous.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.

A mes chers cousins et cousines

Vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis.
L'amour et la gentillesse dont vous
M'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles.
Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.

A toute la famille,

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce Travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincère et les plus affectueux.
Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.

A mes amis(es) et collègues,

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.
Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail

REMERCIEMENTS

A notre maitre et juge de thèse :
Professeur EL KARTOUTI Abdeslam
Professeur d'enseignement supérieur en pharmacie clinique
A l'hôpital Militaire MY ISMAIL de Meknès

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury.
Nous vous remercions de votre enseignement et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

A notre maitre et rapporteur de thèse ;

Professeur ER-RAMI Mohammed
Professeur d'enseignement supérieur en parasitologie
A l'hôpital Militaire MY ISMAIL de Meknès

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.
Merci pour m'avoir guidé tout au long de ce travail.
Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois.
Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.

A notre maitre et juge de thèse :
Professeur SBITI Mohammed
Professeur agrégé en microbiologie-virologie
A l'hôpital Militaire MY ISMAIL de Meknès

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury.
Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines.
Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A notre maitre et juge de thèse :
Professeur ELBENAYE Jalal
Professeur agrégé en dermatologie
A l'hôpital Militaire MY ISMAIL de Meknès

Veuillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici, chère Maître, l'assurance de mes sentiments respectueux et dévoués.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.

PLAN

ABREVIATIONS 1

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES 3

INTRODUCTION.....9

PATIENTS & METHODES 11

I. Type, lieu et période de l'étude : 12

II. Critères d'inclusion : 12

III. Critères de non inclusion : 12

IV. Recueil des données : 12

V. Analyse des données :.....13

RESULTATS 14

I. Données épidémiologiques : 15

1. Age :.....15

2. Sexe :.....15

3. Répartition annuelle des cas :.....16

4. Répartition mensuelle des cas : 16

5. Origine :.....17

6. Durée d'évolution :.....12

II. La clinique : 12

1. Nombre et siège des lésions :.....12

2. Aspect clinique :.....13

III. Diagnostic biologique : 14

IV. Traitement :.....15
V. Evolution : 15
DISCUSSION 16
I. Historique :.....17
II. Classification : 21
III. Épidémiologie : 28
1. Le parasite : 30
1.1 Morphologie :.....30
1.2 Aspect biologique : 32
a. Nutrition :.....32
b. Cycle : 33
c. Multiplication : 34
1.3 Répartition géographique : 35
a. LC de l'ancien monde : 36
b. La LC du Nouveau Monde :.....47
2. Le vecteur : 48
2.1 Morphologie :.....48
2.2 Aspect biologique : 50
2.3 Activité du phlébotome : 52
2.4 Les principales espèces vectrices au Maroc : 53
3. Le réservoir : 53
IV. Physiopathologie :.....57

V. Clinique : 59
1. La leishmaniose cutanée : 59
1.1 La leishmaniose cutanée localisée (LCL) : 60
1.2 La leishmaniose cutanée diffuse (LCD) : 69
2. La leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) : 70
3. Formes particulières : 74
VI. Diagnostique biologique : 75
1. Prélèvement : 76
2. Examen direct : 76
3. Culture : 77
4. Typage iso-enzymatique : 78
5. Anticorps monoclonaux : 79
6. Biologie moléculaire : 80
7. Diagnostique immunologique : IDR à la leishmanine 81
8. La technique de MALDI-TOF : 81
VII. Traitement : 83
1. But : 83
2. Les moyens thérapeutiques : 84
2.1 Produits classiques : 84
a. Les antimoniés pentavalents (SbV): 84
b. Amphotéricine B : 89
c. Pentamidine : 91

d. Miltéfosine : 92
2.2 Produits alternatifs : 94
a. Aminosidine locale : 94
b. Imidazolés : 95
c. Allopurinol : 96
d. Interféron gamma : 97
e. Autres : 97
2.3 Traitement physique : 98
a. Cryothérapie : 98
b. Photothérapie dynamique : 101
c. Laser CO2: 103
2.4 Protocole du traitement de la LC au Maroc : 104
a. Méthodes thérapeutiques: 104
b. Indications : 106
2.5 Protocole de traitement de la LC en France : 106
VIII. Prévention : 109
1. Action sur le parasite : 109
2. Action sur le phlébotome : 110
3. Action sur le réservoir du parasite : 110
a. Action chez l'homme : 111
b. Action sur les rongeurs : 111
c. Action sur le réservoir animal du parasite (chien) : 112

4. Mesures prophylactiques individuelles : 112

5. Approche vaccinale : 113

CONCLUSION 115

RÉSUMÉS 118

BIBLIOGRAPHIE 125

ABREVIATIONS

% :pour cent

IM : Intramusculaire

LC : leishmaniose cutanée

LCA :leishmaniose cutanée anthroponotique

LCD : leishmaniose cutanée diffuse

LCL : leishmaniose cutanée localisée

LCM : leishmaniose cutanéomuqueuse

LCZ : leishmaniose cutanée zoonotique

LV : leishmaniose viscérale

L.tropica :Leishmania tropica

L.major : Leishmania major

L.infantum :Leishmania infantum

Ph. papatasi : Phlébotome papatasi

Ph. sergenti: Phlébotome sergenti

WHO : World Health Organisation

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux :

Tableau IV Répartition des cas en fonction du siège des lésions. 13

Tableau V : Répartition des cas en fonction des formes cliniques.....14

Tableau VI : Position systématique du genre Leishmania (Acebey castellon , 2007).....26

Tableau VII : les leishmanies retrouvées chez l'Homme (OMS 2010).....28

Tableau VIII : Comparaison de nos résultats relatifs au sexe et l'âge avec d'autres études. 30

Tableau IX : Tableau comparatif de la durée d'évolution avant consultation. 61

Tableau X : tableau comparatif des differents aspects 65

Tableau XI : Espèce et sous-espèces de Leishmanies reparties selon les formes cliniques qu'elles peuvent engendrer [22]. 74

Tableau XII : comparaison des résultats de l'examen direct. 77

Plusieurs essais indépendants montrant que la combinaison d'antimoine intralésionnel et de cryothérapie est plus efficace que chaque technique utilisée seule (tableau XIII). 87

Tableau XIII : Résultats des essais comparant la cryothérapie,.....88

Tableau XIV : differents types d'amphotericine B et leurs spécialités.....90

Tableau XV : Agents utilisés dans le traitement de la leishmaniose. 98

Tableau XVI : consensus proposé par la société francaise de pathologie exotique [92]: 108

Liste des figures :

Figure 1 : Répartition des cas de LC selon les tranches d'âge.....15

Figure 2 : Répartition des cas de LC selon le sexe.....15

Figure 3 : Répartition annuelle des cas de LC. 16

Figure 4 : Répartition mensuelle des cas de LC.....17

Figure 5 : Répartition des cas en fonction de leur origine. 18

Figure 6 : Répartition des cas en fonction du nombre des lésions. 12

Figure 7 : classification de lainson et shaw 1987, these LC au CHU de Nante, France, n°50/2006 23

Figure 8 : classification de Rioux et Lanotte 1993, these LC au CHU de Nante, France, n°50/2006. 25

Figure 9 : taxonomie des leishmanies (OMS 2010).....27

Figure 10 : Corps de leishmanie au stade amastigote (grossissement ×1000, laboratoire de parasitologie de l'HMMI de Meknès). 31

Figure 11 : stade promastigote « *L. tropica* ».....31

Figure 12 : cycle de vie du parasite leishmania.....34

Figure 13 : La distribution géographique de la LC à *L. major* dans l'Ancien Monde (WHO 2010). 37

Figure 14 : Répartition géographique de la LC à *L. tropica* et à *L. aethiopica* dans l'Ancien Monde (WHO 2010).....38

Figure 15 : Evolution annuelle du nombre des cas.....39

Figure 16 : Evolution annuelle des cas de LC à *L. major* au Maroc entre 2006 et 2016 (bulletin d'épidémiologie et de santé publique, Maroc, octobre 2017).....39

Figure 17 : évolution des cas de LC au niveau national et au niveau de l'HMMI. 40
Figure 18 : carte de répartition des différentes origines des patients ayant consultés à l'HMMI des Meknès. 41
Figure 19 : carte de répartition de leishmanioses au Maroc (Anon, 2001)....42
Figure 20 : La distribution géographique de la LC et de la leishmaniose cutanéo-muqueuse dans le Nouveau Monde (WHO 2010). 48
Figure 21 : Phlébotome (laboratoire de parasitologie de l'HMMI de Meknès). 49
Figure 22 : stades préimaginaux des phlébotomes (d'après PERFIL'EV) 51
Figure 23 : le phlébotome d'après PAVLOVSKIJ (A : male, B : femelle) [87]...52
Figure 24 : *Meriones shawi* (http://www.inpv.edu.dz).....55
Figure 25 : répartition géographique des rongeurs (https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2017.04.002) 56
Figure 26 : répartition mensuelle des cas de LC (courbe bleu) et l'activité saisonnier du phlébotome (cercle rose).....62
Figure 27 : Aspects cliniques de la LCL :.....64
Figure 28 : diagnostics différentiels de LCL : infection superficielle à cocci à Gram positif (A), Hyalohyphomycose (B) et Sporotrichose (C) (P. Buffet. Leishmaniose cutanée). 66
Figure 29 : Courbe de réponse à la dose pour *L. amazonensis* exposé au bleu de méthylène (MB) seul et MB + light (PDT) [74].....102
Figure 30 : Photos des lésions de leishmaniose pour le contrôle (SbV à faible dose uniquement) et expérimental (SbV à faible dose + MB / PDT) les

lésions. Les photographies ont été prises au cours des semaines 0 à 4, au cours desquelles les traitements PDT 1 à 4 ont été administrés. Au-dessous de chaque image se trouve le surface (mm2) de la plaie ouverte (base) par rapport à la surface de la lésion (ulcère) [74].....103

Figure 31 : lésions de LC avant (a) et après (b) au laser [75].....104

INTRODUCTION

La leishmaniose cutanée (LC), encore appelée « bouton d'orient », est une anthropozoonose à manifestation cutanée due à un protozoaire flagellé du genre Leishmania ; parasite intra-cellulaire du système des phagocytes mononucléés. Cette affection est transmise par un petit moucheron hématophage du genre Phlebotomus.

Elle est endémique dans plusieurs pays du mode. Dans l'ancien monde, les foyers les plus importants se trouvent en Afrique de l'Ouest et du Nord, l'Asie centrale et le Moyen-Orient. La région méditerranéenne est la plus touchée au monde.

La LC sévit de façon endémique dans notre pays et pose un problème de santé publique récurrent. Qu'elle soit zoonotique ou anthroponotique, elle est largement représentée depuis les montagnes du Rif jusqu'aux palmeraies perarides des piémonts de l'Anti-Atlas. Bien qu'elle ne soit pas mortelle, la LC entraine une profonde stigmatisation ayant une incidence sur le bien-être social et économique de personnes touchées.

Un programme de lutte a été élaboré depuis 1995, pourtant on assiste aujourd'hui à une extension de ses aires de répartition et une intensification de sa transmission, ceci pose un ensemble de défis à relever par le ministère de la santé publique. Ainsi nous avons constaté ces dernières années à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès une augmentation du nombre de cas hospitalisés et des demandes d'examens parasitologiques à la recherche du parasite.

Afin de mieux caractériser cette recrudescence de la LC, nous avons essayé d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de cette parasitose.

PATIENTS & METHODES

I. Type, lieu et période de l'étude :

Etude rétrospective, réalisée au service de parasitologie-mycologie en collaboration avec le service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 13 ans allant du 1er janvier 2005 au 30 décembre 2017.

II. Critères d'inclusion :

Nous avons retenu dans cette étude tous les patients :

- Ayant un examen direct positif : Le diagnostic a été basé sur la confirmation biologique qui s'est faite par la mise en évidence des corps de leishmanies sur prélèvement de sérosités périlésionnelles après coloration par Giemsa.
- Pour le reste des patients : le diagnostic a été retenu devant un aspect clinique évocateur, une durée d'évolution allongée et la non réponse à des traitements antibiotiques. La notion de séjour en zone d'endémie connue et la présence de cas similaires dans l'entourage du patient ont permis également de retenir le diagnostic.

III. Critères de non inclusion :

Nous n'avons pas inclus les dossiers des patients qui ne contiennent pas suffisamment de renseignement cliniques et de suivi post thérapeutique.

IV. Recueil des données :

Sur une fiche pré-remplie disponible au service de parasitologie se trouvent notés :

- Les données sociodémographiques : l'âge du patient, son sexe et son origine.
- Les données cliniques : la durée d'évolution des lésions, leurs aspects, leurs nombres et leurs localisations.

- Les résultats de l'examen parasitologique à la recherche de corps de leishmanies et le traitement prescrit. L'évolution des lésions cutanées après traitement était également notée.

V. Analyse des données :

Les données recueillies étaient saisies sur un fichier Microsoft Office Excel® 2007. L'analyse statistique a consisté en une description de notre série par la détermination de moyennes et de proportion de différents paramètres.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Age :

L'âge moyen de nos malades était de 35,63 ans avec des extrêmes de 8 à 70 ans. La tranche d'âge la plus touchée était entre 31 et 40 ans.

Notre série comprenait une fille qui était âgée de 8 ans.

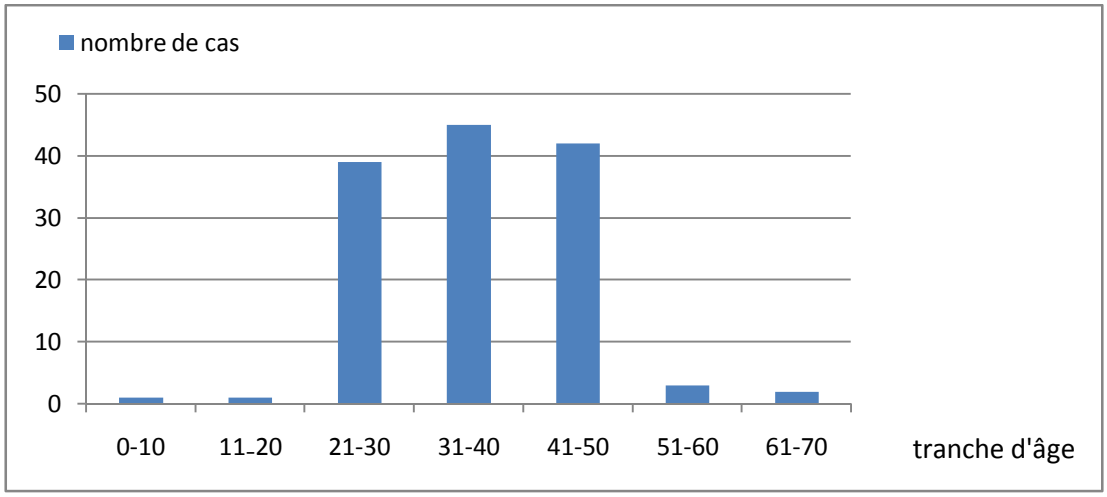


Figure 1 : Répartition des cas de LC selon les tranches d'âge.

2. Sexe :

Dans notre série, 94,89% des cas (n=130) étaient de sexe masculin et 5,10% des cas (=7) étaient de sexe féminin. Le sexe ratio (H/F) était alors de 18,6.

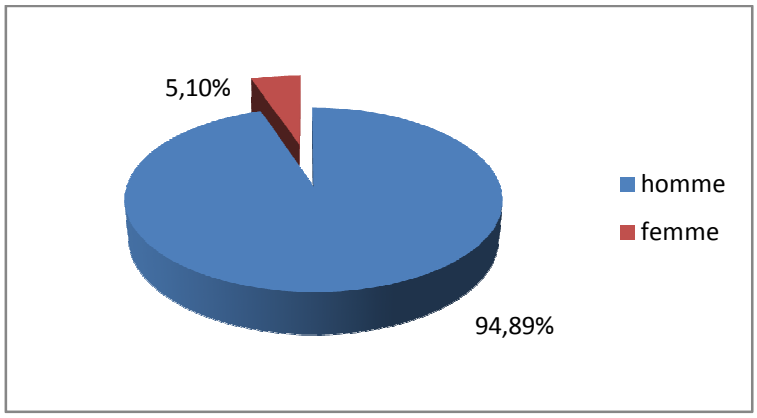


Figure 2 : Répartition des cas de LC selon le sexe.

3. Répartition annuelle des cas :

Les cas admis ont été repartis sur toutes les années de la période d'étude, la fréquence la plus élevée était de 27,7% (n=38 cas) et a été enregistrée en 2017, suivie de 20,43% (n=28) en 2016, puis de 10,94% (n=15) en 2011 et de 7,29% (n=10) en 2010.

La figure ci-après illustre la répartition annuelle des cas de LC entre l'année 2005 et 2018.

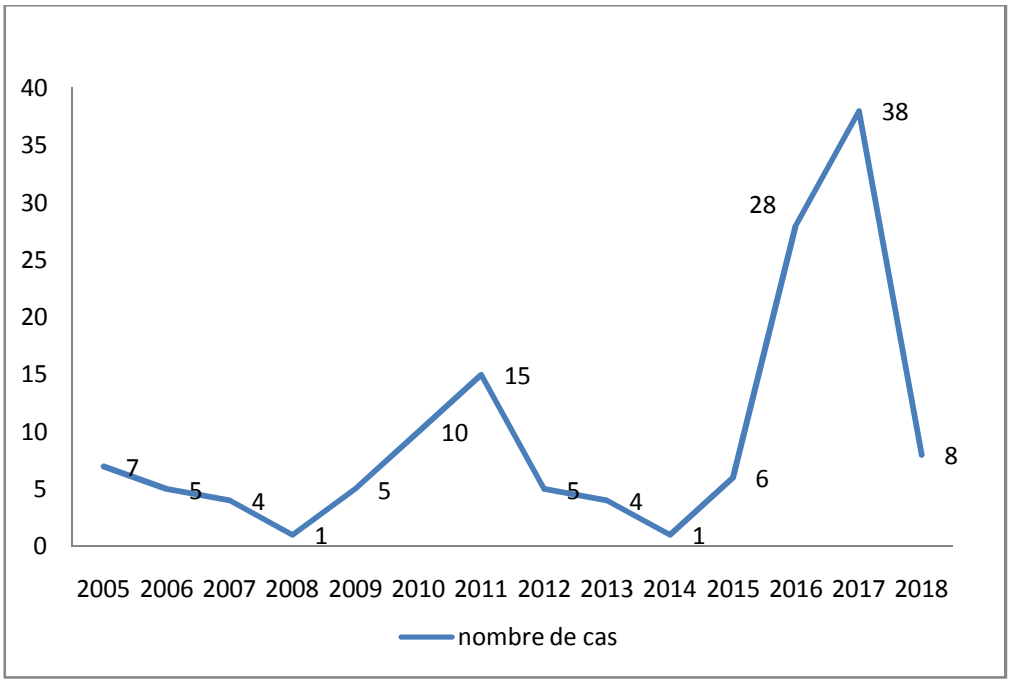


Figure 3 : Répartition annuelle des cas de LC.

4. Répartition mensuelle des cas :

Les plus grandes incidences ont été signalées aux mois d'Aout, Septembre, Octobre et Novembre. Par contre, l'incidence la plus basse a été enregistrée au mois d'Avril.

On notait alors un caractère estivo-automnal de la représentation mensuelle durant la période de 2005 à 2018 avec un pic enregistré au mois d'Aout qui était de 20,8% (n=26).

Tableau I : Tableau résumant la répartition mensuelle des cas de LC.

Mois	Nombre de cas	Pourcentage
1	12	9,6%
2	6	4,8%
3	5	4%
4	1	0,8%
5	2	1,6%
6	6	4,8%
7	4	3,2%
8	26	20,8%
9	18	14,4%
10	14	11,2%
11	19	15,2%
12	12	9,6%
Total	125	100%

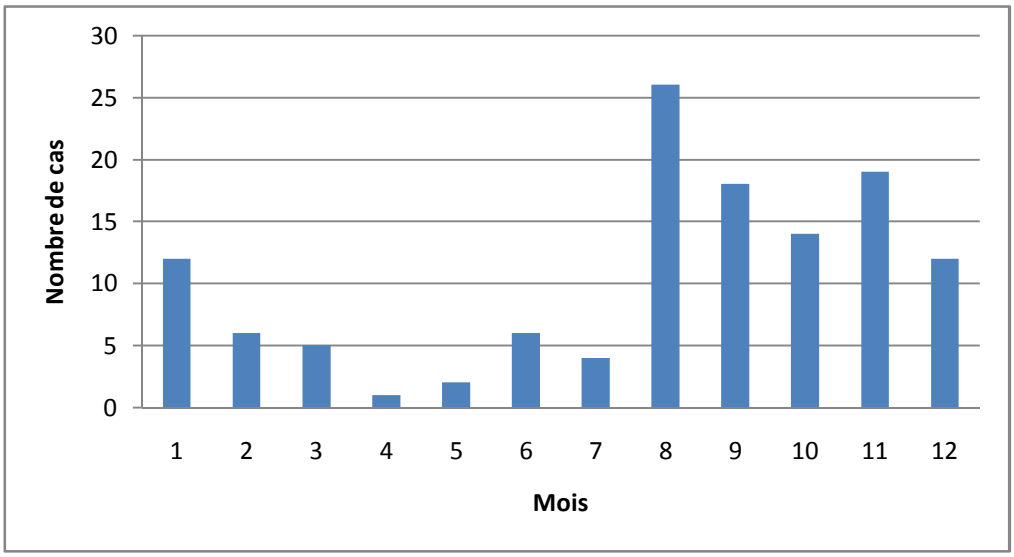


Figure 4 : Répartition mensuelle des cas de LC.

5. Origine :

L'origine géographique des patients avait montré une diversité dans les foyers connus endémiques pour la LC à *L. major*, regroupant principalement les provinces

de l'Est et du Sud-est du pays, tandis que ceux connus comme étant endémiques pour la LC à *L. tropica* ont été limités à la zone Nord et Centre du pays.

Entre 2005 et 2018, la répartition des cas de LC montre un nombre de cas élevé dans l'Est est le Sud-est d'Atlas avec 90,51% des cas (n=124). Les communes de Tendrara, Bouarfa, Beni mathar et Alnif totalisent 70,80 % (n=97), avec une répartition respectivement de 43,06% (n=59), 10,94% (n=15), 8,75% (n=12) et 8,02% (n=11). Le Nord et Centre du pays représentent seulement 9,49% des cas (n=13).

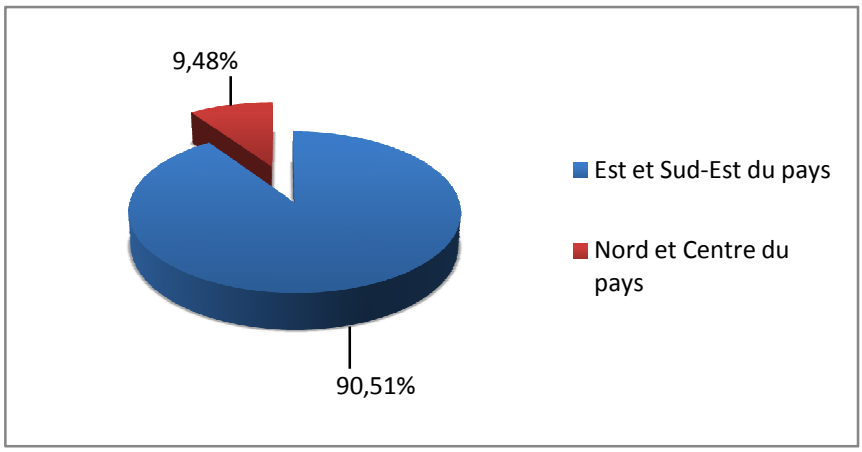


Figure 5 : Répartition des cas en fonction de leur origine.

La répartition annuelle des cas en fonction des zones d'origine est représentée dans les tableaux ci-dessous :

Tableau II : Répartition des cas issus de la région Est et Sud-Est d'Atlas.

Les villes	2005	2006	2007	2008	2009	2010	20011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Beni tajit	1													1	2
Beni mathar	5										3	1	1	2	2
Oujda	1								1				1		3
Outat elhaj		1									1	1	1		4
Errachidia		1	1			2	1								5
Rissani		1													1
Guercif			1												1
Bouarfa			1		3	3	4	3						1	15
Guelmime				1	1										2
Missour					1										1
Mhamid elghizlane						1									1
Alnif						3	4						2	2	11
Tendrara								1				26	30	2	59
Figuigue							2			1					3
Ouarzazate									1						1
Talsint									1						1
Guelmima													1		1
Chrarba													1		1
total	7	3	3	1	5	9	11	4	3	1	4	28	37	8	124

Tableau III : Répartition des cas originaires de la région Nord et centre du pays.

Les villes	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	total
Meknès		1				1	1	1			1		1		6
Nador		1	1												2
Khenifra							1								1
Elhajeb							2								2
Ouazane									1						1
Matmata											1				
Total		2	1			1	4	1	1		2		1		13

6. Durée d'évolution :

La durée moyenne d'évolution avant consultation était de 2,05 mois pour la LC à *L. major* avec des extrêmes entre 15 jours à 1 an. Quant à la LC à *L. tropica*, elle était de 4,8 mois avec des extrêmes entre 1mois à 1 an.

II. La clinique :

1. Nombre et siège des lésions :

Le nombre des lésions variait entre 1 et 40 avec un nombre moyen de 4 lésions par malade. Elles étaient uniques chez 38,4% des cas (n=48) et multiples chez 61,5% des cas (n=77). Un maximum de 40 lésions a été observé chez un cas, suivit d'un autre qui avait 31 puis un autre avec 25 lésions.

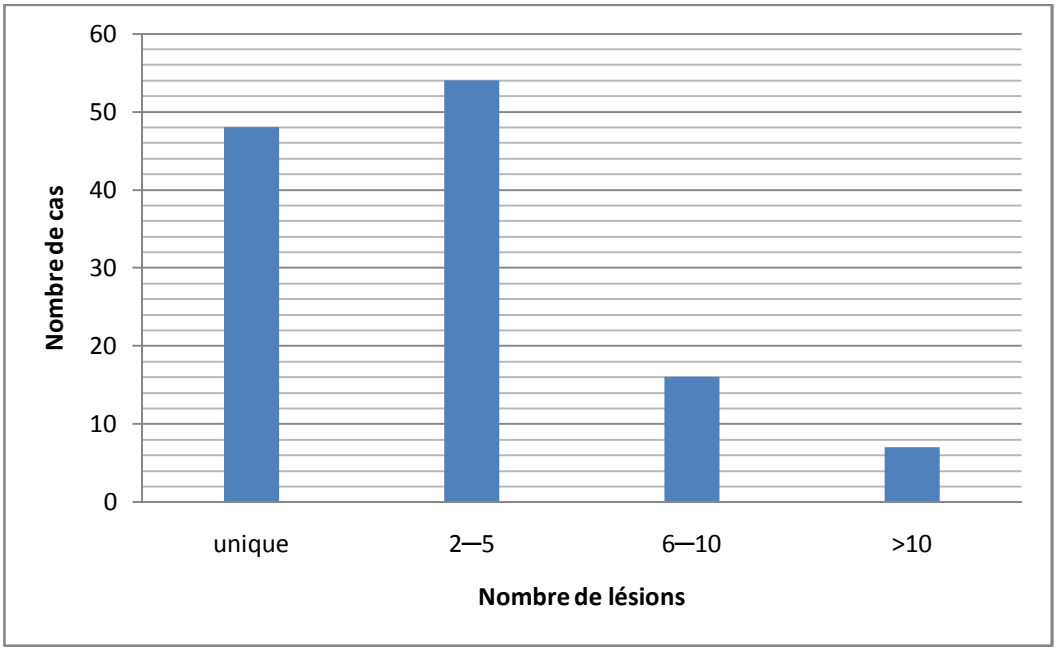


Figure 6 : Répartition des cas en fonction du nombre des lésions.

Pour notre série, l'atteinte des membres inférieurs et/ou supérieurs a concerné 66,4% des cas (n=83), celle du visage a concerné 12% des cas (n=15) et celle du visage plus membres inférieurs et/ou supérieurs a concerné 13,6% des cas (n=17).

Une atteinte mixte (visage+tronc+membre) a été observée dans 2,4% des cas (n=3).

Tableau IV Répartition des cas en fonction du siège des lésions.

Localisation des lésions	Nombre de cas	Pourcentage
Membre (inf et/ou sup)	83	66,4%
Visage	15	12%
Tronc	1	0,8%
Visage+membre (inf et/ou sup)	17	13,6%
Visage+Tronc	1	0,8%
Membre (inf et/ou sup)+Tronc	5	4%
Visage+Tronc+ Membre (inf et/ou sup)	3	2,4%
Total	**125**	**100%**

2. Aspect clinique :

L'aspect clinique des lésions était polymorphe, les formes cliniques prédominantes étaient les formes ulcéro-croûteuses chez 83,21 % des cas (n=114, suivi par les formes érythémato-croûteuses chez (n=6) et les formes sporotrichoïdes chez 4,37 % des cas (n=6). Ainsi la forme nodulaire chez 1,45% des cas (n=2), la même valeur a été enregistrée pour la forme sèche.

Le reste des patients, 5,04% des cas (n=7), ont représenté des lésions atypiques par un pourcentage de répartis entre les aspects : papulo-nodulaire, erythémato-squameux, erythémato-ulcéro-croûteux, papulo-ulcéro-croûteux, ulcéro-croûteux nécrotique et érysipéloïde.

Tableau V : Répartition des cas en fonction des formes cliniques.

Aspect clinique des lésions	Nombre de cas	Poucentage
Ulcéro-crouteûx	114	83,21%
Erythémato-crouteûx	6	4,37%
Sporotrichoïde	6	4,37%
Nodulaire	2	1,45%
Sèche	2	1,45%
Papulo-nodulaire	1	0,72%
Erythémato-squameux	1	0,72%
Erythémato-ulcéro-croûteux	1	0,72%
Papulo-ulcéro-crouteûx	1	0,72%
Ulcéro-croûteux nécrotique	1	0,72%
Erysipéloïde	1	0,72%
Tuméfaction	1	0,72%
Total	137	100%

III. Diagnostic biologique :

Dans notre série, seulement 85,40% des cas (n=117) qui ont bénéficié d'un frottis cutané avec examen direct à la recherche des corps de leishmanies sur prélèvement de sérosités péri lésionnelles. L'examen était positif chez 61,31% des cas (n=84).

La biopsie cutanée n'a été réalisée que chez un seul malade devant un aspect clinique atypique (érythemaro-crouteuse et érythemato-squameuse) avec un examen direct négatif. Elle a objectivé un granulome épithélio-géganto-cellulaire sans nécrose caséeuse avec présence de corps de leishmanies en intra-macrophagique.

Par ailleurs aucun de nos patients n'avait bénéficié d'un typage isoenzymatique ou d'une PCR (Protein Chain Reaction) pour l'identification de l'espèce de Leishmania.

IV. Traitement :

Tous les malades ont été traités par l'azote liquide, ils ont bénéficié d'une à 3 séances.

Trois malades avaient reçu des infiltrations péri lésionnelles par l'antimoniate de méglumine (Glucantime®).

13 malades ont été traités par association de l'azote liquide et l'antimoniate de méglumine (Glucantime®).

Le traitement a été associé à des mesures antiseptiques (éosine ou Bétadine) et des pommades antibiotiques (auréomycine 3 % ...) jusqu'à la cicatrisation complète.

V. Evolution :

La guérison a été obtenue après quelques semaines d'évolution, avec des cicatrices, inesthétiques et dyschromiques chez certains patients.

Un seul patient qui a nécessité, après 15 jours d'évolution, une 2ème cure thérapeutique par infiltration péri lésionnelle de Glucantime® avec application de l'azote liquide en bordures.

Aucun effet secondaire notable n'a été rapporté chez nos patients.

DISCUSSION

I. Historique :

Parmi les historiques de toutes les parasitoses, celui des leishmanioses est un de ceux qui remontent au plus loin et se trouvent des plus fertiles événements. En effet, la constatation des lésions cutanées bien évidentes 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 XIXème siècle.

Il existe des descriptions de lésions qui rappellent les plaies orientales sur les tablettes de la bibliothèque du roi assyrien Ashurbanipal datant du VIIe siècle avant Jésus-Christ [1]. La leishmaniose est également mentionnée dans le Papyrus d'Ebers, une collection de documents médicaux égyptiens anciens datant de 1500 BCE (Before Common Era) [2].

Pendant les périodes médiévales, les scientifiques arabes laissaient leur empreinte dans la description de la LC. En 930, Abū Bakr Muhammad ibn Zakariyya al-Rāzī (854-935) a décrit l'apparition de plaies cutanées dans la région de Bagdad [3], mais la première description exacte de la plaie orientale a été faite par le grand philosophe et médecin Avicenne (Abū 'Alī al-□usayn ibn'Abd Allāh ibn Al-Hasan ibn Ali ibn Sīnā, 980-1037). Il a décrit une affection cutanée connue sous le nom de plaie de Balkh dans le nord de l'Afghanistan.

Dans de nombreux rapports, cette affection dermatologique est connue sous de nombreux noms en fonction du lieu où elle a été acquise : ulcère d'Orient (à cause du fait qu'elle laisse une cicatrice permanente et qu'elle a été décrite au moyen Orient) l'ébullition d'Alep, l'ébullition de Bagdad…

En 1756, lorsqu'il pratiquait à Alep, le physicien et naturaliste écossais Alexander Russell (1715-1768) publia un récit bien détaillé des formes sèches et humides des plaies orientales.

Le chirurgien militaire William Twining (1790-1835) publia en 1827 un article sur les patients de la ville Bengale en Inde, émaciés avec fièvre intermittente, splénomégalie et anémie aigue, et en 1832, il a publié un livre dans lequel il décrit plus en détail les symptômes du kala-azar, y compris l'aspect séché et écailleux de la peau. Le mot kala-azar a été inventé à la fin du XIXe siècle et signifie littéralement «fièvre noire».

Vers la fin du XIXe siècle, les parasites du genre Leishmania ont été définitivement décrits. En 1885, le docteur David Douglas Cunningham (1843-1914) a vu ces parasites dans un bouillonnement de Delhi mais n'a pas réalisé ce qu'ils étaient.

Par la suite, le médecin de l'armée russe Piotr Fokich Borovsky (1863-1932) fut le premier à découvrir que les corps présents dans les lésions douloureuses orientales étaient des protozoaires, mais sa description est passée inaperçue.

En novembre 1900, le pathologiste écossais William Boog Leishman (1865-1926) découvrit des corps ovoïdes dans un prélèvement splénique d'un soldat portant une splénomégalie et chez un rat blanc infecté expérimentalement. Il a publié ses découvertes en 1903 et a suggéré que les corps ovoïdes étaient des formes dégénérées de trypanosomes. Quelques semaines plus tard, le docteur irlandais Charles Donovan (1863-1951) publia un article rapportant qu'il avait trouvé des corps identiques dans des échantillons spléniques prélevés de sujets indigènes indiens avec fièvre rémittente et hypertrophie de la rate.

La même année, Laver et Mesnil, considérant la fréquente adhérence des corps de Leishman aux hématies, ont fait de ces parasites des sporozoaires, piroloplasmidés, sous la dénomination de *Piroplasma donovani*.

Pendant ce temps, le médecin britannique Ronald Ross (1857-1932) publia en novembre 1903 un article sur la découverte des corps ovoïdes trouvés par Leishman et Donovan dans la rate. Il a conclu que les corps ovoïdes n'étaient pas des trypanosomes dégénérés mais un nouvel organisme protozoaire. La discussion sur la nature des corps de Leishman s'est poursuivie pendant un certain temps. C'est à la fin de 1904 que le terme *Leishmania donovani* a été adopté.

L'espèce apparentée *Leishmania infantum* causant la leishmaniose viscérale (LV) a été décrite pour la première fois par le bactériologiste français Charles Jules Henry Nicolle (1866-1936) chez des enfants souffrant d'anémie splénique en Tunisie en 1908 [4]. La même année, Charles Jules Henry Nicolle avec son collègue Charles Comte (1869-1943), ils trouvent également le parasite chez le chien, ce dernier et à partir de ce moment, a été considéré comme hôte réservoir de LV.

En 1903, le pathologiste américain James Homer Wright (1869-1928) a décrit en détaille l'organisme à partir d'un échantillon d'une plaie d'une fille arménienne et a nommé le parasite *Helcosoma tropicum*. Ce nom sera par la suite changé en *Leishmania tropica* par le médecin Max Lühe (1870-1916). Les recherches menées sur cette espèce ont objectivé l'existence de deux sous-espèces responsables de deux lésions différentes, la première est une lésion nodulaire sèche prédominante dans les environnements urbains et la deuxième est une lésion ulcéreuse humide répondue dans les régions rurales, et qui sont nommées respectivement par *L. tropica* et *L. major* par Bray et al.

dans un article publié en 1973. Une nouvelle espèce de Leishmania causant une forme différente de LC en Ethiopie a été signalée dans le même article et qu'ils ont appelée *L. aethiopica*.

Les parasites leishmaniens du Nouveau Monde ont été décrits par des médecins qui pensaient initialement que ces protozoaires sont identiques à *L. tropica*. En 1911, le clinicien et scientifique Brésilien Gaspar de Oliveira Vianna (1885-1914) conclut que le parasite était distinct de *L. tropica* en se basant sur des différences morphologiques apparentes. Il a nommé la nouvelle espèce par un lapsus calami *Leishmania brazilienses*, corrigé en *Leishmania braziliensis* par Alfredo Augusto da Matta (1870-1954) en 1916.

D'autres espèces de Leishmania du Nouveau Monde causant la leishmaniose cutanée localisée (LCL) et la leishmaniose cutanéo-muqueuse (LCM) ont été caractérisées beaucoup plus tard: *L. mexicana* en 1953, *L. guyanensis* en 1954, *L. amazonensis* et *L. panamensis* en 1972, *L. venezuelensis* en 1980, *L. lainsoni* en 1987, *L. naffi* et *L. shawi* en 1989, *L. lindenbergi* en 2002 et *L. waltoni* en 2015 [5,6]. Une autre espèce précédemment associée à la leishmaniose chez l'homme et l'animal en Colombie et au Panama, *L. colombiensis* [7], a récemment été reclassée en *Endotrypanum colombiensis* [8].

Depuis ces premières découvertes, les connaissances sur les leishmanioses n'ont cessé de s'accroître. Pourtant, ces pathologies demeurent toujours un grave problème de santé publique.

II. Classification :

Depuis la création du genre Leishmania par Ross en 1903, le nombre d'espèces décrites n'a cessé d'augmenter. Leur organisation systématique a donné lieu à l'élaboration de classifications, régulièrement mises à jour et amendées.

Deux points de vue ont été pris en considération pour classer les leishmanioses ; leurs manifestations cliniques et /ou leurs caractéristiques bioécologiques.

On a reconnu plus d'une dizaine d'espèces de Leishmania, d'abord d'après leurs caractères extrinsèques : formes cliniques, cycles épidémiologiques, natures des hôtes, comportement intravectoriel, caractéristiques en culture, répartition géographique. Et après par les caractères intrinsèques, immunologiques, biochimiques (enzymes) ou génomiques (ADN).

Entre 1916 et 1987, les classifications proposées ont été des classifications monothématiques linnéennes, basées sur l'utilisation de quelques caractères éco biologiques hiérarchisés, et sélectionnés à priori pour leur aptitude à individualiser et /ou à relier des unités taxonomiques.

Les caractères pris en compte sont essentiellement : la forme clinique, les caractères culturaux, le cycle intra-vectoriel et la pathogénicité expérimentale. En matière de systématique linnéenne ces systèmes ont abouti à la classification de Lainson & Shaw de 1987. Cette classification divise le genre Leishmania en deux sous-genres en fonction de leur localisation dans l'intestin du vecteur : le sous-genre Leishmania, qui est présent dans l'Ancien et le Nouveau Monde, et le sous-genre Vianna, limité dans le Nouveau

Monde, et au sein de ces sous genres ont été individualisés des complexes d'espèces, de valeur taxonomique différente suivant le type de classification.

Classification de Lainson et Shaw (1987)

GENRE *LEISHMANIA* ROSS, 1903

- **Sous-genre *Leishmania* Saf'janova 1982**

Caractéristique : parasites limités à l'intestin moyen et antérieur du phlébotome.
Espèce type : *Leishmania* (*Leishmania*) *donovani* (Laveran et Mesnil, 1903) Ross, 1903.
Distribution : Ancien et nouveau monde.

Complexe *Leishmania (L.) donovani*
L. (L.) donovani (Laveran et Mesnil , 1903) Ross, 1903
L. (L.) infantum Nicolle, 1908
L. (L.) chagasi Cunha et Chagas, 1937
L. (L.) archibaldi Castellani et Chalmers, 1919
Leishmania (L.) sp. Kenya : chez l'homme et occasionnellement le chien
Leishmania (L.) sp. Est pyrénéen : chez l'homme
Leishmania (L.) sp. Italie : chez le renard et le chien
Leishmania (L.) sp. Iraq : chez les canidés et l'homme
Leishmania (L.) sp. Chine (Gansu) ; Mongolie intérieure : chez l'homme

Espèces hors complexe *Leishmania (L.) donovani*
L. (L.) tropica (Wright, 1903) Lühe, 1906
L. (L.) aethiopica Bray, Ashford et Bray, 1973
L. (L.) gerbilli Wang, Qu et Guan, 1964
L. (L.) major Yakimoff et Schokhor, 1914 emend. Bray, Ashford et Bray, 1973
Leishmania (L.) sp. Namibie : chez l'homme et *Phlebotomus rossi*
Leishmania (L.) sp. Namibie : chez *Procavia capensis*
Leishmania (L.) sp. Ethiopie : chez *Arvicanthis* sp.

Complexe *Leishmania (L.) mexicana*
L. (L.) mexicana Biagi, 1953 emend. Garnham, 1962
L. (L.) enriettii Muniz et Medina, 1948
L. (L.) amazonensis Lainson et Shaw, 1986
L. (L.) aristidesi Lainson et Shaw, 1979 emend. Lainson et Shaw, 1986
L. (L.) venezuelensis Bonfante-Garrido, 1980
Leishmania (L.) sp. République Dominicaine : chez l'homme
Leishmania (L.) sp. Belize, Amérique centrale : chez l'homme

Espèces possibles du Complexe *Leishmania (L.) mexicana*
L. (L.) pifanoi Medina et Romero, 1959 emend. Medina et Romero 1962
L. (L.) garnhami Scorza et coll. 1979
Leishmania (L.) sp. Trinidad : chez *Lutzomyia flaviscutellata*, les rongeurs et les marsupiaux
Leishmania (L.) sp. Vale do Ribeiro, Sao Paulo, Brésil : chez l'homme
Leishmania (L.) sp. Caratinga, Minas Gerais, Brésil : chez *Proechimys dimidiatus*

Leishmania (L.) sp. Caratinga, Minas Gerais, Brésil : chez l'homme

Complexe *Leishmania (L.) hertigi*
L. (L.) hertigi Herrer, 1971
L. (L.) daenei Lainson et Shaw, 1977

- **Sous-genre *Vianna* Lainson et Shaw 1987**

Caractéristiques : développement péripylorique. Formes paramastigotes et promastigotes dans l'intestin postérieur avec une migration vers l'intestin moyen puis antérieur.
Espèce type : *Leishmania (Vianna) braziliensis* Vianna, 1911 emend. Matta, 1916
Distribution : tropicale et sub-tropicale au nouveau monde

Complexe *Leishmania (V.) braziliensis*
L. (V.) braziliensis Vianna, 1911 emend. Matta, 1916
L. (V.) guyanensis Floch, 1954
L. (V.) panamensis Lainson et Shaw, 1972
L. (V.) peruviana Velez, 1913

Espèces innominées du complexe *L. (V.) braziliensis*
Leishmania (V.) sp. Belize, Amérique Centrale : chez l'homme
Leishmania (V.) sp. Para, Brésil : chez Choloepus didactylus
Leishmania (V.) sp. Para, Brésil : chez *Didelphis marsupialis*

Parasites innominés du sous-genre *Vianna*
Leishmania (V.) sp. Para, Brésil : chez *Lutzomyia tuberculata*
Leishmania (V.) sp. Para, Brésil : chez *Lutzomyia ubiquitalis*
Leishmania (V.) sp. Para, Brésil : chez *Psychodopygus* sp.
Leishmania (V.) sp. Para, Brésil : chez *Dasypus novemcintus*
Leishmania (V.) sp. Para, Brésil : chez l'homme

Espèces incertae sedis
Leishmania herreri Zeledon, ponce et Murillo, 1979 isolée de *Lu. Ylephiletor*, *Lu. Shannoni*, *Lu. Trapidoi*, *Choloepus hoffmanni*, *Bradypus griseus*
Leishmania sp. (Barbosa et coll., 1976) : chez l'homme, Mato Grosso, Brésil.

Figure 7 : classification de lainson et shaw 1987, these LC au CHU de Nante, France, n°50/2006

Chaque espèce de Leishmania ne correspond pas toujours à une forme clinique, par contre, il y a une grande cohérence entre les cycles et les caractères taxonomiques des leishmanies. L'analyse biochimique et moléculaire a montrée que les critères pathologiques et géographiques ont été souvent inadéquates et alors d'autres critères tels que les motifs du polymorphisme des marqueurs (ADNk), des protéines ou antigènes vont être utilisés pour classer le genre Leishmania.

En ce terme, Rioux et Lanotte (1990) ont utilisé l'analyse iso-enzymatique pour définir les complexes d'espèces au sein des sous-genres. Les iso-enzymes sont considérés comme différentes formes alléliques d'un gène, et la variation enzymatique à un locus donné peut être interprétée comme une mutation qui s'est produite durant l'évolution. Par la suite les classifications phylogénétiques ont révélé les relations parentales entre les différentes espèces de Leishmania, tel que confirmé par l'utilisation de différents marqueurs moléculaires.

Ces méthodes ont confirmé la division en deux sous-genres établis par Lainson et Shaw, et la concordance valide les critères d'identification extrinsèque et intrinsèque.

La classification retenue ci-dessous est la classification polygénétique du genre Leishmania, basée sur les caractères enzymatiques, proposée par Rioux et Lanotte en 1993.

Classification de Rioux et Lanotte (1993)

GENRE LEISHMANIA ROSS, 1903

Sous-genre Leishmania Ross, 1903

Complexe phylogénétique *L. donovani*
L. donovani Laveran & Mesnil, 1903. Locus classicus Inde
L. archibaldi Castellani & Chalmers, 1919. Locus classicus Soudan

Complexe phylogénétique *L. infantum*
L. infantum Nicolle, 1908. Locus classicus Tunisie (syn *L. chagasi* Cunha & Chagas, 1937)

Complexe phylogénétique *L. tropica*
L. tropica Wright, 1903. Locus classicus Azerbaïdjan

Complexe phylogénétique *L. killicki*
L. killicki Rioux, Lanotte & Pratlong, 1986. Locus classicus Tunisie

Complexe phylogénétique *L. aethiopica*
L. aethiopica Bray, Ashford & Bray, 1973. Locus classicus Ethiopie

Complexe phylogénétique *L. major*
L. major Yakimoff & Schokhor, 1914. Locus classicus Turkmenistan

Complexe phylogénétique *L. turanica*
L. turanica Strelkova, Peters & Evans, 1990. Locus classicus Turkmenistan

Complexe phylogénétique *L. gerbilli*
L. gerbilli Wang, Qu & Guan, 1964. Locus classicus Chine

Complexe phylogénétique *L. arabica*
L. arabica Peters, Elbihari & Evans, 1986. Locus classicus Arabie Saoudite

Complexe phylogénétique *L. mexicana*
L. mexicana Biagi, 1953. Locus classicus Mexique (syn *L. pifanoi* Medina & Romero, 1959)

Complexe phylogénétique *L. amazonensis*
L. amazonensis Lainson & Shaw, 1972. Locus classicus Brésil (syn *L. garnhami*, Scorza & coll, 1979)
L. aristidesi Lainson & Shaw, 1979. Locus classicus Panama

Complexe phylogénétique *L. enriettii*
L. enriettii Muniz & Medina, 1948. Locus classicus Brésil

Complexe phylogénétique *L.hertigi*
L. hertigi Herrer, 1971. Locus classicus Panama
L. deanei Lainson & Shaw, 1977. Locus classicus Brésil

Sous-genre Vianna Lainson & Shaw, 1987

Complexe phylogénétique *L. braziliensis*
L. braziliensis Vianna, 1911. Locus classicus Brésil
L. peruviana Velez, 1913. Locus classicus Pérou

Complexe phylogénétique *L. guyanensis*
L. guyanensis Floch, 1954. Locus classicus Guyane française
L. panamensis Lainson & Shaw, 1972. Locus classicus Panama
L. shawi Lainson, Braga, de Souza, Povoa, Ishikawa & Silveira, 1989. Locus classicus Brésil

Complexe phylogénétique *L. naiffi*
L. naiffi Lainson & Shaw, 1989. Locus classicus. Brésil

Complexe phylogénétique *L. lainsoni*
L. lainsoni Silveira, Shaw, Braga & Ishikawa, 1987. Locus classicus Brésil

Figure 8 : classification de Rioux et Lanotte 1993, these LC au CHU de Nante, France, n°50/2006.

Actuellement, différentes méthodes faisant appel à la biologie moléculaire sont disponibles : étude de l'ADN kinétoplastique, étude de l'ADN nucléaire, étude de l'ARN ribosomal et l'usage de sondes d'ADN spécifiques permettant une identification rapide sans nécessiter d'isolement en culture. La méthode la plus utilisée est L'analyse par éléctrophorèse des iso-enzymes.

Ces méthodes ont entraîné une augmentation massive du nombre d'espèces décrites. Aujourd'hui, 30 espèces sont connues et environ 20 sont pathogènes pour l'Homme. Ces espèces présentent généralement différentes caractéristiques épidémiologiques et cliniques liées à différents profils génétiques et phénotypiques.

En générale, les leishmanies appartiennent au règne des protista, phylum des protozoa, subphylum des sarcomastigophora, classe des zoomastigophorea, ordre des kinétoplastida, sous genre des trypanosomatina, famille des trypanozomatidés, genre Leishmania.

Tableau VI : Position systématique du genre Leishmania (Acebey castellon , 2007).

Genre *Leishmania*	
Règne	*Protista*
Sous-règne	*Protozoa*
Embranchement	*Sarcomastigophora*
Classe	*Zoomastigophorea*
Ordre	*Kinetoplastida*
Sous-ordre	*Trypanosomatina*
Famille	*Trypanosomatidae*
Genre	*Leishmania*

Le genre Leishmania est divisé en deux sous genres : Leishmania présent à la fois dans l'Ancien et le Nouveau Monde, et Viannia, sous genre du Nouveau Monde. La classification retenue actuellement regroupant ces protozoaires en complexes d'espèces est celle publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

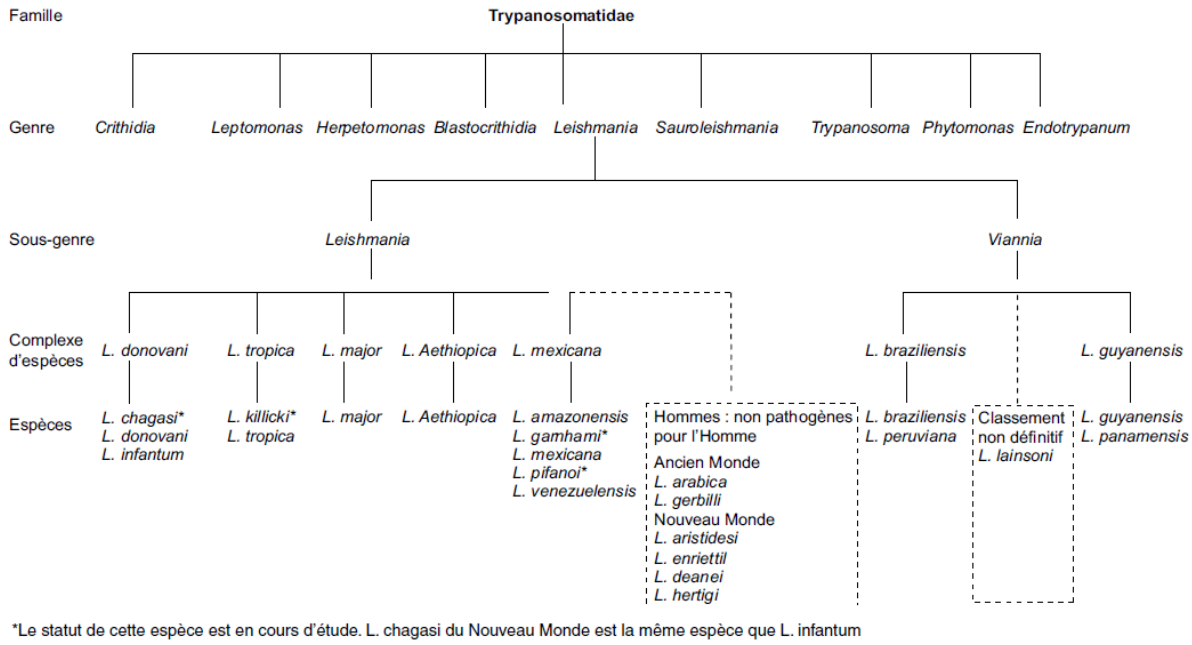


Figure 9 : taxonomie des leishmanies (OMS 2010).

Tableau VII : les leishmanies retrouvées chez l'Homme (OMS 2010).

Sous-genre	*L. (Leishmania)*	*L. (Leishmania)*	*L. (Viannia)*	*L. (Viannia)*
Ancien Monde	*L. donovani* *L. infantum*	*L. major* *L. tropica* *L. killicki*[a] *L. aethiopica* *L. infantum*		
Nouveau Monde	*L. infantum*	*L. infantum* *L. mexicana* *L. pifanoi*[a] *L. venezuelensis* *L. garnhami*[a] *L. amazonensis*	*L. braziliensis* *L. guyanensis* *L. panamensis* *L. shawi* *L. naïffi* *L. lainsoni* *L. lindenbergi* *L. peruviana* *L. columbiensis*[b]	*L. braziliensis* *L. panamensis*
Tropisme principal	Viscérotrope	Dermotrope	Dermotrope	Mucotrope

[a] Le statut de cette espèce est à l'étude
[b] La position taxonomique est à l'étude

III. Épidémiologie :

La LC est une maladie qui touche toutes les tranches d'âge et les deux sexes, homme et femme. Toutefois, certaines études ont rapporté une prédominance féminine, ceci serait en rapport avec une préoccupation plus importante des patients féminines a leurs aspect esthétique.

L'analyse des résultats de notre série a montré la survenue de la LC chez des patients avec une prédominance autour de la tranche d'âge de 31 à 40 ans. Contrairement aux résultats rapportés par une étude réalisée à Slaoui et al [84] (étude rétrospective qui a permis de colliger 268 cas de LC au service de dermatologie du CHU Ibn Rochd entre 1995 et 2010), qui a noté la survenue de la LC chez des nourrissons. Dans l'étude de Zait et Hamrioui [83] (bilan de 386 cas de LC diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger entre 1998

et 2007 en Algérie) la tranche d'âge de 0 à 10 ans était la plus touchée avec 37% des cas (n=143), la même tranche a été signalée dans l'étude de Aara et al [82] (étude éco-épidémiologique de LC en Inde, portée sur 1379 patients entre 2001 et 2011) et l'étude de Abid et al [81] (étude d'une nouvelle endémie en Pakistan, portée sur 870 patients entre le mois de Mars et d'Aout de l'année 2013). Cette prédominance chez le jeune patient témoigne de l'exposition de sujet non immunisé pour la première fois de leur vie à la piqûre infectante du phlébotome et reflète également une éventuelle immunisation préalable des sujets âgés.

Une prédominance féminine a été rapportée dans l'étude de de Zait et Hamrioui [83] (sex-ratio : 0,95), de Masmoudi et al [80] (Polymorphisme clinique de la LC du centre et sud tunisien a propos de 102 cas) (sex-ratio : 0,95) et la série de Slaoui et al [84] (sex-ratio : 0,67). La prédominance féminine prépondérante dans les foyers à *L. tropica* notée dans la série de Slaoui et al [84], expliquée, selon l'auteur, par le caractère endophile de *Ph. sergenti* et par l'atteinte prédominante du visage, engageant le pronostic esthétique et justifiant une consultation fréquente des femmes.

La prédominance masculine a été très remarquable dans notre série, bien que dans l'étude de Abid et al [81], de Aara et al [82] et de M. Boui et N. Hjira [79] (expérience du service de dermatologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat à travers une série hospitalière de 157 cas entre 2003 et 2012). Le sex-ratio de 18,6 observé dans notre étude s'explique également par la catégorie socio-professionnelle à laquelle appartenaient nos patients. Ils étaient en majorité des militaires de profession. En plus, ils seraient, par la nature de leur métier plus exposés aux phlébotomes lors des exercices de garde à l'extérieur surtout la nuit. La

différence de sexe a été dans l'étude d'Abid et al [81] (sex-ratio : 1,34) par les normes sociales en Pakistan, où les hommes peuvent se déplacer librement alors que les femmes sont confinées à leurs maisons, et par conséquent moins exposées aux phlébotomes.

Tableau VIII : Comparaison de nos résultats relatifs au sexe et l'âge avec d'autres études.

Référence	La tranche d'âge la plus touchée	Sex-ratio
M. Boui et N. Hjira (Rabat) (n=157) [79]	-	2,34
Zait et Hamrioui (Algérie) (n=386) [83]	0-10	0,95
Masmoudi et al (Tunisie) (n=102) [80]	-	0,96
Abid et al (Pakistan) (n=870) [81]	1-10	1,34
Aara et al (Inde) (n=1379) [82]	1-10	1,22
Gurel et al (Turkey) [76]	5-9	0,96
Al Samarai et Abolaidi (Iraq) [77]	1-15	1,32
Talari et al (Iran) [78]	0-10	0,96
Notre étude (n=137)	31-40	18,6

1. Le parasite :

1.1 Morphologie :

Les leishmanies sont des eucaryocytes unicellulaires possèdent un ADN mitochodrial, le kinétoplaste, repartit en deux formes; les maxi-cercles et les mini-cercles. Ce kinétoplaste est spécifique aux kinetoplastidés, considéré comme un critère d'indentification de ces parasites sur les frottis colorés au May-Grunwald-Giemsa.

Deux stades successifs et distincts représentent le cycle évolutif des leishmanies : le stade amastigote intracellulaire chez l'hôte vertébré et le stade promastigote dans le tube digestif du phlébotome.

Le stade amastigote est ovalaire ou arrondi, qui mesure environ de 2 à 6 µm de diamètre. Cet organite presente en microscopie optique, après coloration, un noyau arrondi, un kinétoplaste en bâtonnet plus sombre et une ébauche de flagelle qui ne dépasse pas le corps cellulaire. C'est le stade du parasite chez les mammifères, où il est localisé à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononuclées.

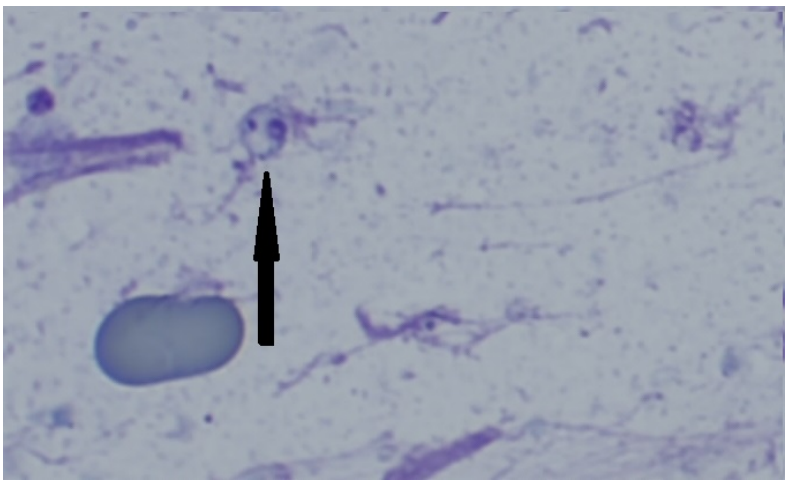


Figure 10 : Corps de leishmanie au stade amastigote (grossissement ×1000, laboratoire de parasitologie de l'HMMI de Meknès).

Le stade promastigote est allongé, de 10 à 25 µm de longueur, et flagellé à son extrémité antérieure. Le kinétoplaste situé en position antérieure par rapport au noyau qui est approximativement central.

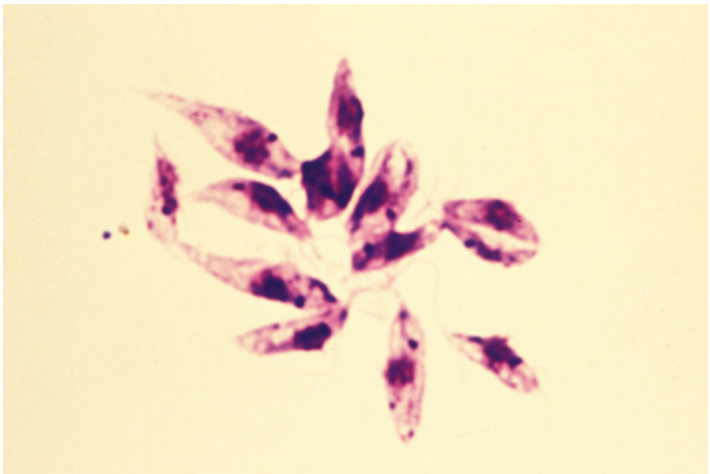


Figure 11 : stade promastigote « *L. tropica* » (http://www.infectionlandscapes.org).

Les leishmanies se multiplient aux deux stades par division binaire simple. Des échanges génétiques rares semblent participer de façon significative à la structuration des populations parasitaires [9].

La composition cellulaire des leishmanies inclue des organites plus classiques tels que le noyau, le flagelle et sa poche flagellaire ou encore l'appareil de Golgi. La membrane plasmique est composée principalement de glycolipides de haut poids moléculaire et de protéines membranaires. La séquence complète du génome des espèces majeures de Leishmania est disponible [19,20].

1.2 Aspect biologique :

a. Nutrition :

Les besoins énergétiques des amastigotes sont satisfaits par glycolyse. En cas de carence glucidique, les leishmanies exacerbent leur métabolisme protéique et deviennent protéolytiques, elles effectuent un processus de néoglucogenèse à partir des acides aminés, par transamination. Les inhibiteurs du catabolisme glucidique ont une activité leishmanicide.

Les leishmanies sont incapables de synthétiser les purines, celles-ci sont nécessaires à la vie des parasites, qui les trouvent sous forme d'adénine, d'hypoxanthine, transformées en nucléoside par action enzymatique.

L'équipement enzymatique glycolytique des leishmanies est très important. Il est variable d'une espèce à une autre et d'une souche à une autre. D'où la notion de zymodèmes qui est très importante en taxonomie et en épidémiologie [10].

b. Cycle :

Le parasite du genre Leishmania a un cycle de vie dimorphique qui nécessite deux hôtes, l'insecte phlébotome hôte intermédiaire et un mammifère hôte définitif. Il se présente chez leurs hôtes successifs sous deux stades morphologiques principaux : les promastigotes et les amastigotes.

Lorsque la femelle de phlébotome infectée prend un repas sanguin chez un hôte mammifère, elle régurgite au site de piqûre les parasites sous forme promastigote, qui sont extracellulaires et mobiles vivant dans le tube digestif de l'insecte.

Chez l'hôte mammifère, Leishmania infecte ensuite un phagocyte (principalement les monocytes / macrophages) du système phagocytaire mononuclé et se transforme en forme amastigote. Les amastigotes, nichent à l'intérieur des macrophages de mammifères, au sein de vacuoles dites parasitophores. Ils se multiplient par division binaire dans le phagolysosome du phagocyte qui est finalement lysé. Les parasites ainsi libérés sont phagocytés par des cellules avoisinantes où le processus se poursuit.

Le cycle est achevé lorsqu'un autre vecteur prend un repas sanguin du site d'infection et prélève des phagocytes contenant le parasite sous forme amastigote. Dans le tube digestif de l'arthropode, les parasites se différencient à nouveau en promastigotes après 12 à 18 heures. Ces promastigotes se multiplient et migrent vers les glandes salivaires et la trompe en attendant un nouveau repas sanguin.

A noter que dans le cas des leishmanioses cutanées, le phlébotome se contamine plutôt via les réservoirs, puisqu'en théorie, il faudrait qu'il pique dans la lésion cutanée de l'homme (où sont les amastigotes) pour s'infecter [21].

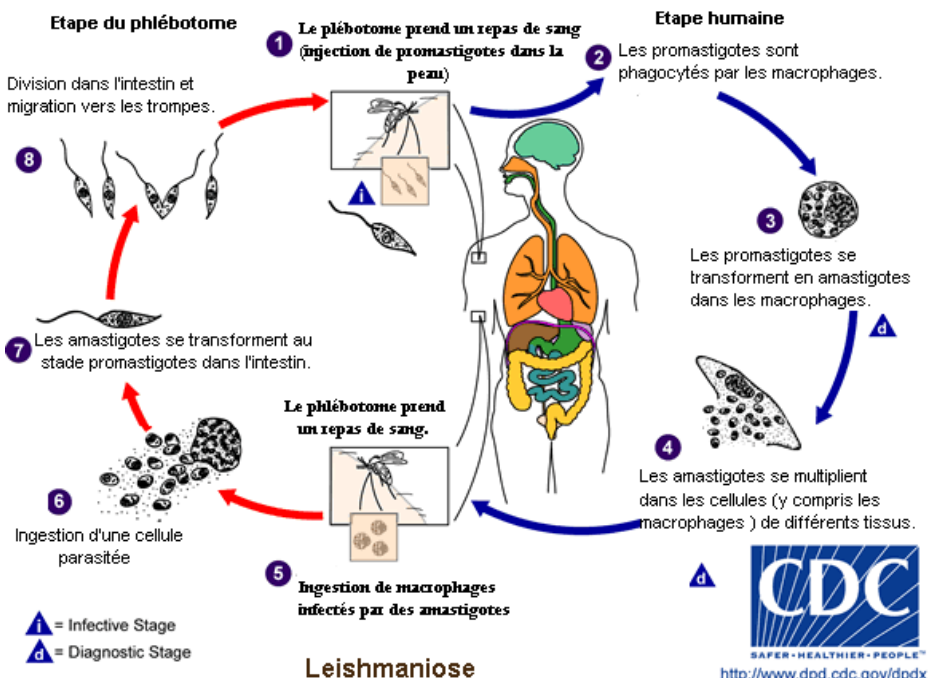


Figure 12 : cycle de vie du parasite leishmania.

c. Multiplication :

Les amastigotes, sans flagelle extériorisé, sont intra-macrophagiques et localisés dans une vacuole parasitophore où ils échappent à la digestion cellulaire et à la présentation antigénique ce qui leur permet de survivre et de se multiplier par division binaire. Après multiplication intracellulaire et éclatement de la cellule hôte, les leishmanies sont phagocytées et évoluent dans d'autres macrophages.

Le stade promastigote, libre et mobile grâce à son flagelle, est retrouvé dans l'intestin du phlébotome et dans les milieux de culture. En culture entre 24 à 28°C, sur milieu NNN (Novy, McNeal, Nicolle) ou d'autres, les amastigotes se transforment en promastigotes comme dans l'intestin du vecteur. Pendant la phase de culture exponentielle les promastigotes dits procycliques se multiplient par scissiparité longitudinale. Quand la culture atteint son plateau la majorité a évolué en promastigotes métacycliques qui

sont seuls infectieux pour les macrophages mais qui ne se multiplient plus à moins qu'ils ne soient phagocytés et n'évoluent en amastigotes.

1.3 Répartition géographique :

Les leishmanioses sont signalées sur les quatre continents (Asie, Amérique, Europe et Afrique) au niveau des régions tropicales et subtropicales de 87 Pays dont 72 pays en voie développement.

L'Asie du Sud-Est, où la LC est endémique, seule région ayant une initiative pour éliminer cette affection autant que problème de santé publique. En Afrique, la leishmaniose est endémique en Algérie et très endémique dans les pays d'Afrique de Sud. La situation épidémique de la LC est très complexe dans le Nouveau Monde avec une concentration des cas au Brésil. La région de l'Europe est aussi connue endémique, où des cas importés de LC en provenance d'Afrique et des Amériques ont été observés.

Selon les estimations, il y aurait chaque année entre 700 000 et 1 million de nouveaux cas et entre 20 000 et 30 000 décès [11].

Les zones d'endémie débordant fortement sur les zones tempérées d'Afrique du Nord, du sud de l'Europe (en particulier le sud de la France) et d'Asie. Dans l'hémisphère Sud, la zone d'extension atteint le 32 ° degré de latitude (Argentine), alors dans l'hémisphère nord, elle remonte jusqu'aux 44° N (Chine) et 45° degrés de latitude (sud de l'Europe) [85].

On distingue deux grandes situations géographiques : l'Ancien Monde (sud de l'Europe, Afrique, Proche-Orient et Asie) et le Nouveau Monde (Amériques du Nord, du Sud et Centrale).

Jusqu'à 95% des cas de LC surviennent en Asie centrale, dans les Amériques, dans le bassin méditerranéen et au Moyen-Orient, et plus des

deux tiers des cas de LC enregistrés en 2005 se repartissent entre : l'Afghanistan, l'Algérie, le Brésil, la Colombie, la République arabe Syrienne et la République islamique d'Iran.

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

Il existe une spécificité étroite entre espèce de Leishmania et espèce de phlébotome d'une part, et espèce de mammifère réservoir d'autre part. La présence simultanée des différents hôtes et parasites est déterminante dans la localisation géographique de la maladie, l'éthologie (l'étude du comportement des diverses espèces animales) et la chorologie (l'étude explicative de la répartition géographique des espèces vivantes et de ses causes) de ces hôtes conditionnant les aspects écologiques du foyer naturel d'infection.

a. LC de l'ancien monde :

La majeure partie des cas de leishmaniose de l'Ancien Monde sont dus aux deux espèces *L. major* et *L. tropica*. Les pays les plus endémiques sont l'Afghanistan, l'Iran, l'Arabie Saoudite et la Syrie.

La LCZ à *L. major* s'étend sur de vastes territoires: Afrique occidentale sub-saharienne, Afrique du Nord, Afrique de l'Est, Proche et Moyen- Orient et Asie centrale.

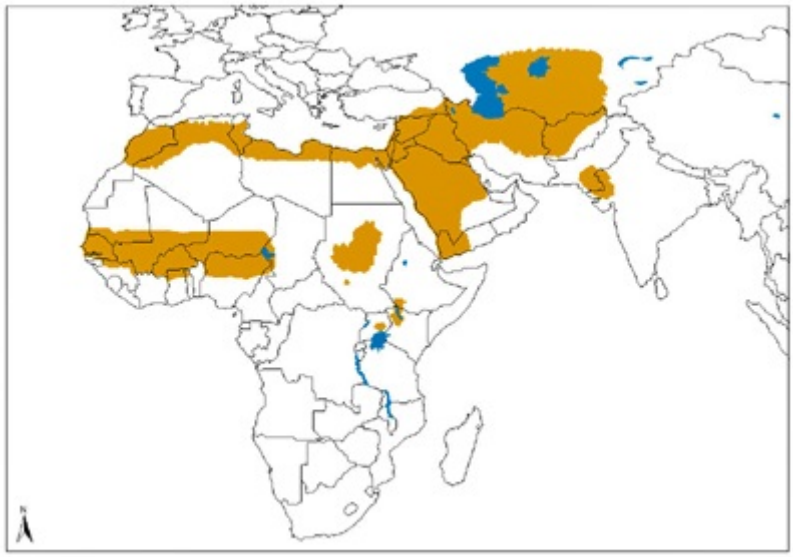


Figure 13 : La distribution géographique de la LC à *L. major* dans l'Ancien Monde (WHO 2010).

La LCA à *L. tropica* est présente dans les grandes villes du Proche et Moyen-Orient. Elle s'étend également au Maroc et à la Tunisie, où un réservoir canin a été suspecté dans certains foyers.

Les autres espèces de l'Ancien Monde ont une aire de répartition limitée:

- Kenya et Ethiopie : *L. aethiopica.*
- Arabie Saoudite : *L. arabica*.
- Tunisie : L. killicki.
- Asie centrale : L. gerbilli et L. turanica.

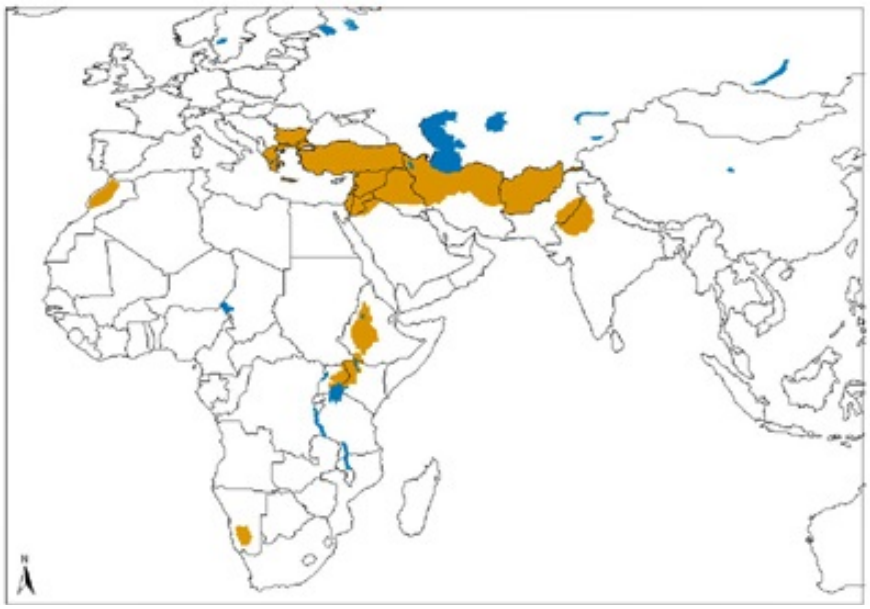


Figure 14 : Répartition géographique de la LC à *L. tropica* et à *L. aethiopica* dans l'Ancien Monde (WHO 2010).

Les leishmanioses continuent à poser un important problème de santé publique au Maroc. Plusieurs zones où cette maladie sévissait à l'état endémique sont encore réceptives du fait de la coexistence du vecteur et de l'hôte définitif réservoir du parasite. Par conséquent, l'incidence de cette parasitose reste relativement élevée.

Selon les données du ministère de la santé, le taux d'incidence annuelle a été estimé à 1 pour 10000 habitants. Le nombre total des cas notifiés de la LC au Maroc est passé de 900 en 1999 à 5037 en 2016 (LCZ et LCA).

La situation de la LC à *L. tropica* (fig. 16) a connu une évolution à la hausse de 2006 à 2016; en passant de 1167 cas identifiés en 2006 à 2381 cas en 2016. Elle est devenue stationnaire à partir de cette date.

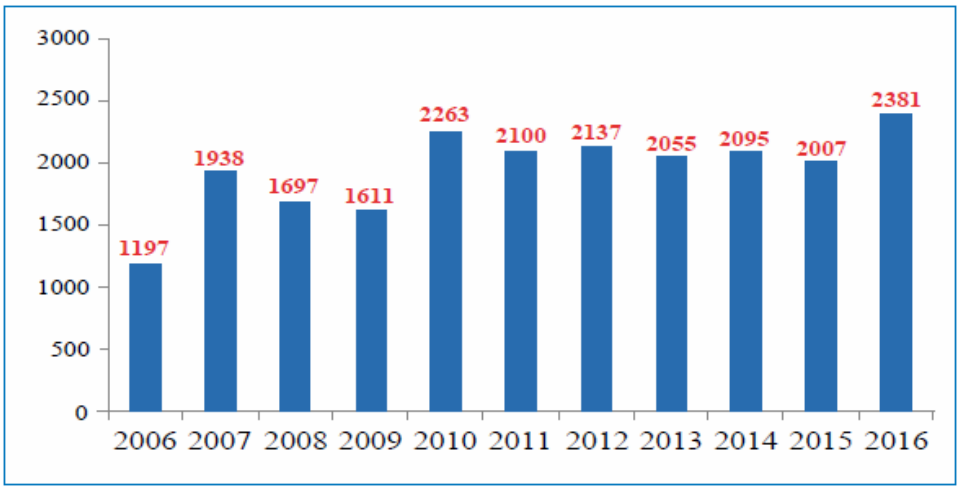


Figure 15 : Evolution annuelle du nombre des cas de LC à *L. tropica* au Maroc entre 2006 et 2016 (bulletin d'épidémiologie et de santé publique, Maroc, octobre 2017).

Quant à la LC à *L. major* (fig. 17), elle a montrée une augmentation depuis 2007 (1352 cas) pour atteindre un pic de 6444 en 2010. Par la suite le nombre de cas a connu une diminution importante jusqu'à 2014. La recrudescence de la LC à *L. major* a été notifié dés l'année suivante.

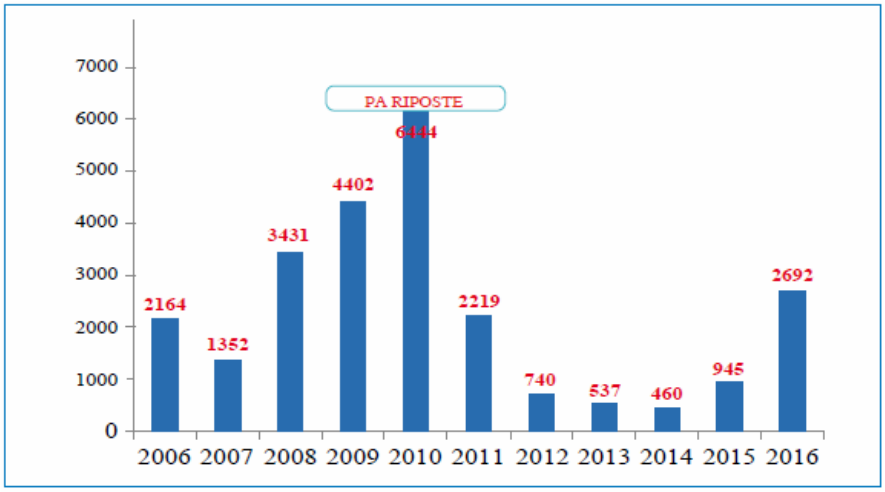


Figure 16 : Evolution annuelle des cas de LC à *L. major* au Maroc entre 2006 et 2016 (bulletin d'épidémiologie et de santé publique, Maroc, octobre 2017).

L'évolution des cas de LC colligés à l'HMMI est en parfaite concordance avec celle rapportée pour le ministere de la santé durat la période 2005-2016.

Selon le graphe ci-après (fig. 18), présentant l'évolution conjointe de cas de LC au niveau national et à l'HMMI, le nombre de cas notifiés est presque stationnaire entre 2005 et 2007. Par la suite il augmente pour atteindre un pic en 2010-2011. Une diminution du nombre de cas est bien marquée durant la période 2011-2014. La recrudescence de la LC a été notifiée à partir de 2015.

La forte relation entre les cas enregistrés au niveau de l'HMMI de Meknès et les cas enregistrés au niveau national nous mène à penser que le nombre de consultants à l'HMMI pour une LC est directement influencé par l'état endémique de la LC à l'échelle national.

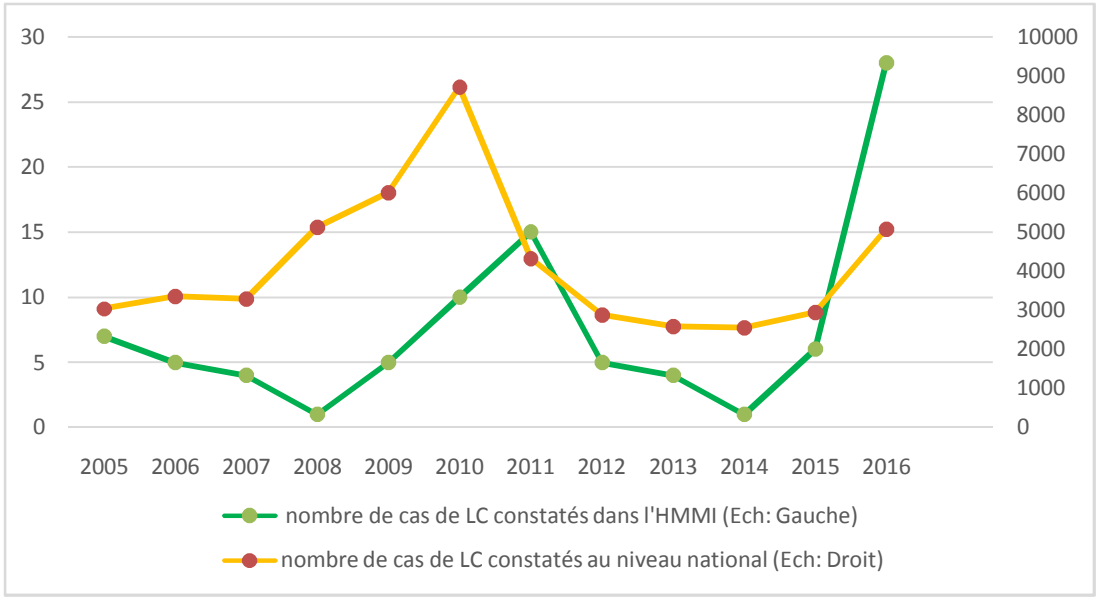


Figure 17 : évolution des cas de LC au niveau national et au niveau de l'HMMI.

En effet, la localisation stratégique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (fig. 19) et la localisation de régions d'où étaient originaire les patients ayant consulté pour une LC nous permet de remarquer que l'HMMI traite les différents échantillons sur le plan national.

L'HMMI est considéré alors comme un centre référentiel informant sur l'état endémique de la LC à l'Est et au Sud-Est du Maroc.

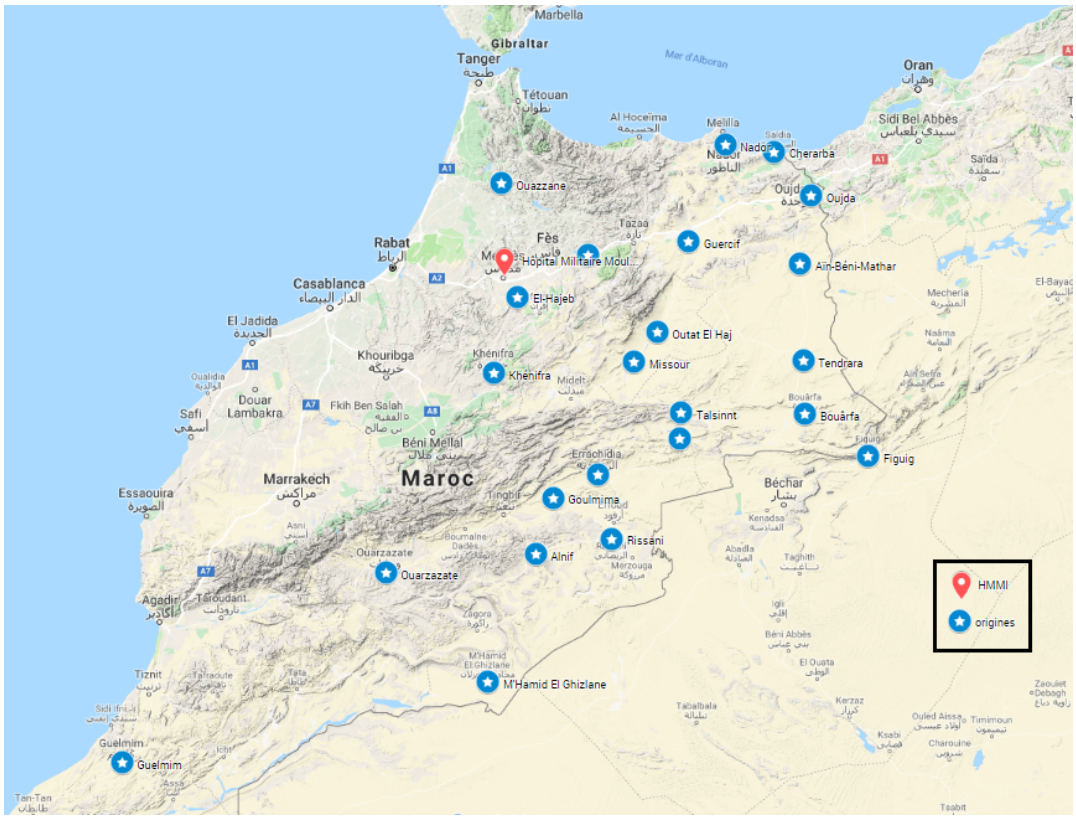


Figure 18 : carte de répartition des différentes origines des patients ayant consultés à l'HMMI des Meknès.

Qu'elles soient zoonotiques ou anthroponotiques, cutanées ou viscérales, ces affections sont largement représentées, depuis les montagnes du Rif jusqu'aux palmeraies pérarides des piémonts de l'Anti-Atlas. Les leishmanioses cutanées au Maroc ont été subdivisées en trois entités éco-épidémiologiques différentes : la LC zoonotique (LCZ) à *L. major* dite forme humide ou rurale, et la LC anthroponotique (LCA) à *L. tropica* dite forme sèche ou urbaine, et la LC sporadique (LCS) à *L. infantum.*

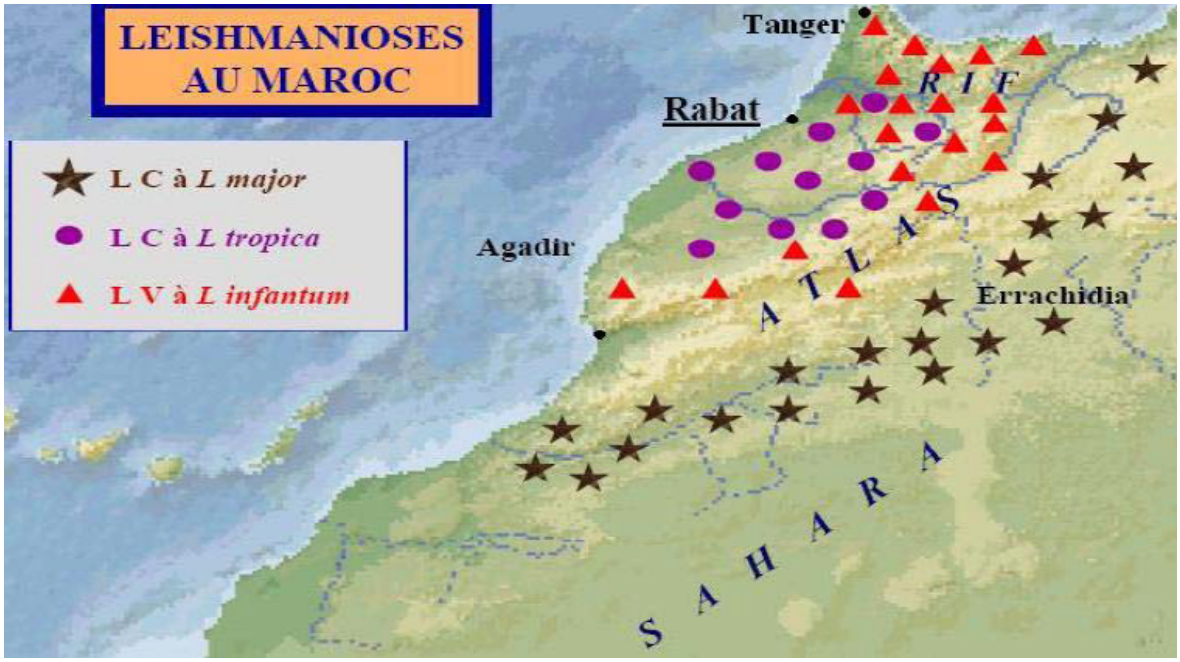


Figure 19 : carte de répartition de leishmanioses au Maroc (Anon, 2001).

- LCZ à *L. major* :

Elle a été signalée au Maroc depuis 1914 par quelques cas sporadiques. A partir de 1977 elle prend un caractère nettement épidémique.

La LCZ à *L. major* est localisée dans un macro-foyer en mode endémo-épidémique, s'étendant de la côte atlantique au Sud de l'Anti-Atlas jusqu'à la région d'Oujda passant par les zones sahariennes au Sud du haut et de l'Anti-Atlas et à l'Est du moyen Atlas en particulier au niveau des provinces d'Er-Rachidia, Figuig, Jerada, Ouarzazate, Tata et Zagora (vallée de draa). Il s'agit de palmeraies bien délimitées formées de douars ou de ksours de petite ou moyenne importance longeant des oasis ou des zones périurbaines formées d'habitats insalubres.

Dans ce biotope caractérisé par des conditions de transmission de la maladie, le cycle épidémiologique de cette forme, s'appuie sur la présence dans ces sites de répartition, d'un rongeur, *Meriones shawi grandis*. Cette gerbille, joue le rôle de réservoir du parasite. Elle vit en contact étroit avec l'homme dans les palmeraies.

Les mêmes constatations ont été rapportées par l'étude de Fès qui a mentionné la région d'Er-Rachidia comme lieu de séjour des malades dans les 3/4 des cas (75% des cas).

Pour notre série, 90,51% des cas (n=124) étaient originaires du Sud et du Sud-Est de l'atlas, zones où sévit sur un mode endémo-épidémique la seule espèce *L. major*.

L'interrogatoire a retrouvé une notion de déplacements chez un patient originaire de Missour, à traves les villes d'Al-hoceima, Saïdia, Berkane, Ahfir et Oujda, en plus l'unique lésion au niveau du membre inférieur est apparue avant le deplacement vers Al-hoceima.

Pour les patients militaires de profession, les lésions cutanées ont apparues au cours d'un déplacement dans le cadre des activités militaires vers des régions connues endémiques ou non.

Pour les patients civils, aucune notion de déplacement n'a été mentionnée et la piqûre est attrapée dans leur lieu d'habitat.

Entre 2010 et 2016, la répartition des cas LC à *L. major* dans la région de l'orientale montre un nombre de cas élevé à la province de Figuig (46%) et Jerada (22%), cependant la courbe d'évolution montre que l'incidence la plus élevé en 2015 et 2016 s'enregistrent à Jerada. En somme, 282 cas de (LCM) notifiés à la province de Jerada entre 2010 et 2016. Une étude éco-épidémiologique des leishmanioses cutanées à *L. major* montre que les communes rurales de Bni Mathar et Ouled Sidi Abdelhakem et la commune urbaine d'Ain Bni Mathar totalisent 76% des cas de LC à *L. major* de la province de Jerada. Pour notre série, en 2005, on a observé cinq cas de la région d'Ain Bni Mathar, puis aucun cas pendant les années suivantes, jusqu'à

2015 où le nombre de cas commence à augmenter avec un total de 7 cas pendant 4 ans (2015-2018) [86].

En 2016, on a observé 26 cas dans la région de Tendrara, puis 30 cas en 2017, ce qui fait penser à une poussée épidémique dans cette zone.

Récemment, durant les mois d'octobre, novembre et décembre 2017, il a été enregistré respectivement 31, 404 et 1148 cas de LC à la provaince de Zagora [23]. Cette province est considérée comme un foyer endémo-épidémique en LCZ.

- **LCA à *L. tropica* :**

Le premier cas de LC due à *L. tropica* a été identifié en France a Nice en 1987 chez un enfant marocain ayant séjourné à Tanant dans la province d'Azilal [12].

Les cas de LC à *L. tropica* ne cessent d'apparaitre. Un grand foyer a été identifié comme lieu où sévit la LC à *L. tropica* au Maroc, s'étendant sur une superficie allant d'Azilal au centre jusqu'à Essaouira à l'Ouest et Agadir-Guelmim au Sud.

L'identification des souches isolées chez l'homme, le chien et le vecteur (*P. sergenti*) a permis d'observer un important polymorphisme enzymatique de ces leishmanies. Sept zymodèmes de *L. tropica* ont été mis en evidence à savoir : *L. tropica* MON102, MON107, MON109, MON112, MON113, MON 122 et MON 123 [13]. Seuls les zymodèmes MON 102 (majoritaire), MON 107, MON 109, MON 112 et MON 113 ont été isolés chez l'homme [14]. Au Maroc, *L. tropica* connait un polymorphisme par rapport aux autres espèces *L. major* et *L. infantum*.

Les changements des propriétés biotiques (personnes non immunisées) et climatiques ont favorisé l'extension de la LC sèche aux provinces limitrophes indemnes. Des nouveaux foyers de *L. tropica* sont alors apparus.

C'est ainsi, en 1995, le « foyer » de Taza, a connu une flambée de LC due à *L. tropica* MON 102 [15]. En 2000, c'était le cas de la province de Chichaoua ou une LC à *L. tropica* a touchée plus de 300 personnes [16].

Pour la première fois au cercle de Labrouj, au sein de la province de Settat, on a enregistré en 2007 l'apparition de lésions cutanées causées par des leishmanies. Le nombre de personnes infectées dans cette zone a atteint environ 200 cas durant la période avril à juillet.

La LC à *L. tropica* MON 102 est une anthroponose sévissant souvent sous forme de poussées épidémiques, mais ça n'exclut pas la présence, à bas bruit, de cas sporadiques de LC sèche dans beaucoup de provinces du Maroc. Ce maintien permanent du parasite, dans ces provinces, pourrait engendrer une épidémie humaine quand les conditions éco-épidémiologiques le permettraient [14].

Les vecteurs de la LC à *L. tropica* diffèrent selon le zymodème circulant. *P. sergenti* s'est montré capable de transmettre les zymodèmes MON 102, MON 107, MON 122 et MON 123 [17]. Alors que les zymodèmes MON 109, MON 102 et MON 113 n'ont pas été isolés chez ce vecteur, ce qui suggère l'existence probable d'un ou d'autres vecteurs [14].

En gros, La LC à *L. tropica* sévit dans les zones semi-arides du pays allant de la région d'Agadir à l'Ouest aux plateaux péri-Rifains de Taza à l'Est en passant par le versant Ouest de la chaine de l'atlas touchant le centre du pays dans les régions du centre du pays (Al Haouz, Azilal, Chichaoua, Beni

Mellal, Settat, Meknès, Fès) et au nord du pays (Taounate, Sidi kacem, Sefrou, Chefchaouen).

La série de Slaoui et al [84] (étude rétrospective qui a permis de colliger 268 cas de LC au service de dermatologie du CHU Ibn Rochd entre 1995 et 2010) comprenait plus de cas (54% des cas) originaires des foyers du Nord, centre et centre Sud, zones où sévit sur un mode hypo-endémique la LC à *L. tropica*.

Dans notre série, les cas étaient issus des régions de Khénifra, Ouazane, El-Hajeb, Meknès et Matmata (province de taza), l'infection serait probablement due à *L. tropica* seule espèce connue dans ces régions et dont l'aire de répartition continue à s'étendre.

Cette réactivation serait due probablement à l'exode rural avec introduction de la population non immune dans les zones endémiques, à l'urbanisation anarchique et/ou au changement climatique.

- LCS à *L. infantum* :

Cette espèce est responsable de cas sporadiques de LC caractérisées par des lésions uniques, ulcéro-crouteuses ou lipoïdes, dont l'évolution se fait sur plusieurs mois. La majorité de ces cas ont été enregistrés au niveau de la province de Sidi Kacem.

Actuellement plusieurs foyers de transmission active ont été identifiés soit dans les agglomérations périurbaines ou dans des localités rurales où les facteurs de risque persistent.

Dans notre série, les cas issus du nord du pays, deux patients étaient originaires de l'extrême nord du pays (Nador) où seule l'espèce *L. infantum* est connue.

b. La LC du Nouveau Monde :

Dans le Nouveau Monde coexistent :

- des espèces à aire de distribution très vaste comme *L. braziliensis* qui s'étend au nord de l'Argentine et au sud du Mexique.
- des espèces à répartition régionale plus étendue telles *L. guyanensis* (nord du Bassin amazonien), *L. panamensis* (Colombie et Amérique centrale).
- des espèces dermotropes à aire de distribution limitée comme *L. peruviana* (Pérou) ou *L. mexicana* (sud du Mexique et Amérique centrale).

A l'exception de *L. peruviana*, espèce urbaine des hautes vallées arides du Pérou, toutes les espèces américaines sont des zoonoses sauvages de la forêt dense ombrophile [25].

Selon l'OMS (Rapport d'une réunion du Comité OMS d'experts sur Contrôle des leishmanioses, Genève, 22-26 mars 2010) la Colombie, Nicaragua et Le Pakistan ont récemment signalé une forte augmentation de l'incidence de la LC.

Figure 20 : La distribution géographique de la LC et de la leishmaniose cutanéo-muqueuse dans le Nouveau Monde (WHO 2010).

2. Le vecteur :

2.1 Morphologie :

Les phlébotomes appelés encore « moucheron de sable », sont des diptères hématophages appartenant à la famille des culicidés. Elles présentent un corps grêle et allongé de petite taille, de 1 à 3 mm de long. Le corps d'une couleur jaune terne au noir, ainsi que les ailes ont un aspect velu. La tête forme un angle de 45° avec le corps donnant à l'insecte une allure bossue.

La tête est formée en grande partie par une capsule chitineuse (épicrane), limitée de chaque côté par un grand œil composé. Sur la région frontale s'insèrent deux antennes formées chacune de 16 segments : deux segments basaux, et 14 segments beaucoup plus longs et minces, constituant le flagellum. L'ensemble des pièces buccales forme une trompe courte. Seules les femelles portent des mandibules dentelées.

Figure 21 : Phlébotome (laboratoire de parasitologie de l'HMMI de Meknès).

Le thorax porte une paire d'ailes et des balanciers qui assurent l'équilibration de l'insecte pendant le vol. Les ailes sont lancéolées et comprennent sept nervures longitudinales et des nervures transverses. Sur chacun des trois segments thoraciques fusionnés est insérée une paire de pattes articulées, longues, fines et couvertes de soies.

L'abdomen est composé de dix segments. Les trois derniers sont modifiés pour constituer le génitalia. Chez le mâle, l'armature génitale très développée se compose de trois paires de prolongements: une paire de coxites sur lesquels s'articulent les styles ; une paire de pièces médianes, les paramères naissant à la base des coxites ; une paire de prolongements ventraux appelés lobes latéraux et enfin, soudés à la partie interne de ces derniers, deux lames membraneuses, les lamelles sous-médianes entre lesquelles s'ouvre l'anus. Entre les paramères, se situent les fourreaux ou gaines du pénis protégeant deux filaments génitaux. Chez la femelle, l'appareil génital interne se compose de trois organes pairs: deux ovaires, deux glandes annexes et deux spermathèques. Ces derniers sont formés chacune d'une capsule chitineuse, de morphologie variable, suivie d'un

conduit plus ou moins long, qui vient déboucher dans l'atrium génital. L'armature génitale du mâle, les spermathèques et l'armature buccale de la femelle varient dans leur morphologie et sont utilisés dans l'identification et la classification des espèces.

2.2 Aspect biologique :

Les phlébotomes sont des insectes nocturnes qui se nourrissent sur les mammifères, les oiseaux et les reptiles, selon les différentes espèces. Le cycle de vie quand les conditions sont favorables est de 41 à 58 jours et comprend l'œuf, les quatre stades larvaires, la nymphe et le stade adulte.

Les femelles pondent leurs œufs dans un substrat de plantes en décomposition et dans toutes sortes de déchets modérément humides. Le dessèchement du substrat et les rayons directs du soleil sont mortels pour les œufs.

L'œuf du phlébotome a une forme ovale, avec une surface dorsale convexe et une surface ventrale légèrement concave. Sa longueur peut être de 0,35 à 0,40 mm, sa largeur de 0,09 à 0,3 mm. Les œufs franchement pondus, de couleur blanchâtre ou jaune clair, sont peu apparents sur un fond de papier filtre.

Une température et un degré d'humidité appropriés sont des éléments indispensables à la survie et au développement des œufs. Ceux-ci se conservent mieux dans un milieu avec excès d'humidité que dans des conditions d'humidité faible.

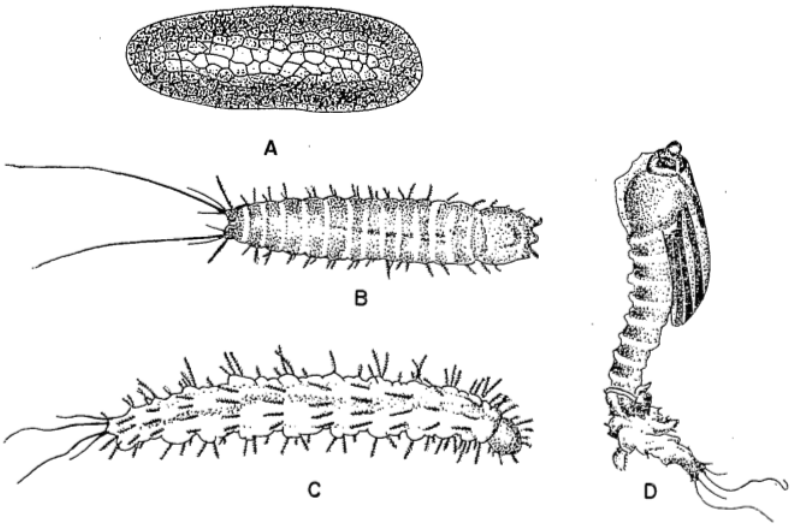


Figure 22 : stades préimaginaux des phlébotomes (d'après PERFIL'EV)
A : œuf, B : lavre premier stade, C : lavre quatrième stade, D : nymphe [87].

Une larve de phlébotome fraichement éclose est vermiforme et atteint 0,46 à 1 mm de long. Le corps est blanc, la tête est arrondie, aplatie d'avant en arrière. Sur la tête, dans l'angle postérieur du front, est place l'éperon d'éclosion, à l'aide duquel la larve perfore l'enveloppe de l'œuf lors de sa sortie. La larve passe par quatre stades, dont la durée varie selon les conditions climatiques, suivis de mues et se transforme en nymphe.

La nymphe, fixée par son extrémité postérieure dans les mêmes gîtes que les larves. Le processus de nymphose dure dix à quinze minutes. La longueur de la nymphe est d'environ 3 mm. En forme de massue, avec l'extrémité antérieure élargie, elle a une couleur blanc jaunâtre qui fonce un peu par la suite. La durée du stade nymphal est à l'ordre de six à quinze jours, mais elle peut être allongée en fonction des conditions climatiques.

L'adulte se rencontre dans des sites caractérisés par le calme et la tranquillité des gîtes de repos, la proximité d'hôtes vertébrés et l'existence de gîtes propices à la vie des larves. La durée du repas de sang est assez longue

de l'ordre de dix à trente minutes. Ce repas sanguin se fait par pool-feeding. Le pool-feeding est pratiqué par les arthropodes télmophages.

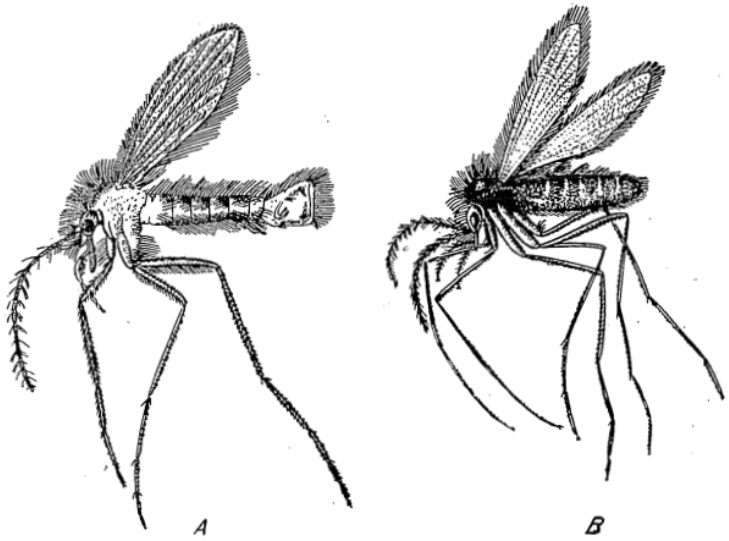


Figure 23 : le phlébotome d'après PAVLOVSKIJ (A : male, B : femelle) [87].

2.3 Activité du phlébotome :

Leur activité est crépusculaire ou nocturnes. Les femelles prennent leur repas sur un hôte vertébré et recherchent un lieu de repos pour digérer puis pondre. Les males prennent leur repas sur des sucs de végétaux.

Seule la femelle est hématophage et un repas sanguin est nécessaire pour la ponte des œufs. La piqûre est d'habitude douloureuse et cause une réaction papuleuse qui peut subsister durant des semaines. La portée de leurs vols est très limitée et n'excède pas une vingtaine de mètre. Elles passent à travers les moustiquaires grâce à leur petite taille.

Ces insectes ont une activité saisonnière et n'apparaissent qu'en saison chaude. En général, le phlébotome apparait à la fin du mois de mai à des températures moyennes journalières de 18-20 °C et disparait au début d'octobre. L'infection se fait donc en été. Le parasite, une fois injecté à l'homme à travers l'insecte, passe par une période d'incubation qui peut

durer quelques mois. L'apparition de la lésion chez l'homme ne se fait donc qu'après cette période d'incubation.

Lorsque la question de l'éradication des maladies transmises par les phlébotomes et la lutte rationnelle contre ces derniers en tant qu'insectes hématophages se pose, les phénomènes saisonniers de leur vie doivent être connus de façon plus concrète dans chaque région. Ceci pour mieux comprendre l'épidémiologie des maladies transmises par les phlébotomes et pour bien déterminer les périodes auxquelles il convient de commencer et de terminer l'application de ces mesures de lutte.

2.4 Les principales espèces vectrices au Maroc :

- *Phlebotomus papatasi* : ce vecteur de l'espèce *L. major* est agressif pour l'homme à l'intérieur des habitations et à l'extérieur. sa zone de répartition était essentiellement sud-atlatique et saharienne. Il est très actif entre le mois de mai et octobre, et son activité se prolonge toute la nuit avec un optimum entre 21 et 3 heures.
- *Phlebotomus sergenti* : vecteur de l'espèce *L. tropica*, pique l'homme plus volontiers à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitats. Il est présent dans les régions semi-arides et arides et très actif entre le mois de mai et octobre. En été, son activité est continue tout au long de la nuit, avec un maximum entre 21 et 24 h.
- Phlebotomus perniciosus, Phlebotomus longicuspis et Phlebotomus ariasi qui transmettent la LC à L. infantum.

3. Le réservoir :

Tout hôte mammifère responsable de l'entretien à long terme d'une population d'agents infectieux est appelé un hôte réservoir. Habituellement, il

y a un seul principal hôte réservoir pour une espèce *Leishmania* donnée, par contre d'autres mammifères dans la même zone peuvent être infectés, et ce sont les hôtes accidentels (Hôtes réservoirs mineurs) qui peuvent jouer un certain rôle dans l'entretien des systèmes.

Les leishmanioses peuvent être regroupées en deux grandes catégories selon la source d'infection humaine:

- les leishmanioses zoonotiques, dans lequel les réservoirs hôtes sont des animaux sauvages, commensaux ou des animaux domestiques. La maladie humaine s'appuie sur un réservoir animal et l'Homme se contamine par pénétration des foyers d'infection (déforestation à visée agricole, visites touristiques, exploitation pétrolière).
- les leishmanioses anthroponotiques pour lesquelles le réservoir est constitué par l'Homme (contamination urbaine). L'Homme est directement impliqué en tant que hôte réservoir dans la LC provoquée par *L. tropica* de l'Ancien Monde [25].

Mais l'interrelation entre ces deux leishmanioses existe. Ainsi l'Homme peut devenir un hôte réservoir secondaire en l'absence de rongeurs réservoirs même si la leishmaniose est zoonotique.

La faune marocaine est très riche en rongeurs. Les établissements d'enseignement et de recherche ont rapporté l'existence de plusieurs espèces appartenant à différentes familles.

Parmi plusieurs espèces de rongeurs identifiés, deux familles peuvent être retenues comme ayant une importance médicale: les Muridae et les Gerbillidae. Les Gerbillidae sont représentés par deux genres incriminés dans la transmission de la leishmaniose :

- Genre Meriones [*M. shawi, M. libycus, M. crassus*].
- Genre Psammomys (cretzschmar), [*P. obesus*].

Au Maroc, et à l'heure actuelle, l'infestation humaine se fait à partir d'un seul réservoir: *Meriones shawi*, chez qui l'infestation dure toute la vie (1 à 3 ans).

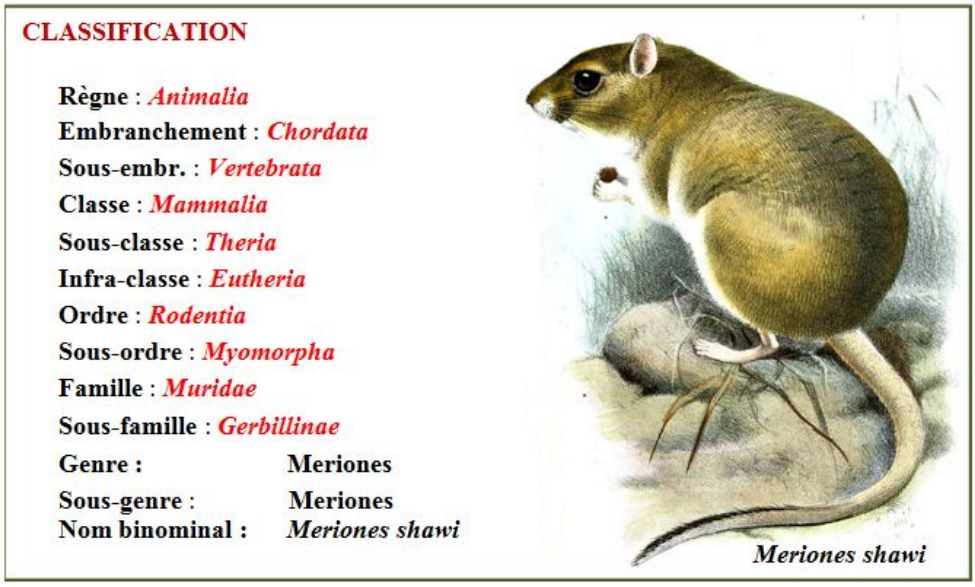


Figure 24 : *Meriones shawi* (http://www.inpv.edu.dz).

- **Aspect morphologique :**

Les Gerbillidae sont reconnaissables par leur queue cylindrique, sans revêtement écailleux, couverte de poils et présentant un pinceau apical. Leur pelage est d'une couleur grise tendant vers le noir à la base, et rousse à brune foncée à la surface. La poitrine et l'abdomen sont d'un blanc crème tendant vers le beige. Cependant, l'âge, la saison et la couleur du sol jouent un rôle apparent sur le changement de couleur du pelage de ces espèces.

- **Aire de répartition :**

Le Meriones shawi est l'espèce la plus redoutable et la plus répandue au Maroc en particulier dans les zones présahariennes.

Le *Psammomys obesus,* réservoir de l'espèce *L. major* MON 25, très répondu en Algérie, et se trouve également au niveau de la frontière du coté

marocain. Le déplacement des populations de rongeurs infestés vers ces régions, et la possibilité d'apparition de nouveaux foyers est à ne pas écarter.

Notons au passage qu'un grand nombre de soldats faisant leur service militaire dans l'Est du pays se contaminent facilement et reviennent au centre parfois avec des lésons grave.

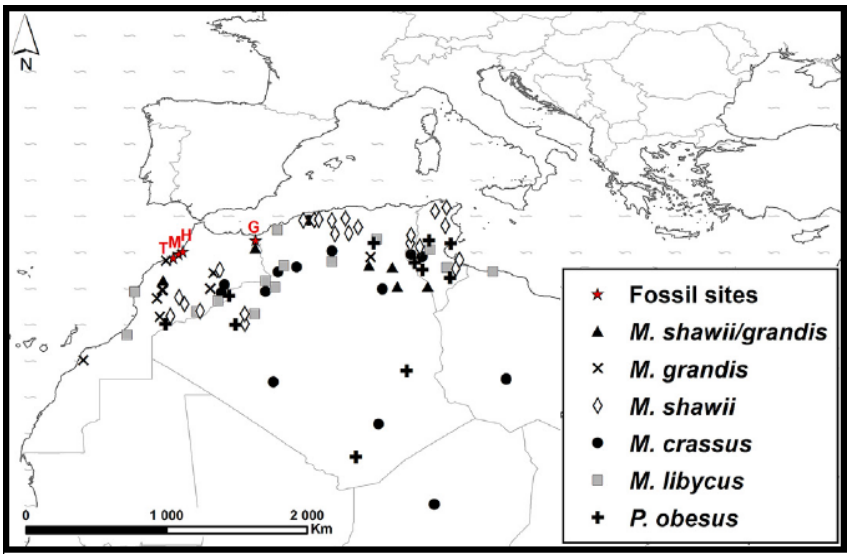


Figure 25 : répartition géographique des rongeurs
(https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2017.04.002)

- **Biologie :**

L'activité de la mérione est diurne ou nocturne en période froide et crépusculaire ou nocturne en période chaude. Elle prolifère après une bonne année agricole, lorsque la pluviométrie est importante entre le mois de novembre et le mois d'Avril. La période de reproduction commence en fin d'hiver et atteint le maximum au printemps. La durée de gestation est de l'ordre de 20 jours. Le nombre de petits est de 5 à 12 par portée.

IV. Physiopathologie :

La physiopathologie de la leishmaniose est dépendante de deux facteurs majeurs qui sont la virulence du parasite et les mécanismes de défense de l'hôte infecté.

Après une piqûre, le phlébotome injecte le stade infectant du parasite (promastigote) de sa trompe. Les promastigotes métacycliques ayant ainsi atteint la brèche cutanée sont phagocytés par des cellules hôtes (macrophages, monocytes, neutrophiles, cellules dendritiques).

La reconnaissance du parasite par les cellules hôtes, repose sur l'interaction entre divers récepteurs (récepteurs de type lectine, récepteurs de la fibronectine, de l'intégrine, du CR1 et du CR3) présents sur la paroi de ces cellules et les molécules de liaison (le lipophosphoglycane et la glycoprotéine 63 ou leishmanolysine), présents à la surface externe du parasite.

Un lipophosphoglycane et une glycoprotéine (gp63) de surface représentent les facteurs de virulence du parasite en interférant dans l'action des macrophages et en protégeant de l'action du complément [18]. Le parasite perturbe les mécanismes de défense anti-leishmaniens des macrophages.

Dans une vacuole parasitophore à pH très acide, les amastigotes se protégent d'une réponse humorale de l'hôte, évitent les mécanismes de défense cellulaire, et survivent à la digestion par les hydrolases lysosomales. Le parasitisme entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogénés, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des leishmanies à la digestion cellulaire. Ces

mécanismes d'échappement des Leishmania à la digestion cellulaire leur permettent de se multiplier à l'intérieur des macrophages.

Dans ces cellules, les promastigotes se transforment en leur stade tissulaire (amastigotes), qui se multiplient par simple division et commencent à infecter les cellules phagocytaires mononuclées et éventuellement migrent vers d'autres tissus.

Le profil du parasite (tropisme de l'espèce) et de l'hôte (statut immunitaire et ses modalités de réponse) interviennent dans la forme d'expression de la leishmaniose (cutanée, viscérale, diffuse,…).

Les moyens de défense de l'hôte sont représentés par des réponses inflammatoires locales, spécifiques ou non, aboutissant à une diversité de formes cliniques selon l'intensité de la réaction. Les phénomènes de coopération cellulaire entre macrophages et lymphocytes T CD4 et T CD8 jouent un rôle important dans l'évolution de la maladie. Dans un bon nombre de cas, l'infection reste asymptomatique mais des amastigotes intracellulaires peuvent rester quiescents des années, expliquant les leishmanioses opportunistes de l'immunodéprimé. Dans certaines conditions, les individus infectés acquièrent une activité anti-leishmanienne complexe, faisant intervenir des neutrophiles, des monocytes, des macrophages, des cellules dendritiques, le système du complément et de nombreuses cytokines [24]. Il se crée alors une immunité spécifique humorale non protectrice, basée essentiellement sur des immunoglobulines anti-leishmaniennes de type G.

Cette réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection est primordiale pour enrayer la dissémination systémique du parasite. Lorsque la multiplication intracellulaire reste localisée aux macrophages et aux cellules dendritiques du site d'inoculation, les réactions cellulaires générées et les

diverses cytokines produites entraînent le développement d'une lésion cutanée localisée. Les parasites peuvent également être transportés aux ganglions lymphatiques, diffusant à d'autres sites cutanés comme dans la leishmaniose cutanée diffuse, ou aux muqueuses de la face comme dans la leishmaniose cutanéomuqueuse. Dans d'autres cas, les parasites s'étendent à tous les organes du système des phagocytes mononucléés, provoquant la leishmaniose viscérale. Dans cette forme, les organes le plus couramment atteints sont la rate (splénomégalie), le foie, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse (pancytopénie).

L'immunosuppression, qu'elle soit de nature infectieuse (infection par le virus de l'immunodéficience humaine) ou d'origine médicamenteuse, influence notablement le cours de l'infection leishmanienne : soit elle provoque la « patence » d'une infection leishmanienne inapparente et déclenche l'apparition des signes cliniques, soit elle aggrave une forme évolutive [22].

V. Clinique :

1. La leishmaniose cutanée :

Les lésions causées par la LC peuvent être localisées ou diffuses. La forme cutanée localisée se manifeste par des lésions correspondant au point d'inculcation sans extension, ni aux organes profonds ni aux muqueuses. Dans de rares situations, une forme clinique dermatologiquement spectaculaire, difficilement supportable et plus difficile à traiter a été observée chez un certain nombre de patients, c'est la LC diffuse.

1.1 La leishmaniose cutanée localisée (LCL) :

Les espèces connues dermotropes sont représentées dans l'Ancien Monde essentiellement par *L. tropica* et *L. major* (Asie centrale, Afrique de l'Ouest, du Nord et de l'Est ; Proche- et Moyen-Orient). Dan l'Afrique de l'Est, elle peut être due à *L. aethiopica*. Dans le Nouveau Monde, elles comprennent des espèces à large distribution sud-américaine (*L. amazonensis* et à un degré moindre *L. guyanensis*), des espèces plutôt localisées en Amérique centrale (*L. mexicana, L. panamensis*) ou d'autres à territoire géographique restreint (*L. peruviana, L. venezuelensis, L. naiffi* et les deux espèces brésiliennes *L. shawi et L. lainsoni*) [22].

Au Maroc, la LC peut être due par 3 espèces ; *L. tropica, L. major* et *L. infantum*.

- Incubation :

La phase d'incubation est en général de 1 à 4 mois. Néanmoins, cette période peut se réduire à quelques jours ou s'allonger à un an ou plus, en fonction de l'espèce en cause.

Elle est nettement plus courte pour la LCZ à *L. major*, d'une durée moyenne de 3 mois. Quant à la LCA à *L. tropica*, elle varie de 20 jours à 8 mois mais peut atteindre 2 ans [22].

Apres apparition des lésions, les patients consultent après un délai plus au moins long. Dans notre série, le délai observé par les patients, entre l'apparition des lésions et la consultation, variait de 15 jours à 12 mois. La majorité des patients ont consulté en moyenne après 3 mois d'évolution témoignant du caractère chronique et non douloureux des lésions.

Tableau IX : Tableau comparatif de la durée d'évolution avant consultation.

Référence	Durée d'évolution	extrêmes
M. Boui et N. Hjira (Rabat) [79]	3,6 mois	15 jours à 10 mois
Masmoudi et al (Tunisie) [80]	2,67 mois	15 jours à 1 an
Aara et al (Inde) [82]	4,1 mois	2 jours à 3,1 ans
Gurel et al (Turkey)[76]	3,5 mois	-
Slaoui et al [84]	4 mois ½ pour la LC à *L. major* 9 mois pour la LC à *L. tropica*	4,5 +/- 7,3 mois 9,1 +/- 10,3 mois
Notre étude	2,05 mois pour la LC à *L. major* 4,8 mois pour la LC à *L. tropica*	15 jours à 1 an 1mois à 1 an

D'après l'analyse des résultats, on constate une variation de la durée d'évolution avant consultation entre les différentes séries rapportées. Cette variation pourrait être expliquée par le caractère plus aigu d'évolution des lésions dues à *L. major* avec une durée moyenne d'évolution des lésions de 2,05 mois pour notre série et de 4 mois ½ pour la série de Slaoui et al [84], et par le caractère chronique pour l'évolution des lésions dues à *L. tropica* avec une durée moyenne de 4,8 mois pour notre série et de 9 mois pour la série de Slaoui et al [84]. Malgré le fait que la LC à *L. tropica* évolue sur un mode chronique une période plus longue de 9 mois en moyenne dans la série de Slaoui et al [84], une durée d'évolution de 4,1 mois, avec des extrêmes de 2 jours et 3,1 ans, a été rapportée dans l'étude d'Aara et al [82], et les espèces *L. tropica* et *L. donovani* ont été identifié par PCR chez les sujets concernés par cette étude.

Cependant, le délai très long de la phase d'incubation n'exclut pas la possibilité d'une contamination dans une région en dehors de la résidence

habituelle lors d'un séjour même court pour des raisons familiales ou professionnelles.

Le retard diagnostique avec une durée moyenne d'évolution de 3 mois pourrait être expliqué, par l'application des traitements mal adaptés et le recours fréquent à l'automédication et aux traitements traditionnels, ou par un diagnostic parfois erroné devant des lésions atypiques (lésions multiples, parfois confluentes en plaques ou en placards…).

Les consultants pour LC ont lieu durant les douze mois de l'année. C'est en été (28,8 %) et en automne (40,8 %) que les plus forts taux de positivité ont été enregistrés, confirmant ainsi le caractère saisonnier de la LC au Maroc. En effet, cette zoonose possède un mode de transmission estivo-automnal, lié à la dynamique saisonnière des phlébotomes durant la saison estivale. Par conséquent, les malades qui s'infectaient durant l'été n'affluaient à l'hôpital qu'après des durées d'incubation et d'évolution réunies moyennes de 3 mois, c'est-à-dire vers la fin de l'été et au début de l'automne.

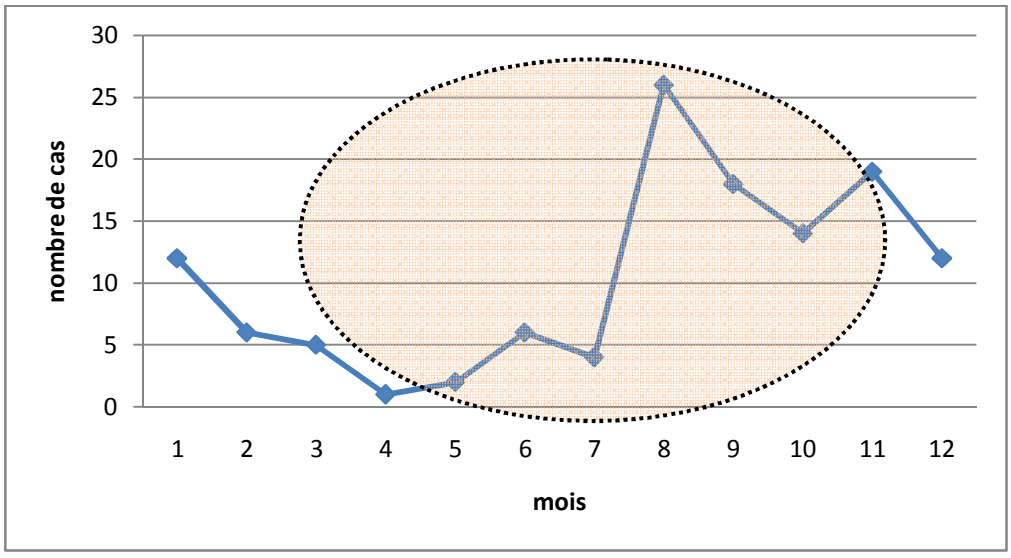


Figure 26 : répartition mensuelle des cas de LC (courbe bleu) et l'activité saisonnier du phlébotome (cercle rose).

- Invasion :

Pour LCZ à *L. major*, l'invasion correspond à la phase de la papule non ulcérée. Elle est brève, n'excédant pas une semaine.

Quant à LCA à *L. tropica*, La lésion initiale est une macule évoluant rapidement en papule qui siège au point d'inoculation. Elle est souvent unique, mais parfois existent de très nombreux boutons simultanés. La papule initiale, en absence de traitement, persiste, s'accroît, ne dépasse pas quelque millimètres de diamètre, se recouvre de fines squames et repose sur une base infiltrée. Elle s'entoure d'une aréole rouge mais demeure parfaitement indolore, parfois peu prurigineuse.

Les parties atteintes sont les zones découvertes du corps, accessibles aux phlébotomes : la face, les mains, les avant-bras et les pieds.

- Phase d'état :

La lésion leishmanienne de la LCZ à *L. major* commence avec l'ulcération de la lésion primaire. Cette ulcération s'agrandit rapidement pour atteindre un diamètre de 2 à 8 cm. Parfois se forme un cratère à bord taillés à pic, à fond bourgeonnant, parfois, au contraire, la lésion prend un aspect fungiforme et se surélève. L'ulcère repose sur une base indurée mais n'adhère pas au plan profond. Il est indolore spontanément et au palper.

Il existe parfois une réaction lymphangitique su le trajet du cordon lymphatique unissant la lésion au groupe ganglionnaire qui draine la région. Ce trajet étant parfois marqué de formations nodulaires de la taille variable.

Dans la LCA à *L. tropica*, comme l'incubation, la croissance est également lente, avec un diamètre lésionnel qui dépasse rarement 1-2 cm [88].

A la phase d'état, L'ulcère de *L. tropica* est dit «sec» avec une croûte centrale et sans exsudat. Cette croûte s'épaissit, adhère à l'ulcération sous-jacente qu'elle recouvre entièrement tandis que la lésion s'agrandit.

Sous la croûte, on découvre un cratère peu profond, à bords taillés à pic, à fond suintant, papillomateux, rouge reposant sur l'induration qui en forme la base. Il est rare que cette lésion s'accompagne d'adénopathies satellites. À côté de cette forme clinique typique, il existe d'autres formes nodulaires non ulcérées ou des formes extensives ulcéro-végétantes (tuberculoïdes).

Figure 27 : Aspects cliniques de la LCL :
aspects ulcéré (A), nodulaire croûteux (B), croûteux végétant (C).
Bordure érythémateuse (D). (P. Buffet. Leishmaniose cutanée).

Dans notre série, la forme ulcéro-croûteuse était la plus fréquente (84,6%). Il en était de même pour l'étude de Masmoudi et al (54,9%) [80] et de M. Boui et N. Hjira [79] (>48%) où les lésions dues à *L. major* étaient fréquentes. L'aspect ulcéro-crouteux est prédominant aussi dans l'étude de

Zait et Hamrioui [83], à noter que les lésions dues à la LCZ sont moins fréquentes que celles dues à la LCS.

Contrairement aux résultats rapportés par l'étude de Slaoui et al [84], la forme ulcéro-croûteuse occupe la 4ème place après la forme papulonodulaire et ulcéro-nodulaire / ulcéro-végétante, où les cas recrutés étaient en majorité originaires du centre et du nord du pays, d'où la rareté des formes ulcéro-croûteuses. Dans la série indienne d'Aara et al, l'aspect ulcéreux représente 35% de l'ensemble des lésions dont l'espèce responsable retrouvée est *L. tropica* avec *L. donovani* [82].

Tableau X : tableau comparatif des differents aspects retrouvés dans différentes études.

Référence	L'aspect clinique fréquent	pourcentage
M. Boui et N. Hjira (Rabat) [79]	Ulcéro-crouteux	>48%
Zait et Hamrioui (Algérie) [83]	Ulcéro-crouteux	-
Masmoudi et al (Tunisie) [80]	Ulcéro-crouteux	54,9%
Aara et al (Inde) [82]	Ulcéreux	35%
Talari et al (Iran) [78]	Ulcéreux	-
Gurel et al (Turkey) [76]	Ulcéreux	-
Al Samarai et Abolaidi (Iraq) [77]	Ulcéreux	-
Notre étude	Ulcéro-crouteux	84,6%

Des lésions atypiques étaient notées chez quize cas de notre série, incluant des formes sporotrichoïdes, érysipeloïdes, nécrotiques, papuleuses et érythémateuses.

Pour les autres séries, et particulièrement l'étude tunisienne de Masmoudi et al [80], en plus de toutes ces formes atypiques, d'autres formes ont été décrites telle la forme verruqueuse et la forme linéaire.

Il existe des dermatoses multiples qui peuvent poser un problème de diagnostic notamment avec les formes atypiques de la LC, d'où l'intérêt de connaitre les diagnostics différentiels pour chaque formes de la LC :

- Forme ulcéro- croûteuse :primo-infection tuberculeuse, gomme tuberculeuse, …
- Forme ulcéro-végétante : carcinome épidermoide, Pyodermite végétante, …
- Forme verruqueuse : tuberculose verruqueuse, lichen verruqueux, …
- Forme sporotrichoide: sporotrichose, mycobactéries atypiques (*mycobacterium ulcerans* et *M. marinum*), …
- Forme lupoidique : lupus tuberculeux, lupus aigu, …
- Forme cutanéo-muqueuse : sarcoïdose, mycose profonde, …

Figure 28 : diagnostics différentiels de LCL : infection superficielle à cocci à Gram positif (A), Hyalohyphomycose (B) et Sporotrichose (C) (P. Buffet. Leishmaniose cutanée).

Il y a un bon nombre de cas où d'autres diagnostics ont été évoqués et ayant nécessité des thérapeutiques mal adaptées et le diagnostic n'a été redressé qu'avec l'examen parasitologique et/ou anatomopathologique, d'où l'intérêt à travers notre étude de connaitre et avoir en mémoire ces formes multiples. Dans ces cas, seul l'interrogatoire minutieux garde toute son importance pour réunir les éléments d'orientation.

- Nombre :

Les lésions cutanées sont le plus souvent uniques. Elles peuvent être multiples en fonction du nombre de piqûres infectantes.

Des nombres très élevés ont été exceptionnellement rapportés dans la littérature devant lesquelles on parle de leishmaniose cutanée disséminée.

Pour notre série, il y avait une prédominance des lésions multiples qui siègaient surtout au niveau des membres inférieurs et/ou supérieurs. En revanche les atteintes du visage étaient cependant moins fréquentes. On n'a noté aucun cas pour la forme ulcéro-végétante, contrairement aux résultats rapportés par l'étude nationale de Slaoui et al [84] au sein de laquelle cette forme était présente mais moins fréquente.

Dans l'étude de M. Boui et N. Hjira [79], 29,5% des patients avaient des lésions uniques, et dans notre étude, parmi les 13 cas originaires du nord et du centre du pays, 10 patients avaient des lésions uniques avec une localisation faciale pour 7 cas. Cet aspect clinique reste concordant avec l'identification présomptive de l'espèce en se basant sur la répartition géographique des trois espèces retrouvées au Maroc. Néanmoins un chevauchement des aires de répartition existe entre *L. infantum* et *L. tropica*, surtout dans la partie nord du centre du pays. L'identification formelle des espèces et des zymodèmes par typage iso-enzymatique ou par biologie moléculaire n'a pas été faite pour nos cas par manque de moyens.

Dans l'étude d'Abid et al, les patients portants de lésions uniques représentent 74,70% et sont dues à *L. tropica* [81].

- Siège :

Les lésions peuvent siéger à n'importe quelle partie du corps à condition qu'elle soit découverte et exposée à la piqûre des Phlébotomes, et ceci est fonction des conditions climatiques locales et des comportements vestimentaires. De ce fait, le visage, les mains, les avant-bras et les membres inférieurs restent les parties les plus volontiers touchées.

Pour la plupart de nos patients, les lésions siégeaient au niveau des zones découvertes (le visage, les membres supérieurs surtout les mains et les membres inférieurs surtout les jambes et les pieds), à l'exception de neuf cas qui ont présenté en plus une atteinte au niveau du dos. Les cas avec lésions multiples sont nombreux (20,4% des cas) avec rareté des cas avec lésions faciales. Ceci serait expliqué par la répartition des patients qui ont été en majorité originaires du Sud et le Sud- Est, zones où sévit l'espèce *L. major*. La chaleur excessive dans ces régions géographiques et la rareté des moyens de climatisation expliquerait l'atteinte des différentes parties du corps qui restent tout le temps découvertes surtout la nuit, et la multiplicité des lésions serait due soit à des piqûres multiples en plusieurs endroits par un seul phlébotome infecté ou par plusieurs phlébotomes.

Nos résultats étaient assez comparables à l'étude de Masmoudi et al qui a mentionné le siège le plus fréquent des lésions au niveau des membres supérieurs chez 65 patients suivi par les membres inferieurs chez 49 malades parmi 102 cas [80]. Cependant nos observations étaient globalement différentes de celles rapportées par la série algerienne de Zait et Hamrioui [83], les proportions des cas avec lésions uniques et avec atteinte faciale y étaient plus élevées. Cela serait dû au nombre relativement important de cas avec LC sporadique de cette série due à L. infantum qui occupe le Nord du pays [83].

Pour la série de Slaoui et al [84], le siège de prédilection des LC à *L. major* était les membres supérieurs et /ou inférieurs dans 61,7% contre 19,3% pour la LC à *L. tropica* alors que le visage était touché dans 70,3% pour les LC à *L. tropica* contre 23,6% dans la LC à *L. major* avec une différence

significative. Pour l'étude d'Abid et al, le siège de prédilection des LC à *L. tropica* la face plus la nuque avec un pourcentage de 62,5% [81].

- Evolution :

En absence de traitement, les lésions de LC évoluent sur un mode chronique, de plusieurs mois voir plusieurs années, et finissent par guérir spontanément en laissant une cicatrice indélébile. Cette cicatrice est déprimée parfois rétractile, rosée ou blanchâtre en peau claire, hyperpigmentée sur peau noire. Dans certain cas, la lésion peut se surinfecter en rendant le diagnostic parasitologique incertain.

LCZ à *L. major* ; Elle aboutit à la cicatrisation dans un délai qui ne dépasse pas 6 mois. Une cicatrice de grande taille est la règle en absence de traitement, et particulièrement inesthétique lorsqu'elle est de localisation faciale.

LCA à *L. tropica* ; Elle se fait vers la cicatrisation mais cette guérison est très lente, demande plusieurs mois, et laisse une cicatrice indélébile, glabre et dépigmentée.

La guérison clinique n'est pas synonyme d'une disparition totale des parasites, parfois, elle est en effet suivie, dans les semaines ou les mois ultérieurs, par une renaissance in situ, avec réapparition d'une lésion active directement sur la cicatrice de la lésion antérieure.

1.2 La leishmaniose cutanée diffuse (LCD) :

La LCD correspond au pôle grave et rare des leishmanioses tégumentaires. Le nodule non ulcéré est la lésion élémentaire de la LCD. Les nodules sont, au début, de petite taille, isolés, très nombreux. Au cours de leur évolution, les nodules augmentent de taille, deviennent

confluents et forment de larges plaques infiltrées. Ses lésions ont tendance à la dissémination sur la majeure partie du corps, à savoir visage, corps et tronc. La récidive est très caractéristique pour cette forme de LCD.

Au stade avancé, l'aspect du malade s'apparente à celui d'un lépreux lépromateux, principalement au niveau du visage (aspect léonin). Cette une forme rebelle au traitement classique et qui évolue vers l'aggravation, par poussées entrecoupées de phases de rémission.

Histologiquement parlant, le nodule est riche en parasites et sa lésion histologique est un infiltrat homogène de l'épiderme et du derme composé d'histiocytes vacuolisés riches en parasites et dépourvu de lymphocytes.

Il s'agit d'une forme de LC particulière et rare, qui correspond au parasitisme de sujets anergiques par les espèces L. aethiopica dans l'Ancien Monde et L. amazonensis dans le Nouveau Monde. Mais depuis que les états d'immunodépression acquise se sont multipliés, quelques cas de LCD ont également été signalés avec des espèces telles que *L. major* ou *L. braziliensis*, voire *L. infantum*, habituellement responsables de lésions localisées. [22]

2. La leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) :

La LCM ou « Espundia » est due essentiellement à l'espèce *L. braziliensis*, très répandue au Mexique et en Argentine. Elle a été récemment associée à la présence de virus spécifiques (*Leishmania RNA virus*) dans les parasites [26].

La LCM évolue selon deux phases. La première est une primo-invasion cutanée, similaire à celle de la LCL et dont l'évolution se fait en général vers la guérison spontanée. l'infection leishmanienne reste quiescente et une atteinte muqueuse métastatique secondaire apparaisse plusieurs années après.

Cette deuxième phase d'atteinte muqueuse, lorsqu'elle se produit, débute le plus souvent à la muqueuse nasale. Elle peut atteindre également la pyramide nasale où l'examen révèle un granulome inflammatoire. En général, le granulome est ulcéré, de taille réduite, et siège le plus souvent à la partie antérieure de la cloison nasale qui se perfore. Cette perforation est un symptôme quasi pathognomonique de LCM. On peut noter que ces lésions hyper-inflammatoires ne sont en général pas riches en parasites [27].

Lorsque la destruction de la cloison s'étend à la partie osseuse, le nez du malade s'affaisse (nez de tapir). L'atteinte de la muqueuse buccale est possible avec de destruction tissulaire, particuliérement la perforation du palais qui met en communication les fosses nasales et la cavité buccale.

Dans un stade avancé, l'extension au larynx est redoutable, consécutive à la localisation rhino-bucco-pharyngée des lésions, et se manifeste cliniquement par une dysphonie puis par une dysphagie avec une possible obstruction aiguë des voies aérienne supérieures et altération de l'état général.

On peut noter que des LCM sévères à *L. major* et *L. aethiopica* ont également été décrites en Afrique de l'Est, mais il s'agirait davantage d'extensions de lésions cutanées aux muqueuses de la face que de

métastases à distance [28]. Des leishmanioses strictement muqueuses à *L. infantum*, différentes de la LCM proprement dite, ont aussi été décrites dans le sud de la France, y compris chez des sujets immunocompétents [29].

Les deux premiers cas de LCM primitive observés au Maroc ont été rapporter par l'équipe de service de dermatologie et de vénérologie, et de service d'anatomopathologie, dans un article publié en 2010.

Le premier était un enfant âgé de 15 ans, originaire de la province de Taza, sans antécédents pathologiques notables, hospitalisait pour une macrochéilite évoluant de puis un mois et de facon insidieuse. L'examen dermatologique montrait une tuméfaction de la lèvre supérieure prenant la totalité de la lèvre, infiltrée, indolore, ulcéro-croûteuse, avec une discrète réaction inflammatoire de la peau périlésionnelle. L'examen direct mettait en évidence la presence de corps de Leishmanie (forme amastigote). Ainsi, l'examen anatomopathologique objectivait une infiltration lymphohistiocytaire massive du chorion ou les histiocytes renferment en leurs cytoplasmes de multiples corps de Leishman, ce qui confirmant le diagnostic de leishmaniose labiale. Le traitement pour ce patient était l'antimoniate de méglumine à la dose de 60 mg/kg par jour en injections intramusculaires (IM) quotidiennes pendant 20 jours. L'évolution était favorable avec une désinfiltration complète.

Le deuxième cas, un patient âgé de 14 ans, originaire de Taounate , sans antécédents pathologiques notables, consultait pour une macrochéilite indolore, non prurigineuse, évoluant depuis six mois. L'examen cutané trouvait une tuméfaction labiale asymétrique, d'aspect ulcérocroûteux,

infiltrée et indolore. Cette tuméfaction était hémilatérale droite intéressant les deux lèvres et débordant vers la commissure labiale. Les autres muqueuses étaient saines. La LCM était confirmée par le frottis et la présence de plusieurs corps de Leishman à l'examen anatomopathologique. Le patient était traité par l'antimoniate de méglumine à la dose de 60 mg/kg par jour en IM. Une désinfiltration nette a été marquée après 20 jours de traitement, alors que la guérison complète a été obtenu après deux mois du traitement.

Selon l'auteur, les particularités observés chez deux patients sont : l'immunocompétence des deux patients, des lésions non extensives et non mutilantes, avec une bonne repense à l'antimoine de méglumine. Au contraire, la LCM du Nouveau Monde, est classiquement invasives, destructrices et peu sensibles aux antileishmaniens classiques. Ce profile clinique et évolutif rend la LCM non spécifique, ni pour l'Amérique centrale et latine, ni pour l'immunodéprimé.

Tableau XI : Espèce et sous-espèces de Leishmanies reparties selon les formes cliniques qu'elles peuvent engendrer [22].

Formes Cliniques	Leishmaniose viscérale		Leishmaniose cutanée		Leishmaniose cutanéomuqueuse		Sous-genre
	Ancien Monde	*Nouveau Monde*	*Ancien Monde*	*Nouveau Monde*	*Ancien Monde*	*Nouveau Monde*	
Principale forme clinique	*L. donovani* *L. infantum* ((*L. tropica*))[b]	*L. infantum* syn. *chagasi*	*L. major* *L. tropica* *L. aethiopica* (*L. infantum*)[a] ((*L. donovani*))[b]	*L. mexicana* *L. amazonensis* (*L. venezuelensis*) (*L. infantum* syn. *chagasi*)			*L. (Leishmania)*
				L. braziliensis *L. peruviana* *L. guyanensis* (*L. lainsoni*) (*L. naiffi*) (*L. shawi*)		*L. braziliensis* (*L. panamensis*) (*L. guyanensis*)	*L. (Viannia)*
Patients immunodéprimés (essentiellement VIH+)	*L. infantum*[c] *L. donovani*	*L. infantum* ((*L. amazonensis*))	Toutes espèces	Toutes espèces	(*L. donovani*) ((*L. infantum*))[c] ((*L. major*))[d]	((*L. amazonensis*))	*L. (Leishmania)*
		((*L. braziliensis*)) ((*L. mexicana*))				((*L. guyanensis*))	*L. (Viannia)*
Formes cliniques spécifiques			*L. donovani* : PKDL (*L. aethiopica*) : LCD (*L. tropica*, *L. aethiopica*) : LR et LD	*L. mexicana* : « ulcère du chiclero » (*L. mexicana*, *L. amazonensis*) : LCD ((*L. amazonensis*)) : LR et LD	((*L. aethiopica*)) ((*L. major*))[d]	((*L. amazonensis*))	*L. (Leishmania)*
				L. peruviana : « uta » *L. guyanensis* : « pian-bois » ((*L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*)) : LR et LD			*L. (Viannia)*

PKDL : leishmaniose dermique post *kala-azar* ; LCD : leishmaniose cutanée diffuse ; LR : leishmaniasis recidivans ; LD : leishmaniose disséminée ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; pour les caractéristiques respectives de la leishmaniose disséminée et de la leishmaniose cutanée diffuse, voir [10].
[a] (...) : rarement décrit.
[b] ((...)) : exceptionnel.
[c] Inclut des « zymodèmes » dits dermotropes.
[d] Extension locale aux muqueuses plutôt que métastatique.

3. Formes particulières :

La leishmaniasis recidivans, correspond à une reprise active de petites lésions à la périphérie d'une lésion initiale cicatrisée.

La LC disséminée, se distingue de la LC diffuse par un aspect plus superficiel et ulcéré des nodules avec absence de plaques infiltrées [30].

Des formes maculo-papuleuses du à *L. infantum*, sont fréquemment rencontrées, particulièrement au sud de la France.

VI. Diagnostique biologique :

Les lésions causées par les leishmanies sont facilement reconnues par les habitants et les professionnelles de santé dans les pays endémiques, et sont distinguées par un nom local. Il y a cependant un risque d'erreurs à l'étape clinique parce qu'elle ressemble à de nombreuses autres affections cutanées.

Devant une lésion cutanée d'allure inflammatoire chronique ulcéreuse, certains signes négatifs méritent d'être soulignés: l'indolence, l'inflammation péri-lésionnelle absente ou peu marquée, l'absence d'adénopathie. Les affections cutanées pouvant être discutées sont: les pyodermites banales, le lupus érythémateux, la sarcoïdose cutanée, les mycobactérioses atypiques, la tuberculose cutanée, la lèpre, l'ulcère variqueux ou artériel.

Le diagnostic positif par la mise en évidence de l'organite ou de son ADN est indispensable. Dans certaines conditions, où les moyens de diagnostic ne sont pas disponibles, l'identification de l'agent responsable sera basée sur l'origine géographique ou le lieu de séjour des patients et l'aspect clinique évocateur des lésions.

Il importe de rappeler que Les études et les travaux du Pr Rioux avec le ministère de la santé, réalisées dans notre pays confirment l'existence sur le territoire marocain des trois principales espèces de leishmanies de l'ancien monde. *L. major* à l'Est et au Sud-Est, *L. tropica* au nord et centre du pays et *L. infantum* dans le Rif et l'extrême nord.

1. Prélèvement :

Il se fait au niveau de la bordure inflammatoire après décapage de la lésion en évitant les zones ulcérées ou surinfectées. C'est à la limite de la zone lésée qu'on obtient le plus fréquemment des leishmanies.

Trois techniques sont alors possibles: la technique de scarification ou de grattage, la technique de prélèvement par aspiration à l'aiguille et le prélèvement biopsie.

Pour notre série, la biopsie cutanée qui se pratique en cas de négativité de l'examen direct ou devant un aspect clinique trompeur de LC, n'a été réalisée que chez deux patients et qui a objectivé un granulome épithélio-géganto-cellulaire sans nécrose caséeuse avec présence de corps de leishmanies en intra-macrophagique.

Les produits ainsi recueillis servent à la préparation d'un frottis qui, après fixation, est coloré au May-Grunwald-Giemsa (MGG).

2. Examen direct :

Après coloration des frottis au Giemsa (MGG), l'examen direct permet de mettre en évidence les parasites sous forme amastigote infestant les cellules monocyte-macrophagiques, certains sont extracellulaires.

Parfois il est difficile de distinguer les parasites sur les frottis, aussi il faut éliminer ceux qui renferment du pus, des débris épithéliaux ou des éléments figurés sanguins [31].

L'examen microscopique direct est un examen peu couteux et très pratique, et constitue l'examen de référence dans le diagnostic de certitude de la LC à condition qu'il soit fait dans les règles de l'art par un technicien expérimenté.

Dans notre série, seulement 117 patients soit 85,40% des cas qui ont bénéficiés d'un frottis cutané avec examen direct à la recherche des corps de leishmanies sur prélèvement de sérosités péri lésionnelles. L'examen direct était positif chez 84 malades soit 71,79% des cas. Cependant, un résultat négatif ne peut pas écarter le diagnostic de LC devant la présence de multiples éléments d'orientation. D'autant plus que la grande majorité de nos cas dus à *L. major,* espèce pour laquelle les lésions sont le plus souvent superficielles, ce qui réduit la sensibilité à l'examen direct.

Tableau XII : comparaison des résultats de l'examen direct.

Série	Nombre de cas	Examen direct	Résultat positif
Slaoui et al (Casablaca) [84]	298	72%	39,6%
Zait et Hamrioui (Algérie) [83]	386	100%	99,7%
Notre série	137	85,40%	71,79%

Nos résultats positifs sont assez comparables avec les données de la littérature, contrairement aux résultats de Slaoui et al [84] dont le taux faible de positivité (39,6%) peut être expliquée par la technique de prélèvement, l'endroit du prélèvement (les lésions étant plus riche en amastigotes à la périphérie des lésions) et l'ancienneté des lésions tout en sachant que le nombre de leishmanies diminue si les lésions évoluent depuis plus de 6 mois du fait de la tendance à la guérison spontanée des lésions.

3. Culture :

On peut obtenir les parasites par culture sur un milieu simple comme par exemple le milieu Novy-Nicolle-McNeal (NNN) ou l'une de ses variantes. L'idéal est de tester plusieurs milieux différents pour déterminer celui qui conviennent le mieux aux parasites observés dans la région. Dans certains

cas, l'isolement du parasite nécessite son inoculation à un animal de laboratoire, le mieux adapté étant le Hamster doré.

La mise en culture in vitro est réservée à des centres spécialisés en raison de son coût élevé, de la nécessité de préparation de milieux spécifiques et de la lourdeur générale de sa mise en œuvre, de plus, elle est lente et peut nécessiter trois à cinq semaines avant de conclure à une négativité [22].

La mise en culture des sérosités cutanées sur milieu NNN permet d'augmenter les chances d'isoler la forme promastigote du parasite, n'a pas été faite chez aucun malade vu la non-disponibilité permanente de ce milieu de culture.

4. Typage iso-enzymatique :

Cette méthode a été adaptée aux Leishmania grâce aux travaux de Chance et Gardner.

Ce succès est dû en grande partie à l'existence chez les kinétoplastes d'un polymorphisme enzymatique important qui s'exprime sous forme d'électromorphes stables et spécifiques. Il est possible, grâce à l'étude parallèle d'un nombre suffisant de systèmes enzymatiques choisis, de caractériser les diverses souches par leurs «profils enzymatiques» respectifs et de les regrouper en unités homogènes au plan électrophorétique : les zymodèmes.

L'individualisation des électromorphes s'appuie sur le calcul de leurs vitesses de migration par référence à celle d'un marqueur de souche désigné. Ces souches sont d'une importance capitale car elles définissent à la fois

l'unité taxonomique et le ou les caractères distinctifs. Il faut les utiliser systématiquement pour le typage.

Ces souches de références sont désignées par un code international (OMS) à quatre éléments indiquant respectivement:

- L'hôte (Homme, Mammifère, Phlébotome) chez lequel l'isolement a été effectué.
- Le pays où l'infection a été contractée.
- L'année de l'isolement.
- La désignation donnée à l'isolement par le premier laboratoire.

L'identification des espèces qui se fait grâce aux techniques izo-enzymatiques et biologie moléculaire n'a été réalisée chez aucun de nos patients vu la non disponibilité de ces techniques dans l'hôpital. Aucun critère morphologique simple ne permet en effet de différencier les espèces à l'examen direct.

5. Anticorps monoclonaux :

Cette méthode est appliquée à l'analyse et la classification des espèces et des sous-espèces de Leishmania du Nouveau et du Vieux Monde. Pour la production des anticorps, des souris sont immunisées avec des préparations de membrane à partir soit des promastigotes soit des amastigotes. Les cultures d'hybridome sécrétant les anticorps sont ensuite sélectionnées et clonées par des dilutions limites. La spécificité des souches de Leishmania est évaluée grâce à des essais d'immunofluorescence ou d'immunoradiométrie. Cette analyse doit être quantitative, car la quantité du même antigène de surface peut varier parmi les espèces de Leishmania. Les anticorps monoclonaux ont aussi

été utilisés dans des techniques d'immunohistochimie appliquées sur des biopsies de tissu [32].

6. Biologie moléculaire :

Les techniques d'analyse d'ADN sont de plus en plus utilisées lors de la caractérisation du parasite, y compris l'analyse moléculaire de l'ADN cytoplasmique. A l'aide de techniques ADN recombinantes, les études d'oligonucléotides spécifiques d'espèces au niveau de séquences de l'ADN cytoplasmique, ont été utilisées avec succès. Les produits d'aspiration au niveau des lésions, les grattages ou encore des biopsies, peuvent être utilisées.

La PCR s'avère être une méthode sensible lors du diagnostic des maladies parasitaires [33]. Elle est plus sensible que la microscopie conventionnelle pour la détection des Leishmania, à cause de la rareté des parasites, surtout dans le cas de lésions anciennes [34].

En outre, la PCR a l'avantage de permettre l'identification d'espèce des leishmania au niveau des lésions. Les sections congelées sont plus conformes et pratiques pour la réalisation de la PCR que les tissus fixés à la formaline. Des amorces basées sur l'ADN cytoplasmique sont utilisées. L'ADN cytoplasmique des parasites est amplifié par PCR, qui augmente notablement la sensibilité. Cependant, à cause de cette forte sensibilité de la PCR, il peut y avoir des faux positifs [35].

La PCR permet de détecter l'ADN parasitaire dans des échantillons et d'identifier l'espèce de *Leishmania* en cause. Il est néanmoins encore très coûteux. Dans la pratique les tests PCR ne sont pas standardisés.

Le diagnostic moléculaire est également extrêmement utile dans le suivi thérapeutique, y compris au long cours, en particulier chez les patients immunodéprimés [36]. L'existence d'une cible ADN extrêmement répétée (kinétoplastique) a permis la mise au point d'une méthode ultrasensible permettant, en particulier chez les sujets immunodéprimés, d'une part, la détection du portage asymptomatique, d'autre part, la définition d'un seuil parasitémique au-dessus duquel les symptômes peuvent apparaître au moment des rechutes. [36, 37].

7. Diagnostique immunologique : IDR à la leishmanine

Le test à la leishmanine consiste en une injection intradermique d'une suspension d'antigènes préparés à partir de formes promastigotes tuées. Ce test repose sur une réponse immunitaire à médiation cellulaire, qui survient d'habitude en cas de L.C. La réaction est lue en 48 à 72h. Cette technique est utilisée pour les études épidémiologiques abandonnée actuellement.

8. La technique de MALDI-TOF :

La spectrométrie de masse MALDI-TOF est une nouvelle technologie apparue ces dernières années en microbiologie. Les techniques conventionnelles d'identification des différents germes se basent sur leurs aspects phénotypiques, alors que la technique de MALDI-TOF permet d'identifier les microorganismes en analysant directement leurs protéines et d'obtenir des résultats plus rapidement.

Le spectromètre de masse MALDI-TOF est un spectromètre utilisant une source d'ionisation laser assistée par une matrice (MALDI = Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation) et un analyseur à temps de vol (TOF = Time-Of-

Flight). La séparation des molécules par cette technique est plus douce et permet d'ioniser des molécules de grande taille, peu volatiles et sensibles à la chaleur sans les dégrader. La méthode MALDI-TOF s'applique aux biomolécules plus fragiles comme les peptides, les protéines, les glycoprotéines et les oligonucléotides. L'échantillon est mélangé à la matrice, l'ensemble (spot) ; appelé cible, est placé sur une lame puis exposé au laser afin d'ioniser les molécules de l'échantillon. Les ions sont ensuite détectés en mesurant le temps que mettent les différentes particules à atteindre le détecteur. La vitesse de chaque particule est dépendante du rapport masse/charge, plus les molécules sont grandes plus elles mettront du temps pour atteindre le détecteur. Une fois l'ion arrivé au détecteur, le signal est amplifié et envoyé à un ordinateur qui traite les données et donne les résultats sous forme de spectre.

La matrice est constituée de molécules cristallisées dont les plus utilisées sont l'acide 2,5 dihydroxybenzoïque (DHB), l'acide sinapinique et l'acide α-cyano-4-hydroxycinnamique (CHCA). Ces molécules sont ajoutées à un solvant (acétonitrile, éthanol ou acide trifluoroacétique) afin de permettre aux substances de l'échantillon de se dissoudre dans le mélange. Le DHB convient pour l'analyse des échantillons organiques hydrophobes ou des polymères aromatiques, tandis que l'acide sinapinique et l'acide αcyano-4-hydroxycinnamique sont destinés pour l'analyse des protéines. Après avoir mélangé la matrice à l'échantillon, le spot est séché à l'air ainsi que le solvant va s'évaporer. Il ne restera alors que la matrice cristallisée et l'analyte à l'intérieur.

Un laser UV (337 nm de longueur d'onde) d'azote (N2) est pulsé en direction de la cible. La matrice ayant une grande réactivité pour l'absorption

de la lumière UV absorbe l'énergie du laser protégeant ainsi les molécules protéiniques de la dégradation. L'énergie du laser produit deux phénomènes : tout d'abord, la matrice se vaporise libérant les peptides (désorption), ensuite, elle transfert ses protons à l'analyte qui s'ionise. Les ions peuvent être chargés positivement ou négativement selon leur nature.

La spectrométrie à temps de vol est une technique séparant les substances ionisées en fonction de leur charge et de leur poids moléculaire. La séparation se fait entre une anode et une cathode dirigeant ainsi les molécules ionisées vers l'électrode portant la charge inverse des ions à analyser [41]. Les ions passent ensuite à travers un champ électrique de force connue accélérant leur progression. Le spectromètre mesure le temps que mettent les différents ions à atteindre le détecteur. Les grosses molécules mettent plus de temps à atteindre le détecteur que les petites molécules. Elles sont ainsi séparées en fonction de leur rapport masse/charge.

Le détecteur envoie ensuite les informations enregistrées à l'analyseur qui va traiter les données et les présenter sous forme de spectre.

Les données enregistrées sont calculées afin de réformer les résultats dans un spectre où chaque pic correspond à un type de molécule. L'appareil intègre les différents pics enregistrés et recherche dans la base de données l'identification du germe correspondant.

VII. Traitement :

1. But :

- Permettre une cicatrisation rapide.
- Réduire la circulation du parasite dans les foyers à Leishmaniose.

2. Les moyens thérapeutiques :

Chez certains auteurs, L'abstention est plus volontier proposée en cas d'infection par *L. major* car cette forme évolue spontanément vers la guérison dans plus de la moitié des cas en moins de 3 mois. Comme cette éventualité est rare en cas d'infection par *L. infantum*, *L. tropica* ou autre espèce, un traitement, parmi les alternatives thérapeutiques disponibles est alors généralement proposé d'emblée. Le traitement peut être par voie locale (antimoniate de méglumine par voie intralésionnel, cryothérapie, laser au CO2) ou par voie générale (Glucantime®, fluconazole, métronidazole…).

2.1 Produits classiques :

a. Les antimoniés pentavalents (SbV):

L'antimoine pentavalent est généralement administré sous forme de stibogluconate de sodium (SGS) ou d'antimoniate de méglumine (AM). Ces deux produits sont chimiquement voisins, mais à teneur en antimoine distincte.

- AM : (Glucantime®, Sanofi-Aventis) est disponible en ampoules de verre de 5 ml contenant chacune 85 mg par ml. Il est disponible en France, dans les pays francophones et en Amérique du Sud.
- SGS (Pentostam®, GlaxoSmithKline) est disponible dans un flacon en verre ambré de 100 ml scellé avec des bouchons en caoutchouc butyle synthétique et des colliers en aluminium [38]. Il contient 100 mg de SbV par ml. Pentostam® contient également du chlorocrésol BP, de la glucono-delta-lactone HSE et de l'eau stérile pour préparations injectables. Disponible seulement dans les pays anglophones.

Un générique de SSG fabriqué par Albert David Ltd (Calcutta, Inde) est disponible en flacons multidoses [38]. Trente ml contiennent la SSG équivalente à 100 mg de SbV dans chaque ml.

L'antimoine a une action inhibitrice sur l'oxydation glycolytique et sur celle des acides gras, et sur la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP). Mais le mécanisme d'action demeure jusqu'à nos jours inconnus.

L'efficacité des antimoniés dans le traitement des leishmanioses est confirmée par près d'un siècle d'utilisation. Elle est corrélée à la dose cumulée administrée. Le défaut de réponse aux antimoniés de certaines formes de leishmanioses a été signalé dans certains foyers endémiques de LV et de LCM.

Après l'administration de stibogluconate de sodium par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), l'antimoine est rapidement excrété par les reins, la majeure partie de la dose étant détectée au cours des 12 heures suivant la collecte des urines. Cette excrétion rapide se traduit par une baisse marquée des concentrations d'antimoine dans le sérum ou le sang total, à environ 1 à 4% du niveau maximal, huit heures après une dose intraveineuse.

Les antimonés pentavalents sont contre-indiquées en cas de grossesse [39]. Ils se trouvent également dans le lait maternel après l'administration par voie intraveineuse [40].

Des effets secondaires peuvent être observés âpres applications des antimoniés pentavalents :

- Réactions immédiates: dans l'éventualité peu probable d'une toux, de vomissements ou d'une douleur sous-sternale, l'administration doit être interrompue immédiatement. Dans

de tels cas, une extrême prudence doit être prise pour une application ultérieure.

- Appareil digestif: un certain degré d'anorexie, de nausée, de vomissement, de diarrhée et / ou de douleur abdominale est très courant. Le SbV provoque généralement une légère élévation (augmentation de 2 à 5 fois) des enzymes hépatiques dans le sérum qui reviennent ensuite à la normale.
- Système: malaise, maux de tête et léthargie.
- Musculo-squelettique: les myalgies et les arthralgies sont assez courantes.
- Cardiaque: des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) sont couramment observées, notamment une réduction de l'amplitude de l'onde T, une inversion de l'onde T et un allongement du QT. Par conséquent, la surveillance de l'ECG est recommandée avant et pendant le traitement.
- Hématologique: les réductions transitoires des plaquettes, des globules blancs et de l'hémoglobine ne sont pas rares.

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

L'antimoniate de méglumine se présente sous forme d'ampoules de 5 ml contenant 1,5 g de sel, soit 425 mg d'antimoine pentavalent. Le mode d'administration le plus courant est l'injection intramusculaire, plus rarement l'injection intraveineuse. Les infiltrations périlésionnelles peuvent être employées dans la LCL.

Les posologies sont les suivantes :

- Stibogluconate sodique : 15-20 mg/kg/j pendant 21 à 28 jours ou jusqu'à 40 jours dans les zones de chimiorésistance, par voie IV ou IM. Le traitement est prolongé quelques jours après guérison afin de prévenir les récidives.
- Antimoniate de méglumine :
  - ✓ Traitement local :Injection de 1 à 3 ml à la base de la lésion, renouvelée une fois (ou 2 fois en l'absence de résultat apparent), à intervalles de 1 ou 2 jours.[vidal]
  - ✓ Traitement général : Injection intramusculaire de 10 à 20 mg/kg/jour d'antimoine (soit de 37 à 75 mg/kg/jour d'antimoniate de méglumine) jusqu'à guérison clinique ou disparition du parasite dans le suc dermique recueilli par scarification, puis quelques jours au-delà.[vidal]

Dans la LCM, une revue systématique de la littérature a montré que l'antimoniate de méglumine avait un taux de guérison d'environ 88 %, nettement supérieur au stibogluconate de sodium.

Acceptables bien souvent chez l'adulte, les injections intralésionnelles d'antimoniate de méglumine sont difficiles à réaliser dans certaines localisations et chez l'enfant hors d'une structure pédiatrique.

Les injections intralésionnelles de dérivés pentavalents de l'antimoine sont d'efficacité validée sur *L. tropica* et font l'objet d'un consensus professionnel pour les infections à *L.infantum*.

Plusieurs essais indépendants montrant que la combinaison d'antimoine intralésionnel et de cryothérapie est plus efficace que chaque technique utilisée seule (tableau XIII).

Tableau XIV : Résultats des essais comparant la cryothérapie, les injections intralésionnelles de dérivés de l'antimoine et la combinaison de ces deux Interventions [89-91].

Référence	Taux de guérison à 6 semaines		
	Antimoine intralésionnel seul	Cryothérapie seule	Cryothérapie + antimoine intralésionnel
El-Darouti1990 Arabie Saoudite	44 % (MA)	68 %	100 % (MA)
Asilian 2003 Iran	50 % (MA)	Non fait	89,5 % (MA) 92,3 % (SSG)
Asilian 2004 Iran	57,43 % (MA)	55,15 %	90,9 % (MA)

À travers l'interrogatoire mené avec la plupart de nos patients, il s'est avéré la présence d'un nombre non négligeable de patients infectés qui sont traités dans les centres de santé les plus proches où le traitement par Glucantime® a été disponible. Dans certains centres, le protocole thérapeutique a été adopté et réalisé par des infirmiers expérimentés dans le domaine.

Dans l'étude de M. Boui et N. Hjira [79] (une étude réalisée au service de dermatologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat à travers une série hospitalière de 157 cas), Le Glucantime® était utilisé chez 29,3 % des cas (n=47), par voie générale chez 16 patients et en intralésionnel chez 31 d'autres, avec évolution favorable et disparition quasi-complète des lésions (cicatrices inesthétique chez 14 patients).

Par contre, dans la série de Slaoui et al [84], le Glucantime® par voie intra-lésionnel est le traitement de choix, la voie IM est utilisée en cas d'échec du traitement intra-lésionnel, de multiples lésions ou de localisation

périorbitaire. Aucune différence de réponse thérapeutique au Glucantime® des 2 formes cliniques de LC n'a été constatée, sauf un cas d'une jeune fille de 8 ans originaire d'un foyer ou sévie la LC à *L. tropica* et chez qui le traitement par Glucantime® intra-lésionnel et IM a échoué, ce qui a conduit l'auteur à parler de « résistance » au Glucantime®, jamais décrite auparavant au Maroc. La clarithromycine, utilisée comme alternative thérapeutique, a prouvé son efficacité. Douze patients atteints de LC à *L. major* ont bénéficié d'un traitement par Fluconazole avec de bons résultats.

Bien que des échecs thérapeutiques ont été signalés dans la littérature, l'antimoniate de méglumine en injections intralésionnelles reste le traitement de choix prescrit par les dermatologues. Surtout quand il s'agit d'un nombre limité des lésions (<3 lésions) avec une taille réduite.

b. Amphotéricine B :

L'amphotéricine B ; famille des polyènes, est l'antifongique historique. Il est indiqué dans le traitement des infections fongiques invasives au cours duquel il doit obligatoirement être administré par voie intraveineuse. Il représente un anti leishmanien puissant utilisé dans le traitement des leishmanioses graves (viscérales et muqueuses) ou résistantes aux antimoniés.

Il agit en se liant à l'ergostérol, empêchant alors son incorporation dans la membrane fongique, provoquant des modifications de la perméabilité de leurs membranes entraînant une perte létale de substances, ce qui lui confère une action fongicide à la fois sur les champignons filamenteux et les levures.

En raison de la plus grande affinité d'AmB pour les stérols 24-substitués, des pores aqueux sont formés dans la membrane conduisant à

une augmentation de la perméabilité de la membrane et assassinat de Leishmania [41].

Son utilisation est très souvent limitée par la survenue très fréquente d'effets indésirables potentiellement grave, avec en premier lieu l'insuffisance rénale, les manifestations allergiques et l'hypokaliémie.

Il est couramment administré par voie intraveineuse en tant que traitement alternatif dans la leishmaniose viscérale et la LCM [42].

Différents types d'amphotéricine B sont commercialisées avec des profils d'effets indésirables variables. Les effets indésirables sont, en fait, communs à toutes les formes d'amphotéricine B, mais leur fréquence est plus beaucoup plus importante pour l'amphotéricine B conventionnelle comparativement aux formes lipidiques et liposomales.

Tableau XV : differents types d'amphotericine B et leurs spécialités.

Type d'amphotéricine	Spécialité	Forme galénique
Amphotéricine B desoxycholate ou amphotéricine B dite « conventionnelle »	FUNGIZONE	Solution buvable Solution pour perfusion IV
Suspension d'amphotéricine B et de phospholipides ou amphotéricine lipidique	ABELCET	Solution pour perfusion IV
Amphotéricine B intégrée dans des liposomes ou amphotéricine liposomale	AMBISOME	Solution pour perfusion IV

L'amphotéricine B désoxycholate ou Fungizone® se présente en flacons de 50 mg. Ce médicament devra être administré en perfusion intraveineuse lente (environ 2 à 6 heures). La concentration pour la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 0,1 mg/ml (1 mg/10 ml). Il est indiqué dans le traitement de LCM sans être le traitement de choix en première intension.

Compte tenu des risques allergiques, une dose-test initiale (1 mg dans 20 ml de soluté glucosé à 5 %) peut être administrée par voie intraveineuse

pendant 20 à 30 minutes. La température, le pouls, la respiration et la pression artérielle seront enregistrés toutes les 30 minutes pendant 2 à 3 heures. Puis la dose est habituellement de 0,3 mg/kg de poids, administrée en 2 à 6 heures.

Les doses peuvent être augmentées graduellement de 5 à 10mg par jour pour arriver à la dose finale de 0,5 à 1 mg/kg.

La toxicité de l'amphotéricine B est à la fois rénale et hématologique. La néphrotoxicité est dose-dépendante et liée à la baisse de filtration glomérulaire provoquée par le produit. Elle peut aboutir à une insuffisance rénale généralement réversible à l'arrêt du traitement, sauf pour des doses élevées.

Dans une étude, l'AmB a montré son efficacité contre la LC causée par *L. major* [43].

Dans une étude comparant l'efficacité de l'AmB topique contre l'antimoniate de méglumine en IL dans le traitement de la LC à propos de 76 cas, aucun différence en terme d'efficacité significative n'a été observée, indiquant que l'AmB topique a une efficacité similaire au glucantime® intralésionnel [44].

c. Pentamidine :

Le diiséthionate de pentamidine est un dérivé organique de synthèse doué de propriétés trypanocides sur Trypanosoma gambiense et rhodesiense. Il est également actif sur les leishmanies.

Le mode d'action de la pentamidine n'est pas complètement élucidé, son action semble s'effectuer, soit par inhibition de la synthèse de l'ADN par blocage de la thymidine-synthétase, soit par fixation sur l'ARN de transfert.

À l'heure actuelle, seul la diiséthionate de pentamidine, commercialisé sous le nom de Pentacarinat®, est disponible sous forme d'un flacon à 300 mg pour usage parentéral dans le traitement des leishmaniose viscérales et/ou cutanées.

Une dose de 3 à 4 mg/kg de poids, 3 ou 4 injections, 1 jour sur 2 est habituellement suffisante pour la leishmaniose cutanée diffuse est-africaine et cutanéo-muqueuses sud-américaines (en particulier à Leishmania braziliensis et guyanensis). Les injections doivent être effectuées chez le malade couché et à jeun. Avant l'emploi, dissoudre le contenu d'un flacon à l'aide de 10 ml d'eau pour préparations injectables.

Le diamidine pentamidine iséthionate (PI) est devenu le traitement de première intention spécifique de l'infection à *L. guyanensis* [44].

La pentamidine est un traitement efficace contre la LC, avec un taux de guérison comparable à celui des antimonials pentavalents [45,46]. Par contre, une diminution de son efficacité dans le traitement de la leishmaniose viscérale a été rapportée en Inde [47].

Le traitement de courte durée par le médicament présente des avantages en termes de durée et coût [48].

c. Miltéfosine :

La miltéfosine est un alkyl-lysophospholipide utilisé initialement dans le cadre de chimiothérapies, mais aussi contre les affections causées par des protozoaires (leishmanioses), elle intervient spécifiquement dans la synthèse des phospholipides de Leishmania.

Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé mais reposerait sur l'interférence avec la signalisation lipidique au niveau de la membrane cellulaire pour provoquer l'apoptose des cellules malignes.

La miltéfosine est le premier anti leishmanien de voie d'administration orale. Le produit est rapidement absorbé au niveau intestinal et a une demi-vie plasmatique de 8 jours.

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

La miltéfosine est le premier anti leishmanien de voie d'administration orale [49]. Le produit est rapidement absorbé au niveau intestinal et a une demi-vie plasmatique de 8 jours.

Le médicament disponible en Inde et en Allemagne (Impavido®) sous forme de gélule de 50 mg, il est préconisé dans le traitement de la LV en Inde aux doses de 50 à 100 mg/j, selon le poids (< 25 kg ou > 25 kg) pour une durée de 4 semaines. Chez l'enfant la dose en est de 2,5 mg/kg. Des essais sont en cours en Amérique latine pour tester son efficacité dans les LC et LCM.

2.2 Produits alternatifs :

Diverses molécules déjà connues et utilisées hors leishmaniose sont été proposées et font l'objet d'essais thérapeutiques dans les leishmanioses. Parmi elles, l'aminosidine paraît la plus prometteuse.

a. Aminosidine locale :

Les aminosides sont des antibiotiques précieux en raison de leur spectre d'action (inhibent la synthèse de protéines parasitaires par liaison au ribosome) et de leur efficacité. Néanmoins, leur coefficient thérapeutique n'est pas excellent et oblige à un strict respect des indications ainsi qu'à une surveillance attentive, ce qui explique que les prescripteurs leur préfèrent des antibiotiques plus maniables.

L'aminosidine est un antibiotique aminoside naturel produit par un Streptomyces et de formule chimique identique à la paromomycine, de plus, son utilisation est freinée par voie orale par l'absence d'activité. Le produit est faiblement absorbé et est éliminé sans modification par voie intestinale.

L'aminosidine sulfate est efficace en monothérapie parentérale dans la leishmaniose viscérale [50]. Il a été évalué dans la leishmaniose cutanée sous trois formulations topiques différentes. Une formulation contenant en outre du chlorure de methylbenzethonium (antiseptique ayant un effet antileishmanien) a donnée des résultats négatifs en Éthiopie [51] et en Colombie [52], positifs en Équateur [53,54] et au Guatemala [55]. La principale limitation de cette première formulation est l'irritation locale parfois sévère qu'elle provoque. Une formulation à base d'urée, mieux tolérée, a été évaluée dans des foyers dus à *L. major* en Tunisie et en Iran. Dans aucun des deux essais, il n'y a eu d'accélération de la cicatrisation en

dépit d'une élimination plus précoce des parasites [56,57]. Une troisième formulation a été développée et, sur modèle animal [58], s'est avérée supérieure à la formulation "de référence" contenant du chlorure de methylbenzethonium. Au cours d'un essai de phase II en Colombie, les lésions des patients traités par cette troisième formulation d'aminosidine locale ont cicatrisé plus vite que celles des patients sous placebo. La tolérance locale a été correcte [59].

b. Imidazolés :

Les imidazolés font partie de l'arsenal antibiotique depuis près de 50 ans. Ils ont été mis au marché en 1959 pour leur activité sur Trichomonas vaginalis. Leur spectre d'activité intéresse les bactéries et protozoaires anaérobies. Le kétoconazole (Nizoral®), l'itraconazole (Sporanox®) et le fluconazole (Diflucan®), sont crédités d'une activité anti leishmanienne non établie de façon indiscutable.

Leur biodisponibilité est excellente, ce qui autorise, sauf altération du transit, la voie orale. Le volume de distribution est élevé avec une excellente diffusion dans les tissus, le système nerveux central ou l'os par exemple. 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 présentés en comprimés dosés à 200 mg (kétoconazole), et gélules 150 mg (fluconazole) et à 100 mg (itraconazole).

Le fluconazole a été évalué dans le traitement de la leishmaniose de l'Ancien Monde. L'efficacité d'un traitement de 28 jours a été supérieure à celle du placebo (79 % versus 3 4 % à trois mois) [60].

Le fluconazole a été évalué dans un foyer de *L. major* en Arabie Saoudite. L'efficacité d'un traitement de 6 semaines (200 mg/j chez l'adulte) a été supérieure à celle du placebo (79 % versus 34 % à 90 jours) [61]. Toutefois, le coût (plusieurs centaines d'euros pour une cure) et l'efficacité moins nette dans le cadre de la LC d'importation [62] réduisent l'intérêt de cette option.

c. 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'antimoines. 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 LC. L'allopurinol intervient dans le métabolisme des purines en s'incorporant à l'ARN parasitaire 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 parasitaire. Il est généralement bien toléré, les effets indésirables se manifestant essentiellement par des gastralgies, céphalées, nausées, diarrhées, ou allergies.

d. 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®) [63].

La toxicité clinique et biologique de l'IFN-γ est dépendante de la dose et de la fréquence des injections. La fièvre, des céphalées, des frissons, des myalgies et une asthénie représentent les effets secondaires les plus fréquemment observés. Plus rarement se produisent des nausées, des vomissements, des arthralgies ou un rash cutané transitoire pouvant nécessiter l'arrêt du traitement.

Imukin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'IFN-γ, à un interféron apparenté ou à un autre composant de la préparation. Il est déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement.

e. Autres :

- Azithromycine
- Sulfate de zinc inra-lésionnel
- Imiquinode

Tableau XVI : Agents utilisés dans le traitement de la leishmaniose.

	Antibiotiques **Anticancéreux** **Immunomodulateurs**	**Antiparasitaires**	**Antifongiques**
Administration parentérale	*Paromomycine (aminosidine)** Promastigotes tués + BCG Interféron gamma Granulocytesmacrophages colony stimulating factor	**Antimoine pentavalent : stilboluconate de sodium (Pentostam®, Solustibosan®, Stibanate®, génériques)*** **Antimoniate de méglumine (Glucantime®, Prostib®)*** **Isothionate de pentamidine (Pentacarinat®)***	**Amphotéricine B*** *Amphotéricine B liposomale (AmBisome®)** Amphotéricine B *lipid complex* (Abelcet®) Amphotéricine B cholestérol dispersion (Amphotec®)
Administration orale	*Milfétosine (Impavido®)** Allopurinol (Zyloric®) Azithromycine (Azadose®)	Sitamaquine (WR6026) Dapsone DDS	Azolés : Kétoconazole* Itraconazole Fluconazole
Administration topique	*Paromomycine topique** Imiquimod (Aldara®)		
Méthodes physiques et produits intralésionnels	Cryothérapie* Antimoine pentavalent intralésionnel* Photothérapie dynamique *Thermothérapie* Sulfate de zinc intralésionnel		

En caractères gras, antileishmaniens majeurs de deuxième génération.
En caractères italiques, antileishmaniens majeurs de troisième génération.
*Utilisation validée en première intention dans au moins une indication cutanée, muqueuse ou viscérale.

2.3 Traitement physique :

a. Cryothérapie :

La cryothérapie par l'azote liquide est un traitement physique proposé pour la prise en charge de la forme cutanée de la leishmaniose. Il par

congélation rapide aboutissant à une destruction cellulaire. La thermolabilité des leishmanies était à l'origine de l'idée de les détruire par cryothérapie [64,65].

Une à trois applications de 10 à 30 secondes, séparées d'une minute d'intervalle, peuvent suffire pour obtenir une guérison, mais La durée optimale de chaque application et les intervalles entre les cycles d'applications ne sont pas encore définies.

la cryothérapie, seule ou associée aux dérivés stibiés en injection intralésionnelle, a été évaluer dans le cadre de traitement le la LC de l'Ancien Monde, et des résultats ont été rapportés.

Une étude récente, réalisée en Jordanie chez 120 patients porteurs de 375 lésions de LC à *L. major*, a conclu à l'efficacité de la cryothérapie hebdomadaire avec guérison de 84 % des lésions au bout d'une à quatre séances [64].

Dans une étude réalisée à Dubaï, l'association de stibogluconate sodique (Pentostam®) intralésionnel et de cryothérapie a permis une guérison de 100 % de 23 lésions de LC de l'Ancien Monde chez 15 patients [66].

Le Pentostam® intralésionnel a aussi été comparé à la cryothérapie dans le traitement de la LC ; 92 % des patients traités par Pentostam® intralésionnel et 78 % des patients traités par cryothérapie étaient guéris au bout de trois mois [8].

Trois essais comparatifs [67-69] ont montré que la combinaison de la cryothérapie aux injections intralésionnelles d'antimoniate de méglumine (associées ou non à la paramomycine topique à 15 %) était supérieure à chacun de ces traitements utilisés seul.

Cette méthode de traitement est bien tolérée et favorise la cicatrisation des lésions. Un faible nombre de parasites peut persister dans les lésions après guérison, et être à l'origine de récidives. Une hypopigmentation est souvent observée après traitement, mais elle est réversible en 2 à3 mois.

Le traitement physique par l'azote liquide représente le traitement de référence dans notre série malgré le nombre multiple des lésions chez la majeure partie des patients, et ceci pour deux raisons : la disponibilité du produit dans le service et au contraire la non-disponibilité quasi constante du Glucantime® dans l'hôpital militaire. L'efficacité a été bien démontrée avec absence d'effets secondaires.

Le protocole adopté pour nos patients consisterait à réaliser une cure thérapeutique d'une à 3 séances, et chaque séance comprend 3 cycles (gel/dégel) de 10 à 30 secondes.

Parmi ces patients, 12 (8,75%) avaient déjà reçu un traitement à base d'antimoine de méglumine (par voie IM, IL ou PL) avant de se présenter à l'HMMI pour avoir un complément thérapeutique à base d'Azote liquide, chez qui les lésions sont multiples (3-10 lésions) avec prédominance de l'aspect ulcéro-crouteux, à noter qu'un patient avait 7 lésions d'aspect sporotrichoide. Pour d'autres patients, un traitement par voie générale à base de Ciprofloxacine a été déjà entamé sans aucune réponse.

13 malades ont été traités par association de l'azote liquide et l'antimoniate de méglumine (Glucantime®). Ceci était dû soit à la taille énorme et confluente des lésions et leur localisation au niveau des extrémités, soit à l'absence d'une quantité suffisante pour prescrire un traitement par voie générale.

L'évolution était remarquablement favorable sans effets secondaires notables. Après une phase temporaire de réaction inflammatoire post azote liquide, une cicatrisation était obtenue après un délai de 2 à 4 semaines laissant place à une cicatrice dyschromique chez certains patients.

Dans l'étude de M. Boui et N. Hjira [79], la cryothérapie était utilisée chez les 111 autres patients (70,1 %) où la guérison était obtenue chez 84 patients (76 %) après 3 mois de traitement, au bout de 4 à 6 séances.

Aucun de nos malades n'a consulté pour de nouvelles lésions objectivant le grand intérêt de la prévention secondaire, en collaboration avec les médecins des casernes militaires, lors des séances d'éducation des malades à leur sortie de l'hôpital notamment les mesures prophylactiques individuelles en insistant sur la protection des piqûres de phlébotomes en évitant de se promener à la tombée du jour en bordure des bois et des fumiers et l'utilisation des insecticides intradomicilaire et des moustiquaires à mailles fines.

b. Photothérapie dynamique :

La photothérapie dynamique (PDT) est une nouvelle alternative thérapeutique non invasive destinée à détruire sélectivement par la lumière, des cellules pathologiques ayant accumulé une substance photosensibilisante. les photosensibilisants, chargé positivement, sont extrêmement efficaces contre les leishmanies [70,71].

L'acide aminolévulinique a été utilisé comme photosensibilisant de la photothérapie dynamique pour traiter la LC, et les résultats ont été encourageants [72]. Cependant, il est coûteux et ne peut pas être incorporée dans la routine de traitement. Le bleu de méthylène, en association avec la

photothérapie dynamique, a été utilisé comme traitement pour plusieurs pathologies.

Sur la base du succès clinique de la TPD dans le traitement de CL [73], et les caractéristiques du bleu de méthylène, une série d'étude in vitro et essai clinique sur un cas [74] ont été réalisés pour déterminer l'efficacité de la photothérapie dynamique et du bleu de méthylène dans le traitement de LC . L'espèce concernée dans cette etude est *L. amazonensis.*

Le résultat de l'étude in vitro montre clairement que la toxicité cellulaire augmente avec l'augmentation de la concentration en MB et avec stimulation lumineuse (Fig. 27).

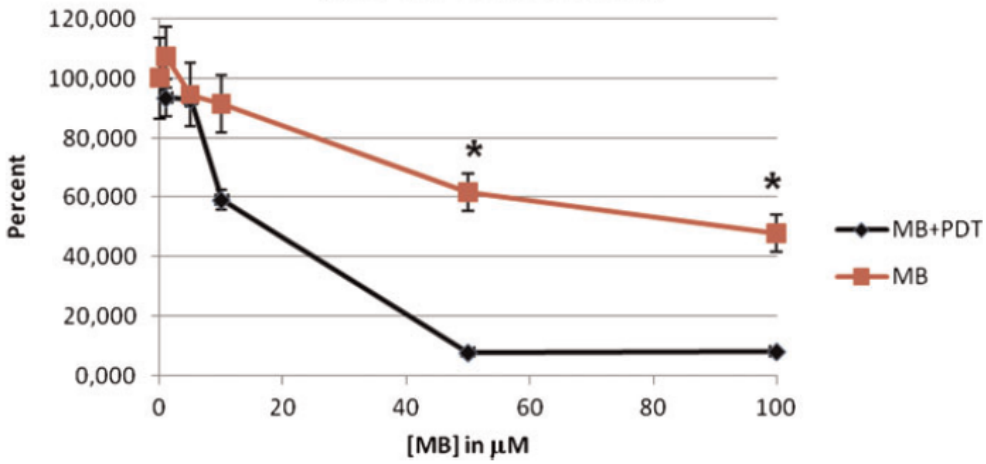


Figure 29 : Courbe de réponse à la dose pour *L. amazonensis* exposé au bleu de méthylène (MB) seul et MB + light (PDT) [74].

Pour l'essai clinique, la lésion expérimentale a été traitée avec PDT et par SbV à faible dose, et la lésion de contrôle a été traitée avec PA seul. L'évolution des lésions a été suivie par la prise de photos et en mesurant le pourcentage de superficie occupée par plaies ouvertes non cicatrisées de 227 mm2 (base) ainsi que le total surface de l'ulcère de 227mm2. Comme illustré à la Fig. 28, la taille de la plaie ouverte a été considérablement réduite pour la lésion traitée avec PDT. Les diamètres des régions de plaies ouvertes traités

avec PA et PA + MB / PDT sont représentés sur la figure 3 en tant que fonction du nombre de jours après le début du traitement. Une semaine après la deuxième dose de TPD (14 jours), la lésion traitée avec PDT ne contenait plus une plaie ouverte. Dans le cas de la lésion traitée uniquement au PA, la plaie ouverte persistait jusqu'à 28 jours après le début du traitement (Fig. 28).

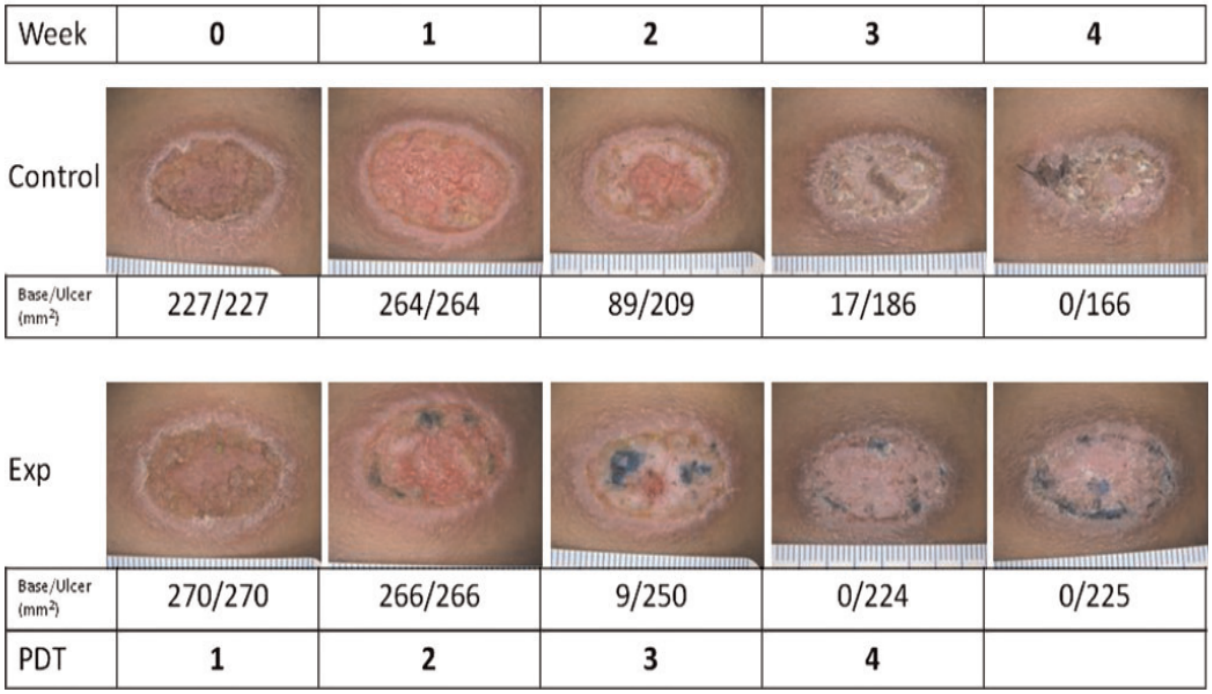


Figure 30 : Photos des lésions de leishmaniose pour le contrôle (SbV à faible dose uniquement) et expérimental (SbV à faible dose + MB / PDT) les lésions. Les photographies ont été prises au cours des semaines 0 à 4, au cours desquelles les traitements PDT 1 à 4 ont été administrés. Au-dessous de chaque image se trouve le surface (mm2) de la plaie ouverte (base) par rapport à la surface de la lésion (ulcère) [74].

Ces résultats, et selon l'auteur, montrent que le protocole PDT+ MB est potentiellement utile et peut être une solution pratique dans le traitement de la LC.

c. Laser CO2:

Une étude réalisée au Soudan pour évaluer l'efficacité du laser dans le traitement de la LC chez 30 patients [75], a montrée une guérison complète

chez la majorité des patients (92,3%) et une guérison partielle chez 7,7% des patients (Fig. 28). Aucun échec n'a été enregistré.

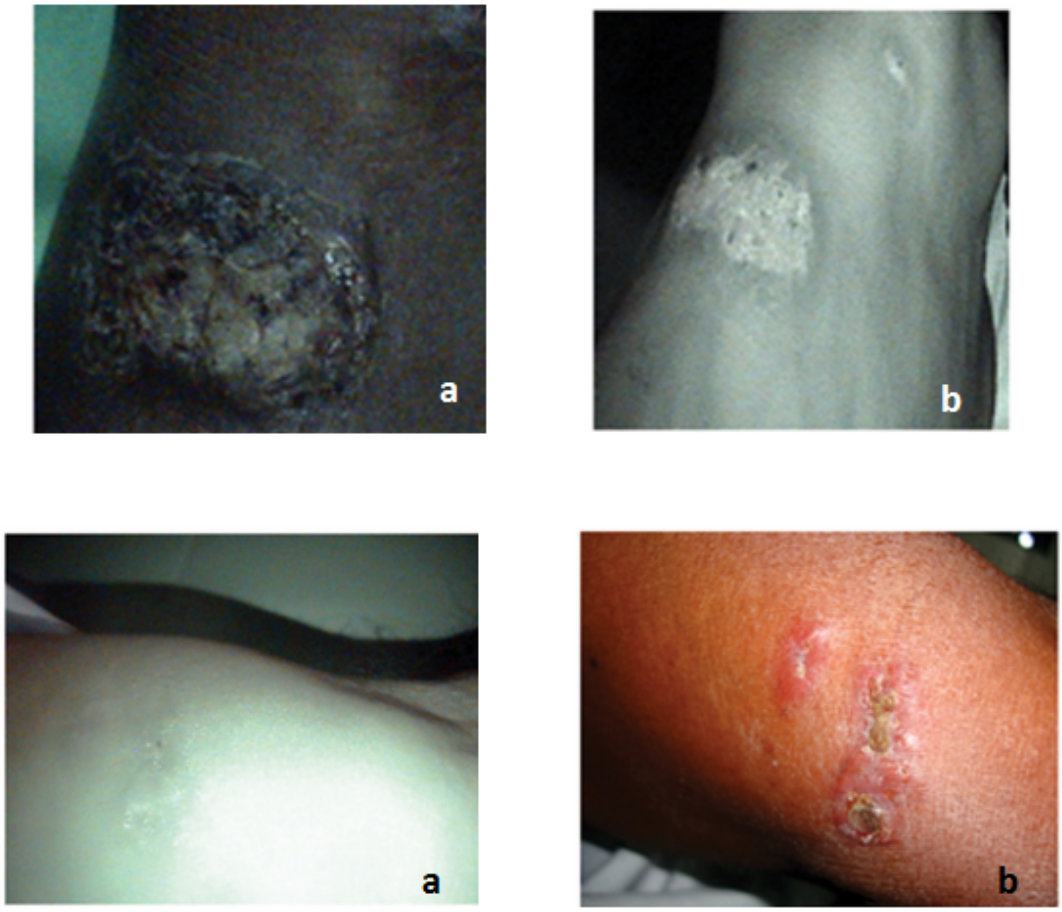


Figure 31 : lésions de LC avant (a) et après (b) au laser [75].

2.4 Protocole du traitement de la LC au Maroc :

a. Méthodes thérapeutiques:

- **L'abstention thérapeutique (de médicament spécifique) :**

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.

- **L'injection intra-lésionnelle de glucantime :**

Elle consiste en une injection intra-lésionnelle au moyen d'une seringue munie d'une aiguille fine (type seringue à insuline) de 1 à 3 ml du produit par séance, 1à 2 fois par semaine en fonction de la lésion. L'injection se pratique en peau saine, à 1 cm du bord de la lésion, afin d'infiltrer la périphérie où siègent en majorité les leishmanies. L'infiltration doit concerner toute la partie indurée à la base de la lésion et doit provoquer une décoloration des tissus. La cure sera répétée 2 fois par semaine jusqu'à guérison complète qui est obtenue généralement en 3 à 4 semaines.

- **Le traitement par voie générale :**

Antimoine de méglumine ou Glucantime® (disponible au Maroc):

-Le principe actif est l'antimoine pentavalent (Sb5+) d'où l'expression des doses en mg de Sb5+/kg/j conformément aux recommandations internationales.

-Présentation : ampoule de 5 ml de solution dosée à 1,5 g d'antimoniate de méglumine soit 85 mg de Sb5+ ou 425 mg de Sb5+/ampoule.

-Posologie: 20mg de Sb5+/kg de poids corporel/jour

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

-Mode d'administration: en injection intramusculaire profonde quotidienne.

En cas d'échec thérapeutique: une seconde cure peut être proposée ou un traitement de deuxième intention par l'Amphotéricine B est à envisager.

- Nom commercial: Fungizone®

- Voie d'administration: Intraveineuse

- Posologie: 1 mg/kg/jour à atteindre progressivement pour limiter les effets secondaires.

- Durée du traitement: est fonction de la réponse clinique.

b. Indications :

- **Zones où sévit la LC à *L.major* :**
  - ✓ Le traitement par voie générale doit être exceptionnel. Il sera réservé aux seuls cas présentant des lésions multiples, extensives notamment au niveau du visage.
  - ✓ Le traitement intra-lésionnel s'adresse aux patients présentant des lésions ulcérées, siégeant au niveau du visage pour diminuer le préjudice esthétique.
  - ✓ L'abstention thérapeutique spécifique et la désinfection locale est indiquée lors des lésions uniques des membres.

- **Zones où sévit la LC à *L.tropica* / *L infantum* :**
  - ✓ Le traitement général est préconisé selon les mêmes indications que celles de *L. major*.
  - ✓ Dans les autres cas, un traitement intra-lésionnel par le glucantime® est indispensable.

2.5 Protocole de traitement de la LC en France :

Basé sur des produits potentiellement toxiques, peu maniables ou coûteux, le traitement des leishmanioses reste de prescription complexe en 2010, en particulier pour la forme viscérale de l'immunodéprimé, et pour les

formes cutanées ou muqueuses. Cette complexité induit une grande diversité de prescriptions, certaines n'étant pas optimales.

La Société de pathologie exotique en France a consacré une séance au traitement des leishmanioses, au cours de laquelle ; un premier référentiel consensuel a été proposé dont les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XVII : consensus proposé par la société francaise de pathologie exotique [92]:

Indication principale	Option
LC à *L. major*	1. Lésion(s) en zone couverte peu gênante(s) et patient acceptant cette option : Abstention (cf. notes) + surveillance 2. Absence d'un ou plusieurs critères ci-dessus : Antimoniate de méglumine intralésionnel + cryothérapie (sous MEOPA et anesthésie épicutanée chez l'enfant de moins de 8 ans) 3. Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections ou échec : Malgré un faible niveau de preuve on propose : Amphotéricine B liposomale 20 mg/kg sur 2 à 8 jours ou Photothérapie dynamique ou fluconazole oral (2,5-3 mg/kg x 42 j éventuellement avec dose de charge) Dans tous les cas envisager la participation à une étude clinique sur aminosides topiques.
LC à *L. tropica* ou *L. infantum*	1. Antimoniate de méglumine intralésionnel + cryothérapie (sous MEOPA chez l'enfant de moins de 8 ans) 2. Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections. Malgré un faible niveau de preuve on propose : AmBisome 20 mg/kg sur 2 à 8 jours Dans tous les cas envisager la participation à une étude clinique sur aminosides topiques.
LC à *L. guyanensis/ panamensis*	1. Iséthionate de pentamidine 4 mg/kg IV x 3 sur 5 jours ou 7 mg/kg unique IM (si contraintes de suivi) 2. Après échec de 2 cures d' iséthionate de pentamidine : Antimoniate de méglumine* (Glucantime®). 20 mg SbV/kg/j x 20 jours IVL ou IM ou miltéfosine (ATU)
LC à *L. braziliensis*	1. Antimoniate de méglumine* 20 mg SbV/kg/j x 20 jours IVL ou IM 2. Après échec de 2 cures d'antimoniate de méglumine : Amphotéricine B liposomale 20 mg/kg sur 2 à 8 jours ou miltéfosine (ATU)
LM à *L. braziliensis*	Antimoniate de méglumine* 20 mg SbV/kg/j x 28 jours IVL ou IM + pentoxyfilline En cas d'échec, on propose : Amphotéricine B liposomale et/ou miltéfosine

VIII. Prévention :

Une stratégie préventive est un ensemble d'interventions hiérarchisées, qui sont basées sur l'efficacité, la faisabilité, la durabilité et l'acceptabilité. Ces interventions préventives s'attaquent aux facteurs de risque associés à la LC et offrent une meilleure stratégie de contrôle de la maladie. Ils comprennent l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, de pulvérisation et lutte contre les rongeurs appuyée par la participation de la communauté. La durabilité est la clé de l'efficacité à long terme de toute stratégie d'intervention.

Le suivi et l'évaluation de la stratégie préventive doivent également faire partie intégrante de la stratégie globale. Les participants à la communauté, le personnel technique et les responsables gouvernementaux sont tous parties prenantes de ce programme de contrôle des maladies et la communication entre eux est également essentielle.

1. Action sur le parasite :

Les actions sur le parasite sont basées principalement sur le diagnostic positif de l'infection à partir de tableaux cliniques révélateurs ou d'antécédents épidémiologiques, et sur son traitement.

Le dépistage des cas de leishmaniose doit être systématisé et intégré dans les activités de chaque formation sanitaire afin de pouvoir mesurer la gravité et l'extension de la maladie, ce dépistage repose sur le prélèvement et la recherche dans le suc dermique de leishmanies selon deux procédés:

- Un dépistage sélectif actif ou passif lors des circuits de surveillance effectués par les infirmiers itinérants et dans les formations sanitaires fixes.
- Un dépistage de masse, au cours d'une enquête autour d'un cas dépisté ou d'une poussée épidémique.

2. Action sur le phlébotome :

La gestion intégrée de la lutte anti-vectorielle est une stratégie élaborée par l'OMS visant à optimiser les opérations de lutte anti-vectorielle, à renforcer les capacités des programmes de santé et à renforcer la collaboration afin de développer des partenariats pour lutter contre les maladies à transmission vectorielle.

Cette stratégie comprend la lutte anti-vectorielle au moyen de moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée et la pulvérisation domestique d'un insecticide à effet continu couvrant la période de transmission. Ce qui permet de protéger la population des piqûres des phlébotomes et réduire de la densité du vecteur et du contact homme-vecteur.

3. Action sur le réservoir du parasite :

Les réservoirs de parasites diffèrent selon les espèces de parasites :

- La LC à *L. tropica*, le réservoir est humain.
- Les formes cutanées humides à *L. major* ont comme réservoir de parasites le rongeur (mériones shawi).
- Les cas humains de *L. infantum* ont pour réservoir les canidés essentiellement le chien.

a. Action chez l'homme :

La lutte contre le réservoir humain du parasite passe principalement par le dépistage actif ou passif des cas de leishmaniose et leur prise en charge, la pratique d'enquête épidémiologique qui doit être exécutée chez les populations cibles, l'éducation sanitaire qui consiste à éduquer et sensibiliser les populations exposées pour une meilleure connaissance de la maladie, de sa transmission et des moyens de prévention, qui sera basée sur la communication interpersonnelle par le personnel de santé, et la communication de masse en utilisant les moyens audiovisuels (films, diapositives, dépliants,…).

b. Action sur les rongeurs :

La surveillance et la lutte contre les rongeurs réservoirs de la maladie est une composante de la lutte contre les vecteurs qui permet de bien rentabiliser les actions de lutte.

Les possibilités de destruction des rongeurs sont : la lutte écologique et la lutte chimique.

La lutte écologique consiste à détruire les rongeurs par la modification du biotope dans lequel ils évoluent par des actions qui consistent principalement à la destruction des terriers qui sont des microsites d'infection du phlébotome.

La lutte chimique repose sur l'utilisation de rodenticides incorporés dans les appâts. Il doit être capable de réduire les populations de *M. shawi* en deçà du taux critique d'infection du vecteur *P. papatasi*. Par conséquent, des études évaluant l'action de ce rodenticide sur l'infestation de cette espèce de

rongeur au Maroc sont nécessaires pour collecter des données précises sur l'efficacité de la réduction de la LC.

c. Action sur le réservoir animal du parasite (chien) :

Le contrôler la population canine et l'éliminer les chiens malades peut également contribuer à rompre la chaîne de transmission.

Le dépistage consiste à la recherche des chiens portant quelques caractéristiques précises : le chien a l'air vieux, amaigri et perd ses poils, cette dépilation accompagnée de desquamation furfuracée (orbitales, museau, dos, siège) avec des ulcérations de la truffe et de la région génito-anale qui sont d'apparition tardive.

Apres identification des chiens malades, l'abattage systématique est recommandé aux chiens errants sans propriétaire, alors que le traitement médical administré par le vétérinaire local s'adresse aux chiens avec propriétaire.

4. Mesures prophylactiques individuelles :

Pour assurer une protection sur le plan individuel, il faut éduquer les populations exposées en matière d'épidémiologie pour une meilleure connaissance de la maladie, de sa transmission et des moyens de prévention en insistant sur deux volets :

- Eviction des piqûres de phlébotomes en évitant de se promener à la tombée du jour en bordure du bois et de fourrés.
- Utilisation d'insecticides intra domiciliaires et moustiquaires à mailles fines.

5. Approche vaccinale :

Jusqu'à nos jours, il n'existe pas de vaccin antileishmanien d'usage général. La guérison de l'infestation s'accompagne habituellement d'une forte immunité et comme il est possible de protéger des animaux d'expérience contre une épreuve virulente avec des leishmanies vivantes, on a le ferme espoir de mettre au point un vaccin utilisable chez l'Homme.

La leishmanisation ou l'inoculation intradermique de promastigotes vivants virulents de *L. major* est utilisée de temps à autre depuis des années pour protéger contre les effets néfastes d'une infestation naturelle par cette espèce. Cette pratique peut provoquer de graves lésions cutanées chez les sujets en d'immunodépression. 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 LC.

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. 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 ») ;
- 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.

On particularise, parmi les vaccins de deuxième génération, les vaccins constitués de protéines recombinantes et les vaccins génétiques. Il y a un grand nombre d'antigènes accompagnés d'adjuvants qui peuvent protéger les animaux d'expérience. On a produit des leishmanies génétiquement modifiées qui ne provoquent guère d'infestation ou de pathologies et qui suscitent chez la souris une réponse protectrice contre une épreuve virulente avec des parasites vivants.

Un certain soutien financier a été accordé récemment en vue de la mise au point d'un vaccin. Il est toutefois peu probable qu'un vaccin prophylactique contre une forme quelconque de leishmaniose humaine soit disponible dans les années prochaines.

CONCLUSION

Dans notre contexte, le nombre des lésions, leurs localisations, leurs aspects morphologiques et l'origine géographique de la maladie semblent des critères intéressants pour différencier cliniquement les formes de LC décrites au Maroc vu la non-disponibilité des techniques d'identification des espèces.

Nous constatant certes, une prédominance significative de l'aspect ulcéro-croûteux dans les LC à *L. major*, cependant d'autres formes au niveau du visage ont été également observées témoignant d'un polymorphisme lésionnel très important. Dans les formes de LC à *L. tropica*, l'aspect papulonodulaire reste la présentation clinique la plus fréquente avec atteinte prédominante du visage.

Il ressort de l'analyse de nos résultats que les aspects cliniques des LC à *L. major* ou à *L. tropica* peuvent être confondus, mais la localisation au visage serait plus évocatrice de LC à *L. tropica* surtout si elle est unique, par contre la localisation aux membres serait plus évocatrice de LC à *L. major*. Cependant la coexistence des espèces parasitaires est possible dans une même région.

Si la LC n'est pas une maladie mortelle. Elle n'en reste pas moins très gênante avec des séquelles inesthétiques, et bien qu'elle soit une maladie ancienne, il n'existe pas de consensus concernant le traitement optimal de la LC, notamment au Maroc.

La recrudescence du nombre de cas est causée par la présence de nouveaux foyers de réservoirs du parasite, aussi par la propagation du phlébotome vecteur, dont le comportement représente le facteur prépondérant d'intégration du complexe pathogène à l'écosystème

environnant, dans le royaume et qui serait due au réchauffement climatique que subit le Maroc.

La forte relation entre les cas enregistrés au niveau de l'HMMI de Meknès et les cas enregistrés au niveau national nous a permet de considérer alors L'HMMI comme un centre référentiel informant sur l'état endémique de la LC à *L. major* à l'Est et au Sud-Est du Maroc.

De gros efforts restent à faire dans la recherche de cibles thérapeutiques nouvelles et dans la mise au point de vaccins.

Malgré le programme de lutte contre les leishmanioses établi par la Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les maladies, et qui a permis l'instauration et la codification des différentes actions de lutte qui associent des mesures ciblées sur les réservoirs et les vecteurs dont l'efficacité demeure dans la plupart des cas limitée, et d'un système d'information permettant le suivi de la situation épidémiologique et en particulier le degré de réalisation des différentes actions de lutte, la situation épidémiologique au Maroc reste insuffisamment connue.

Intérêt de mener des études pluri-centriques dans l'optique de rassembler toutes les données nécessaires concernant la leishmaniose au Maroc : la prévalence et l'incidence, les facteurs de risque actuels, les différentes zones sensibles, les foyers existants, les différents protocoles thérapeutiques utilisés.

De tels résultats restent tributaires d'une bonne volonté effective de la part des praticiens et également de l'ensemble des acteurs intervenant dans la lutte contre la leishmaniose.

RÉSUMÉS

Résumé

La LC est une parasitose due à un protozoaire flagellé du genre Leishmania et transmise par un petit moucheron du genre Phlebotomus. Elle est endémique dans plusieurs pays de la région méditerranéenne. Au Maroc, elle constitue un problème de santé publique persistant malgré l'élaboration et l'exécution d'un programme de lutte. Cette dernière décennie a été caractérisée par des épisodes de recrudescence de la LC à *L. major*, ainsi qu'à une extension des aires de répartition de la LC à *L. tropica*. Nous avons ainsi ressentit une augmentation du nombre de cas hospitalisés au service de dermatologie et des demandes d'examens parasitologiques de cette affection à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Afin de mieux caractériser cette recrudescence, nous avons essayé d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de cette parasitose.

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée au service de parasitologie-mycologie en collaboration avec le service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 13 ans allant du 1er janvier 2005 au 30 décembre 2017.

137 cas de LC ont été colligés. L'âge moyen était de 35,63 ans avec des extrêmes de 8 ans à 70 ans. La tranche d'âge la plus touchée était entre 31 et 40 ans. Le sex-ratio (H/F) était de 18,6. 96,35% des patients étaient des militaires de profession. Les cas admis ont été répartis sur toutes les années de la période d'étude, la fréquence la plus élevée était de 27,7% (n=38) et a été enregistrée en 2017, suivie de 20,43% observée en 2016. Les plus grandes incidences ont été signalées au cours de la période estivo-automnale avec 69,6% des cas. 90,51% des cas étaient originaire de l'Est est du Sud-est

d'Atlas contre 9,48% des cas issus du Nord et du Centre du pays. La durée moyenne d'évolution était de 3 mois avec des extrêmes entre 15 jours et 12 mois. Le nombre des lésions variait entre 1 et 40 avec un nombre moyen de 4 lésions par malade, elles étaient multiples chez 61,5% des cas et uniques chez 38,4% des cas. Le siège de prédilection était les zones découvertes du corps avec prédominance au niveau des membres inférieurs et/ou supérieurs (66,4% des cas). L'aspect clinique des lésions était polymorphe et la forme ulcéro-croûteuse était la plus fréquente (83,21 % des cas). 85,40 % des cas (n=117) ont bénéficié d'un frottis cutané avec examen direct qui s'est révélé positif chez 61,31% des cas (n=84). La biopsie cutanée a été réalisée chez un seul malade devant un aspect clinique atypique et un examen direct négatif. Tous les malades ont été traités par l'azote liquide, associé à l'antimoniate de méglumine (Glucantime®) pour 13 malades. La guérison a été obtenue après quelques semaines d'évolution, avec des cicatrices, inesthétiques et dyschromiques chez certains patients. Aucun effet secondaire notable n'a été rapporté chez nos patients.

La leishmaniose cutanée à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès reflète la situation épidémiologique dans la région de l'Est et du Sud-est du pays. L'aspect clinique et la localisation des lésions sont en parfaite concordance avec l'espèce L. major connue dans cette région.

Summary

Cutaneous leishmaniasis is a parasitosis caused by a flagellated protozoan of the genus Leishmania and transmitted by a small mosquito of the genus Phlebotomus. It is endemic in several countries located in the Mediterranean area. In Morocco, it constitutes a persistent public health problem despite the development and execution of a control program. This last decade has been characterized by episodes of recrudescence of cutaneous leishmaniasis at *L. major*, as well as an extension of the distribution ranges of cutaneous leishmaniasis at *L. tropic*. We indeed felt an increase of the number of hospitalized cases in the dermatology department, and of the requests for parasitological examinations of this affection at the Moulay Ismail military hospital in Meknes. To better typify this recrudescence, we tried to study the epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic characteristics of this parasitosis.

This is a retrospective study conducted in the parasitology-mycology department in collaboration with the dermatology department of Moulay Ismail military's hospital in Meknes over a period of 13 years starting from January 1, 2005 to December 30, 2017.

137 cases of cutaneous leishmaniasis were collected. The average age was 35.63 years with extremes ranging from 8 to 70 years old. The most affected age group was between 31 and 40 years old. The sex ratio (M/F) was 18.6. 96.35% of the patients were military professionals. The admitted cases were spread over all the years of the period of study. The highest frequency was 27.7% (n = 38) and was recorded in 2017, followed by 20.43% recorded in 2016. The most important incidences were reported during the summer-

fall period with 69.6% of the cases. 90.51% of them came from the east and southeast of the Atlas, compared to 9.48% from the north and the center of the country. The average duration of evolution was 3 months with extremes between 15 days and 12 months. The number of lesions varied between 1 and 40 with an average number of 4 lesions per patient. They were manifold in 61.5% of the cases and unique in 38.4% of them. The most common spots were the uncovered areas of the body, with a predominance in the lower and/or upper limbs (66.4% of the cases). The clinical appearance of the lesions was polymorphous and the ulcero-crusted form was the most common (83.21% of the cases). 85.40% of the cases (n=117) had a skin smear with a direct examination that was positive in 61.31% of the cases (n = 84). The cutaneous biopsy was performed for a single patient in front of an atypical clinical appearance and a negative direct examination. All patients were treated with liquid nitrogen, combined with meglumine antimoniate (Glucantime®) for 13 patients. Healing was achieved after few weeks of evolution, with anesthetic and dyschromic scars in some patients. No significant side effects have been reported among our patients.

Cutaneous leishmaniasis at Moulay Ismail military hospital in Meknes reflects the epidemiological situation in the eastern and southeastern region of the country. The clinical appearance and location of the lesions match perfectly with the *L. major* species known in this region.

ملخص

داء الليشمانيات الجلدي هو مرض طفيلي تتسبب فيه أنواع من الأوالي السوطية من جنس الليشمانيا وينتقل عن طريق حشرة صغيرة من جنس الفاصدة تعرف بإسم ذبابة الرمل. هذا الداء مستوطن في العديد من بلدان منطقة البحر الأبيض المتوسط، وبالرغم من تطوير وتنفيذ برنامج للسيطرة عليه ومحاربته إلا أنه لا يزال يشكل مشكلة حقيقية للصحية العمومية في المغرب. وقد تميزة السنوات الأخيرة بإرتفاع ملحوظ لعدد حالات داء الليشمانيات الجلدي لنوع الليشمانيا العظمى، فضلا عن إمتداد لنطاق إنتشار داء الليشمانيات الجلدي لنوع الليشمانيا المدارية. وعلى نفس المنوال، شهدنا كذلك زيادة في عدد الحالات الوافدة على قسم الأمراض الجلدية وكذا لطلبات الفحص الطفيلي في قسم علم الطفيليات والفطريات لهذا الداء بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمدينة مكناس. من أجل تحديد عوامل هذا الإرتفاع ، حاولنا دراسة الخصائص الوبائية، السريرية، التشخيصية والعلاجية لهذا الطفيلي، وذلك عبر دراسة إسترجاعية أجريت في قسم علم الطفيليات والفطريات بالتعاون مع قسم الأمراض الجلدية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس على مدى 13 سنة من 1 يناير 2005 إلى 30 ديسمبر 2017.

تم جمع 137 حالة من داء الليشمانيات الجلدي. متوسط العمر كان 35.63 سنة حيث تراوحت الأعمار من 8 سنوات كحد أدنى إلى 70 سنة كحد أقصى. كانت الفئة العمرية الأكثر تأثراً بين سن 31 و 40 سنة. شكل الذكور نسبة 94,89 ٪ من الحالات. كان 96.35 ٪ من المرضى من المهنيين العسكريين. وقد تم توزيع الحالات التي تم قبولها على مدار جميع سنوات فترة الدراسة ، حيث سجل أعلى معدل في عام 2017 بنسبة 27.7٪ (العدد = 38)، تلتها نسبة 20.43٪ في عام 2016. تم الإبلاغ عن 69.6 ٪ من الحالات خلال الفترة الصيفية الخريفية. 90.51 ٪ من الحالات قدمت من شرق وجنوب شرق البلاد ، مقابل 9.48 ٪ من الحالات من شمال ووسط البلاد. كان متوسط مدة التطور 3 أشهر مع 15 يومًا كحد أدنى و 12 شهرًا كحد أقصى. تراوح عدد الندوب من 1 إلى 40 بمتوسط 4 ندبات لكل مريض، حيث كانت متعددة في 61.5 ٪ من الحالات وفردية في 38.4 ٪ من الحالات.

تمركزت أغلب الندبات في المناطق المكشوفة من الجسم خاصة الأطراف السفلية و/أو العلوية (66.4٪ من الحالات). تميز المظهر السريري للندبات بتعدّد أشكاله وكان الشكل التقرحي القشري الأكثر شيوعًا (83.21٪ من الحالات). إستفاد 85.40٪ من المرضى (العدد =177) من الفحص المباشرللندبات عبر أخذ عينات من المسح الجلدي وقد كان إيجابياً عند 61.31٪ منهم (العدد = 84). تم إجراء خزعة جلدية لمريض واحد أمام مظهر سريري غير معتاد وفحص مباشر سلبي. تم علاج جميع المرضى بالنيتروجين السائل. تم الحصول على الشفاء بعد بضعة أسابيع من تلقي العلاج، مع بعض الندوب الدائمة عند بعض المرضى. لم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية جديرة بالذكر من طرف مرضانا.

إن المظهر السريري للندبات وتمركزها على الجسم يتماشى تماماً مع الخصائص الوبائية لداء الليشمانيات الجلدي لنوع الليشمانيا العظمى المعروفة بالمنطقة الشرقية والجنوبية الشرقية للبلاد، وعليه فإن المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس يعكس الوضع الوبائي لهذا الداء على مستوى المنطقة المذكورة.

BIBLIOGRAPHIE

1. Manson-Bahr PEC. Old World leishmaniasis. In: Cox FEG, editor. The Wellcome Trust Illustrated History of Tropical Diseases. London: The Wellcome Trust; 1996. pp. 206–17.
2. Maspero G. The Dawn of Civilization – Egypt and Chaldaea. 5. London: Society for the Promotion of Christian Knowledge; 1910. p. 218.
3. Edrissian G, Rokni MB, Mohebali M, Nateghpour M, Mowlavi G, Bahadori M. History of medical parasitology and parasitic infections in Iran. Arch Iran Med. 2016;19:601–7.
4. Nicolle C. Sur trois cas d'infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisie. Arch Inst Pasteur Tunis. 1908:3–26.
5. Shaw J, Pratlong F, Floeter-Winter L, Ishikawa E, El Baidouri F, Ravel C, Dedet JP. Characterization of *Leishmania* (*Leishmania*) *waltoni* n.sp. (Kinetoplatida: Trypanosomatidae), the parasite responsible for diffuse cutaneous leishmaniasis in the Dominican Republic. Am J Trop Med Hyg. 2015;93:552–8.
6. Lainson R. The neotropical *Leishmania* species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. Rev Pan-Amaz Saude. 2010;1:13–32.
7. Kreutzer RD, Corredor A, Grimaldi G, Jr, Grogl M, Rowton ED, Young DG, et al. Characterization of *Leishmania columbiensis* sp. n (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), a new parasites infecting humans, animals, and phlebotomine sand flies in Colombia and Panama. Am J Trop Med Hyg. 1991;44:662–75.
8. Espinosa OA, Serrano MG, Camargo EP, Teixeira MMG, Shaw JJ. An appraisal of the taxonomy and nomenclature of trypanosomatids presently classified as *Leishmania* and *Endotrypanum*. Parasitol. 2016.
9. Schwenkenbecher JM, Wirth T, Schnur LF, Jaffe CL, Schallig H, Al-Jawabreh A, et al. Microsatellite analysis reveals genetic structure of Leishmania tropica. Int JParasitol 2006;36:237–46.
10. Euzeby J. Leishmanioses : histoire naturelle. Médecine et armées, 1994, 22, 1 :11-14.
11. Dedet J P. Répartition géographique des leishmanioses. Méd Mal Infect 2001;31(2):178-83.
12. Marty P, Le Fichoux Y, Pratlong F, Lanotte G, Rioux JA, Lacour JP. Cutaneous leishmaniasis due to Leishmania tropica in young Moroccan child observed in Nice France. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 198;83:510.

13. Pratlong F, Rioux JA, Derreure J, Mahjour J, Gallego M, Guilvard E, et al. Leishmania tropica au Maroc. Diversité isozymique intrafocale. Ann Para Hum Comp 1991;66(3):100-4.

14. Les leishmanioses humaines au Maroc : une diversité nosogéographique Human leishmaniases in Morocco: A nosogeographical diversity M. Rhajaoui Pathologie Biologie 2011 ;59 : 226-29.

15. Bichichi M, Riyad M, Guessouss-Idrissi N. Isoenzyme characterization of Leishmania tropica in the emerging epidemic focus of Taza (North Morocco): epidemiological corollaires. Trans Roy Soc Trop Med & Hyg 1999;92:660-3.

16. Rhajaoui M. Leishmaniases in Morocco. Leish-Med metting on Molecular epidemiology of leishmaniases, Irbid, Amman, September 2005.

17. Guilvard E, Rioux JA, Gallego M, Pratlong F, Mahjour J, Martinez-Ortega E, et al. Leishmania tropica au Maroc. Ann Para Hum Comp 199;66(3):96-9.

18. Yamey G, Torreele E. The world's most neglected diseases. BMJ 2002 ; 325 : 176-7

19. Ivens AC, Peacoc k CS, Worthey EA, Murphy L, Aggarwal G, Berriman M, et al. The genome of the kinetoplastid parasite *Leishmania major*. *Science* 2005;309:436-42.

20. Peacock CS, Seeger K, Harris D, Murphy L, Ruiz JC, Quail MA, et al. Comparative genomic analysis of three *Leishmania* species that cause diverse human disease. *Nat Genet* 2007;39:839-47.

21. Rotureau B, Couppié P et al. Epidémiologie des leishmanioses cutanées en Guyane. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane 2006 ; 6 : 2-4.

22. Bastien P, Lachaud L. Leishmanioses: biologie, clinique et thérapeutique. EMC-Maladies infectieuses 2016;13(3):1-12.

23. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladie, bulletin d'épidemiologie et de santé publique, N° 76, juillet 2018.

24. Brandonisio O, Spinelli R, Pepe M. Dendritic cells in Leishmania infection. Microbes Infect 2004 ; 6 : 1402-9.

25. Dedet JP, Pratlong F. Taxonomie des leishmanias et distribution géographique des leishmanioses. Ann Dermatol venereol. 2000,127 : 421-4.

26. Ives A, Ronet C, Prevel F, Ruzzante G, Fuertes-Marraco S, Schutz F, et al. Leishmania RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. *Science* 2011;331:775-8.

27. Hartley MA, Drexler S, Ronet C, Beverley SM, Fasel N. The immu-nological, environmental, and phylogenetic perpetrators of metastatic leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2014;30:412-22.

28. Baruls AL, Bastien P, Pomares C, Arevalo J, Fisa R, Hide M. Clinical pleiomorphism in human leishmaniases, with special mention of asymptomatic infection. *Clin Microbiol Infect* 2011;17: 1451–61.

29. Faucher B, Pomares C, Fourcade S, Benyamine A, Marty P, Pratlong L, et al. Mucosal *Leishmania infantum* leishmaniasis: specific pattern in a multicentre survey and historical cases. *J Infect* 2011;63:76–82.

30. Ho M, Siongok TK, Lyerly WH, Smith DH. Prevalence and disease spectrum in a new focus of visceral leishmaniasis in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982;76:741–6.

31. Ramlrez JR, Agudelo S, Diagnosis of cutaneous leishmaniasis: the sampling site within les ions influences the sensitivity of parasitologie diagnosis. J Clin Microbiol 2000: 3768–73.

32. OIE , 2005.Manuel terrestre, 446–56p.

33. Belli A, Rodriguez B, Aviles H, Harris E. Simplifid polymerase chain reaction detection of new world leishmania in clinical specimens of cutaneous leishmaniasis.AmJTropMedHyg, 1998; 58,1.. 102–09.

34. Korchani H, Chargui N, Haouas N, Akrout F, Zili J, Azaiez R, Mezhoud H, Babba H. La leishmaniose cutanée en Tunisie. Apport de la technique PCR dans le diagnostic. Posters. P.299.

35. Rodrigues EH, Felinto de Brito ME, Mendonça MG, Werkhäuser RP, Coutinho EM, Souza WV et al. Evaluation of PCR for diagnosis of American Cutaneous Leishmaniasis in an area of endemicity in northeastern Brazil. JClinMicrobiol 2002; 40, 10: 3572–6.

36. Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P. Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS: relapse risk factors, value of polymerase chain reaction, and potential impact on secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:13–9.

37. Mary C, Faraut F, Drogoul MP, Xeridat B, Schleinitz N, Cuisenier B, et al. Reference values for *Leishmania infantum* parasitemia in dif- ferent clinical presentations: quantitative polymerase chain reaction for therapeutic monitoring and patient follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:858–63.

38. Alan JM. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease (Ninth Edition) 2013;1102:03.

39. Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, *et* al. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan J Antimicrob Chemother, 58;2006, p. 811–15.

40. Berman JD, Melby PC, Neva FA. Concentration of Pentostam in human breast milk Trans R Soc Trop Med Hyg, 83 (1989), p. 784-85.

41. Croft SL, Byardley V. "Chemotherapy of leishmaniasis," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 8, no. 4, 2002. pp. 319-42.

42. Jha TK, Giri YN, Singh TK and Jha S, "Use of amphotericin B in drug-resistant cases of visceral leishmaniasis in North Bihar, India," *American Journal of TropicalMedicine and Hygiene*, vol. 52, no. 6, pp. 536-538, 1995.

43. Vardy D, Barenholz Y, Cohen R et al., "Topical amphotericin B for cutaneous leishmaniasis," *Archives of Dermatology*, vol. 135, no. 7, 1999.pp. 856-57.

44. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travelers. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 158-66.

45. Soto J, Buffet P, Grogl M, et al. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. Am J Trop Med Hyg 1994; 50: 107-11.

46. Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman J. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. Clin Infect Dis 1993; 16: 417-25.

47. Sundar S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. Trop Med Int Health 2001; 6: 849-54.

48. Lai A, Fat EJSK, Vrede MA, et al. Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. Int J Dermatol 2002; 41: 796-800.

49. Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Bachmann P, Karbwang J, Fischer Cet al.- Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med, 1999, 341, 1795-1800.

50. Jha T K, Olliardo P, Thakur CP, Kanyok TP, Singhania BL, Singh I J et al.- Randomised controlled trial of aminosidine (paromomycin) v sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India. Brit Med J, 1998, 316, 1200-5.

51. El-safis H, Murphy AG, Ryceson AD et Neal RA. A double blind clinical trial of the treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1990, 8 4, 690-91.

52. Soto J, Hernandez N, Mejia H, Grogl M & Berman J- Successful treatment of New World cutaneous leishmaniasis with a combination of topical paromomycin/methylbenzethonium chloride and injectable meglumine antimonate. Clin Infect Dis, 1995, 20,47 - 51.

53. Krause G, Kroeger A. Topical treatment of American cutaneous leishmaniasis with paramomycin and methylbenzethonium chloride: a clinical study under field conditions in Ecuador. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1994, 88, 92-94.

54. Krause G, Kroeger A. Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonate as treatment of American cutaneous leishmaniasis: controlled study. Clin Infect Dis, 1999, 29, 466-67.

55. Arana BA, Mendoza CE, Rizzo NR et Kroeger A. Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. Am J Trop Med Hyg, 2001, 65 , 466-70.

56. Asilian A1, Jalayer T, Whitworth JA, Ghasemi RL, Nilforooshzadeh M, Olliaro P. A randomized, placebo-controlled trial of a two-week regimen of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. Am J Trop Med Hyg, 1995, 53, 648-51.

57. Ben Salah A1, Zakraoui H, Zaatour A, Ftaiti A, Zaafouri B, Garraoui A et al.- A randomized, placebo-controlled trial in Tunisia treating cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment. Am J Trop Med Hyg, 1995, 53, 162-66.

58. Grogl M, Schuster BG, Ellis WY, Berman JD. Successful topical treatment of murine cutaneous leishmaniasis with a combination of paromomycin (Aminosidine) and gentamicin. J Parasitol, 1999, 85, 354-59.

59. Soto JM, Toledo JT, Gutierrez P, Arboleda M, Nicholls RS, Padilla JR et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug: phase 2 pilot study. Am J Trop Med Hyg, 2002, 66, 147-51.

60. Alrajhi AA1, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major. N Engl J Med, 2002. 346, 891-95.

61. AlrajhiAA, Ibrahim EA, DeVol EB, Khairat M, FarisRM,Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. N Engl J Med 2002;346:891-5.

62. Morizot G, Delgiudice P, Caumes E, Laffitte E, Marty P, DupuyA, et al. Healing of OldWorld cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution. Am J Trop Med Hyg 2007;76:48-52.

63. Dedet J P. Leishmanioses cutanées. Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques.2007, 2:1-39.

64. Mosleh IM, Geith E, Natsheh L, Schönian G, Abotteen N, Kharabsheh S. Efficacy of a weekly cryotherapy regimen to treat Leishmania major cutaneous leishmaniasis. J Am Acad Dermatol 2008;58:617—24.

65. Leibovici V, Aram H. Cryotherapy in acute cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 1986;25:473—5.

66. al Darouti MA, al Rubaie SM. Cutaneous leishmaniasis. Treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection. Int J Dermatol 1990;29: 56—9.

67. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime®) vs cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime®) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 2004;43:281—3.

68. Nilforooshzadeh MA, Jaffari F, Malekafzali B. Efficacy of combined triple therapy (paramomycin ointment, cryotherapy and intralesional Glucantime®) in comparison with intralesional Glucantime® for the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. Iran J Dermatol 2004;7:136—9.

69. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A, Amini Harandi A. The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Ann Trop Med Parasitol 2003;97:493—8.

70. Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K, Song X, Sherwood M, Flotte TJ et al. The role of photosensitizer molecular charge and structure on the efficacy of photodynamic therapy against Leishmania parasites. Chem. Biol. 13, 2006. 839–47.

71. Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K et Hasan T. Photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis: the effectiveness of topical phenothiaziniums in parasite eradication and Th1 immune response stimulation. Photochem. Photobiol. Sci. 6; 2007; 1067–75.

72. Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K et Hasan T. Parasiticidal effect of delta–aminolevulinic acid– based photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis is indirect and mediated through the killing of the host cells. Exp. Dermatol. 16; 2007. 651–60.

73. Modabber F, Buffet PA, Torreele E, Milon G, Croft SL. Consultative meeting to develop a strategy for treatment of cutaneous leishmaniasis. Kinetoplastid. Biol. Dis. 6; 2007. 3–27.

74. Dennis S, Jose Angelo Lauletta L, Luiza Keiko O, Edite Hatsumi Yamashiro K, Joao Luiz C, Adjaci F at al. Photodynamic Therapy Using Methylene Blue to Treat Cutaneous Leishmaniasis. Photomedicine and laser surgery, 2011, vol. 29, n°10, 711-15.

75. Al-Muslet A et Amel Ibrahim Khalid, Clinical evaluation of low level laser therapy in treatment of coetaneous leishmaniasis. Our Dermatol Online. 2012; 3(3): 196-201.

76. Gurel MS, Ulukanligil M, Ozbilge H, 2002. Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of last four years (1997-2000). Int J Dermatol 41: 32-37.

77. Al Samarai AM, Alobaidi HS, 2009. Cutaneous leishmaniasis in Iraq. J Infect Developing Ctries 3: 123-29.

78. Talari SA, Shajari G, Talaei R, 2006. Clinical finding of cutaneous leishmaniasis as a new focus of Iran. Internet J Infect Dis 5.

79. Boui M et Hjira N. La leishmaniose cutanée au Maroc : expérience du service de dermatologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat à travers une série hospitalière de 157 cas. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Volume 140, Issue 12, Supplement 1, 2013. p. 577.

80. Masmoudi A, Ayadi N, Boudaya S, Meziou T J, Mseddi M, Marrekchi S et al. Clinical polymorphism of cutaneous leishmaniasis in centre and south of Tunisia. Bull Soc Pathol Exot, 2007, 100()1,36-40.

81. Abid A, Tayyab U R, Naveeda A Q et Hamid U R. New endemic focus of cutaneous leishmaniasis in Pakistan and future epidemics threats. Asian Pac J Trop Dis 2016;6(2):155-59.

82. Naushin A, Kanika K, Ram A B, Rajesh D M, Bhikam C G, Renu J et al. Clinco-Epidemiologic Study of Cutaneous Leishmaniasis in Bikaner, Rajasthan, India. Am J Trop Med Hyg. 2013; 89(1):111-15.

83. Zait H, Hamrioui B. Leishmanioses cutanées en Algérie Bilan de 386 cas diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger de 1998 à 2007. Revue francophone des laboratoires2009;39(412):33-39.

84. Slaoui et al [84]. Thèse ; Aspects epidemio-cliniques comparatifs des leishmanioses cutanées à *L. major* et *à L. tropica*. Fès ;2011.

85. DEDET J P. Repartition géographique des leishmanioses. Méd Mal Infect 2001;31(2):178-83.

86. Ibrahim M. Mémoire de fin d'études. Etude Eco-épidémiologique des leishmanioses cutanées à Leishmania Major.

87. Dolmatovan AV et Demin A. les phlébotomes et les maladies qu'ils transmettent. 18 ,Paris 1971.

88. Weibel G C, Eperon G, Mauris A, Chappuis F. Dans : Leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde. Rev Med Suisse;volume9. 2013. p. 990-95.

89. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 2004;43:281-3.

90. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A, Amini Harandi A. The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Ann Trop Med Parasitol 2003;97:493-8.

91. Chaabane H, Masmoudi A, Dammak A, Kchaou W, Akrout F, Zribi M et al. Traitement de la leishmaniose cutanée par cryothérapie associe´ e ou non au Glucantime intra le´ sionnel. Ann Dermatol Venereol 2009;136:278-9.

92. Buffet A, Rosenthal É, Gangneux J P, Lightburne E, Couppié P, Morizot G et al. Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel. Maladies infectieuses. Presse Med. 2011; 40: 173-184.

Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها، في كل الظروف والأحوال، باذلًا وسعي في استنقاذها من الموت والمرض والألم والقلق،

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عوراتهم، وأكتم سرّهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلًا رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

الصالح والطالح، والصديق والعدو.

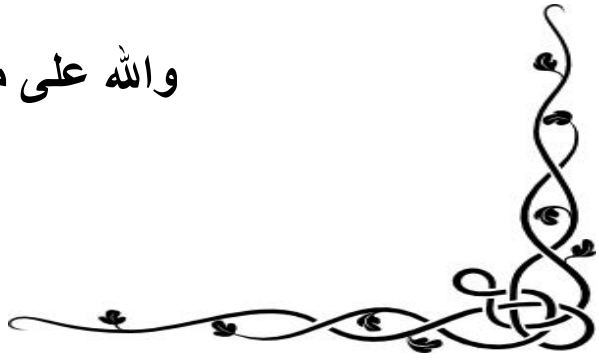
وأن أثابر على طلب العلم، أسخِّره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلّم من يصغرني،

وأكون أخًا لكل زميل في المهنة الطبية في نطاق البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيًا مما يشينني أمام الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.



Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

سنة 2019 أطروحة رقم 021/19

داء الليشمانيات الجلدي بصدد الحالات التي تم رصدها بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس على مدى 13سنة من 2005 الى 2017

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/01/31

من طرف

عبد الصمد متوكل

المزداد في 1992/12/03 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

داء الليشمانيات الجلدي – ذبابة الرمل – المغرب – المستشفى العسكري مولاي إسماعيل

اللجنة

السيد الكرطوطي محمد ..... **الرئيس**
أستاذ التعليم العالي في الصيدلة السريرية

السيد الرامي محمد ..... **المشرف**
أستاذ التعليم العالي في علم الطفيليات

أعضاء

السيد السبيطي محمد .....
أستاذ مبرز في علم الأحياء المجهرية و الفيروسات

السيد البناي جلال.....
أستاذ مبرز في أمراض الجلد