

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 094/13

**PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE, THERAPEUTIQUE
ET EVOLUTIF DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE
(A propos de 52 cas)
Expérience du service de Dermatologie de l'hôpital militaire
Moulay Ismail-Meknès**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/05/2013

PAR

Mr. YOUSSEF JEBBOURI

Né le 20 Août 1987 à Midelt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Leishmaniose cutanée - Epidémiologie - Aspects cliniques - Cryothérapie
Prévention

JURY

M. EL HAOURI MOHAMED.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Dermatologie	
Mme. MIKOU OUAFAE.....	} JUGES
Professeur agrégé en Dermatologie	
M. ER-RAMI MOHAMMAD.....	
Professeur agrégé en Parasitologie	
Mme. EL RHAZI KARIMA.....	
Professeur agrégé en Médecine communautaire	

SOMMAIRE

Introduction	6
Première partie : partie théorique.....	9
Chapitre I-Généralités sur la leishmaniose :.....	9
I – Définition	10
II – Historique.....	10
III – Taxonomie	12
Chapitre II -Profil épidémiologique.....	15
I – Agent pathogène :.....	16
I.1 – Caractères morphologiques.....	16
I.2 – Caractères biologique.....	18
II- Vecteurs (phlébotomes) :.....	20
II.1 Caractères Généraux des Phlébotomes.....	21
1. Morphologie externe des Phlébotomes.....	21
2. Stades pré imaginaires	21
3. Stades imaginaires (phlébotome adulte).....	22
4. Biologie des phlébotomes.....	22
II.2 Moyens d'études des Phlébotomes.....	27
III – Réservoirs du parasite :	29
1. Le chien.....	29
2. L'Homme.....	30
3. Les rongeurs.....	30
IV – Cycle de vie et transmission.....	32
V – Répartition géographique dans le monde :	35
V.1 Leishmanioses cutanées de l'ancien monde.....	35

V.2 Leishmanioses cutanées et leishmanioses cutanéomuqueuses du nouveau monde.....	36
VI - Répartition géographique au Maroc :	38
VI.1 Leishmaniose cutanée à <i>Leishmania major</i> ou zoonotique.....	39
VI.2 Leishmaniose cutanée à <i>Leishmania tropica</i> ou anthroponotique.....	40
VI.3 Leishmaniose cutanée à <i>Leishmania infantum</i>	42
Chapitre III - Physiopathologie.....	43
Chapitre IV - Aspects cliniques de la leishmaniose.....	46
I - Les formes cliniques de la maladie :	47
I.1 - La leishmaniose cutanée localisée (LCL).....	47
I.2 - La leishmaniose cutanée diffuse (LCD).	50
I.3 - La leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM).....	52
I.4 - Les formes évolutives :	54
I.4.1 Leishmaniose cutanée chronique.....	54
I.4.2 Leishmaniose cutanée récidivante.	54
I.4.3 Leishmaniose cutanée post KALA-AZAR.	55
II - Les formes cliniques de la leishmaniose cutanée au Maroc.....	56
II.1. La leishmaniose cutanée anthroponotique (LCA).....	56
II.2. La leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ).....	58
II.3. Les formes sporadiques.....	59
Chapitre V-Diagnostic.....	60
I. Diagnostic clinique	61
II. Diagnostic biologique :	61
1. Diagnostic parasitologique et moléculaire.....	61
2. Immunodiagnostic des leishmanioses	64
3. Test d'hypersensibilité retardée	64
4. Typage des souches du parasite	65

III. Diagnostics différentiels.....	65
Chapitre VI- Traitement	69
I. Moyens :	71
1. Produits classiques.....	71
1.1 Antimoniés pentavalents	71
1.2 Amphotéricine B	73
1.3 Pentamidine	75
1.4 Miltéfosine	76
2. Produits alternatifs	77
2.1 Aminosidine sulfate	77
2.2 Imidazolés.....	78
2.3 Allopurinol	79
2.4 Atovaquone	79
2.5 Interféron gamma	79
3. traitement non médicamenteux :.....	80
3.1 Cryothérapie.....	80
3.2 Laser au CO2	80
3.3 Photothérapie dynamique	81
3.4 Exérèse chirurgicale.....	81
II. indications :.....	81
II.1 Leishmaniose cutanée localisée	81
II.2 Leishmaniose cutanée diffuse	83
II.3 Leishmaniose cutanéomuqueuse	83
Chapitre VII - Prévention	86
I. Mesures prophylactiques collectives.....	87
I.1 Actions sur le parasite	87
I.2 Actions sur les phlébotomes	89

I.3 Actions sur le réservoir du parasite	89
II. Mesures prophylactiques individuelles.....	93
III. Approche vaccinale.	94
La deuxième partie : étude des cas.....	96
I. Introduction.....	97
II. Matériels et méthodes	99
III. Résultats	101
Discussion	108
Limites et perspectives	135
Conclusion	137
Résumés	139
Bibliographie	146

LISTE DES ABBREVIATIONS

%	pour cent
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CO ₂	Dioxyde de carbone
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
MI	membre inférieur
MS	membre supérieur
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Protein Chain Reaction
Ph. papatasi	Phlébotome papatasi
Ph. sergenti	Phlébotome sergenti
WHO	World Health Organisation

INTRODUCTION

La leishmaniose cutanée (LC) ou classique Bouton d'orient est une maladie parasitaire provoquée par l'infestation des cellules de la peau par différentes espèces de protozoaires flagellés, du genre *Leishmania*, transmis par des diptères piqueurs, les phlébotomes [1].

Depuis la découverte de l'origine parasitaire du bouton d'orient en 1885, beaucoup d'études écobioécologiques se sont succédées dans le but de mieux connaître l'agent causal, les leishmanies.

La LC est endémique dans 70 pays, dont sept pays seulement enregistrent 90 % de cas de LC dans le monde : Afghanistan ; Algérie ; Syrie ; Arabie Saoudite ; Brésil ; Pakistan ; et Pérou [1].

La prévalence mondiale est estimée à 12 millions de cas, avec une incidence annuelle en augmentation estimée à 1500000 nouveaux cas par an [1].

Dans notre pays, elle se présente généralement sous trois formes cliniques : la LC zoonotique (LCZ) dite aussi rurale ou humide causée par *L. major* occupe le Sud et le Sud-Est et la LC anthroponotique (LCA) dite aussi urbaine ou sèche due à *L. tropica* occupe le Nord-Ouest et le centre. Une forme rare de la LC dite aussi sporadique due à *L. infantum* est surtout localisée à l'extrême Nord et au Rif [2].

Les leishmanioses sont devenues ainsi des maladies à déclaration obligatoire. (Arrêté ministériel n° 683-95 du 31 mars 1995) [3].

La LC humaine à *L. major* ou LCZ était connue au Maroc au début du xx^e siècle par quelques cas sporadiques. Après, cette maladie évoluait sous forme d'épidémies alternées dans le temps par des périodes d'accalmie [4-5].

Cliniquement, il s'agit de lésions de type « humide » se caractérisant par une ulcération large (2 à 8 cm de diamètre) à fond bourgeonnant, généralement multiples, prédominantes aux membres [6].

Le premier cas de LC due à *L. tropica* a été identifié en France en 1987 chez un enfant marocain ayant séjourné à Tanant dans la province d'Azilal [7].

Depuis lors, les atteintes leishmaniennes dues à *L. tropica* ne cessent pas d'apparaître. Un grand foyer, s'étendant sur une superficie d'environ 400 km² allant d'Azilal au centre jusqu'à Essaouira à l'Ouest et Agadir-Guelmim au Sud, a été identifié comme lieu où sévit la LC à *L. tropica* dans notre pays [8].

Elle a été décrite sur le plan clinique comme une forme sèche, de type lupoiide, unique du visage et de petite taille [9].

Le premier cas marocain de la leishmaniose cutanée à *L. infantum* a été dépisté, dans le Rif central à Taounate [10].

La maladie prend plusieurs formes cliniques : Leishmaniose cutanée localisée (LCL), Leishmaniose cutanée diffuse (LCD), la plus difficile à traiter, et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM), la forme la plus grave car elle produit très souvent des lésions défigurantes et des mutilations du visage.

Le traitement fait appel à des médicaments non dénués d'effets secondaires nécessitant une prise en charge spécialisée. Il est dominé depuis le début du siècle par les dérivés stibiés qui demeurent encore de nos jours les médicaments de première intention.

Le but de ce travail est d'évaluer le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif de la leishmaniose cutanée au Maroc à travers des cas recrutés au service de Dermatologie de l'hôpital militaire moulay Ismaïl (HMMI) de Meknès durant la période 2005-2012.

GENERALITES SUR LA LEISHMANIOSE

I. Définition :

Les leishmanioses sont un groupe de maladies dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*.

Ces parasites affectent de nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme, auxquelles elles sont transmises par la piqûre infestante d'un insecte vecteur, le phlébotome [1].

Les leishmanioses incluent des affections viscérales ou tégumentaires dont les taux de morbi-mortalité sont variables et comprennent des formes mortelles, comme la leishmaniose viscérale (LV) et d'autres sévèrement mutilantes, telles la LCM, des formes spontanément curables (LCL) et d'autres formes rebelles à toute thérapeutique (LCD) [11].

La LC correspond aux signes dermatologiques induits directement ou indirectement par la présence de leishmanies dans les macrophages du derme [12].

II. Historique :

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

En 1891, Firth a proposé la dénomination de sporozoa furoncuosa pour la cellule parasitée, renfermant de nombreuses leishmanies, qu'il croyait être des « spores » [13].

En 1898, en Ouzbékistan, le médecin militaire Borowsky a décrit et a figuré les parasites d'une leishmaniose cutanée en reconnaissant leur nature de protozoaires.

Marchand, en 1903, a retrouvé ces éléments dans les splenocytes d'un chinois mort en Allemagne et les a considérés comme un débris de processus de caryolyse.

C'est aussi en 1903 que se sont précisées les notions concernant les leishmanies : en mai, Leishman et en juillet, Donovan, ont mis en évidence chez un malade atteint de fièvre dum-dum ou kala-azar des corpuscules que Leishman a comparé aux formes rondes de certains trypanosomes : corps de Leishman.

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

En novembre 1903, encore Ross qui considérait les corps de Leishman comme des sporozoaires, a proposé pour ces parasites, la dénomination générique *Leishmania* et, depuis, le binôme *piroplasma donovani* est devenu *L. donovani* (Lavern et Mesnil, 1903).

En 1904, Bentley a confirmé la responsabilité de ce *L. donovani* dans l'étiologie du Kala-azar indien.

En 1908, à Tunisie, Charles Nicolle a démontré l'inoculabilité de *L. infantum* au chien. Marzinowski a donné au parasite l'appellation de *L. canis*. Ce n'est qu'en 1913 que Pringault, à Marseille a observé la leishmaniose canine en Europe.

Mais auparavant, 1903, année faste pour les leishmanioses, Wright avait observé aux USA (Boston) chez un enfant d'origine arménienne, des parasites semblables à ceux de Kala-azar, et qu'il considérait comme des microsporidies, sous la dénomination de *Hecosoma tropicum* devenu, chez Marzinowski, *ovoplasma orientale*. Ainsi était démontrée l'étiologie leishmanienne du « bouton d'orient » dont l'agent a été rebaptisé par Wright (1903) sous le nom de *L. tropica*.

Beaucoup plus tard, en 1911, Viannia a observé, en Amérique du sud, d'autres formes de leishmanioses dermatropes et a donné à leur agent l'appellation de *L. braziliensis*, qui est devenue le type du sous-genre *Viannia* (Lainson et Shaw, 1987).

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



Figure.1 : Les « pères » des *leishmanies*. A gauche, William Leishman et à droite, Charles Donovan.

III. Taxonomie :

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. Plusieurs types de classification se sont succédés et complétés.

L'électrophorèse des iso-enzymes représente une technique de référence pour l'identification et la classification des leishmanies depuis l'année 1974 [14].

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* [13-15].

Tableau.1: Espèces de *Leishmania* (d'après Roberts et Janovy, 2000 in Forget, 2004).

Sous-genre	Complexe	Espèce
<i>Leishmania</i> (Ross, 1903)	<i>L. donovani</i>	<i>L. donovani</i> (Laveran et Mesnil, 1903) <i>L. archibaldi</i> (Castellani et Chalmers, 1919)
	<i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i> Nicolle, 1908 (syn. <i>L. chagasi</i> cunha et Chagas, 1937)
	<i>L. tropica</i>	<i>L. tropica</i> (wright, 1903) <i>L. killicki</i> Rioux, Lanotte et Pratlong 1986
	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. aethiopica</i> Bray, Ashford et Bray, 1973
	<i>L. major</i>	<i>L. major</i> Yakimoff et Schokhor, 1914
	<i>L. gerbilli</i>	<i>L. gerbilli</i> Wang, qu et guan, 1964
	<i>L. arabica</i>	<i>L. arabica</i> Peters, Elbihari et Evans 1986
	<i>L. mexicana</i>	<i>L. mexicana</i> Biagi, 1953 <i>L. amazonensis</i> Lainson et Shaw, 1972 <i>L. venezuelensis</i> (Bonfante-Garrido, 1980)
	<i>L. enriettii</i>	<i>L. enrietti</i> Muniz et Medina, 1948
	<i>L. hertigi</i>	<i>L. hertigi</i> Herrer, 1971 <i>L. deani</i> Lainson et Shaw, 1977
<i>Viannia</i> (Lainson et Shaw, 1987)	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i> (Viannia, 1911) <i>L. peruviana</i> (Velez, 1913)
	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. guyanensis</i> (Floch, 1954)
	<i>L. panamensis</i>	<i>L. panamensis</i> (Lainson et Shaw, 1972)

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

I. Agent pathogène :

I.1 Caractères morphologiques :

- La cellule de *leishmania* :

Les leishmanies sont des eucaryocytes unicellulaires pourvue d'un organe spécifique aux kinetoplastidés, le kinétoplaste, situé en position antérieure. Il contient deux types de molécules d'ADN, les maxi-cercles et les mini-cercles. 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 (fig.3). La membrane plasmique est composée principalement de glycolipides de haut poids moléculaire (GIPLs) et de protéines membranaires [17].

Ils présentent au cours de leur cycle évolutif deux stades successifs distincts : le stade promastigote dans le tube digestif du phlébotome et le stade amastigote intracellulaire chez l'hôte vertébré (fig.4). 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 parasites [18].

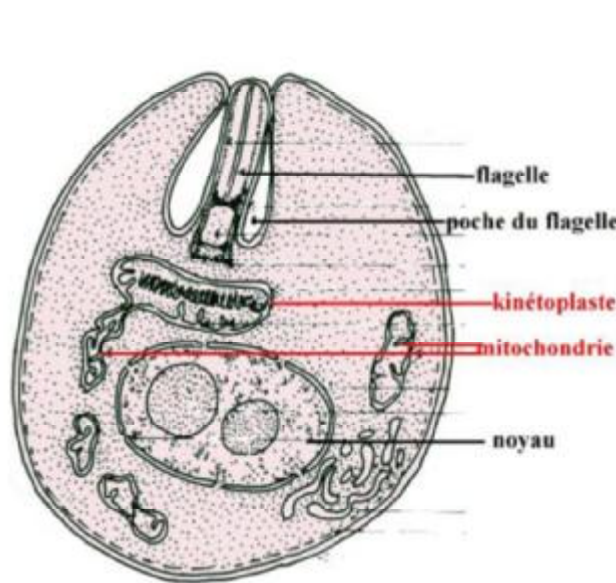
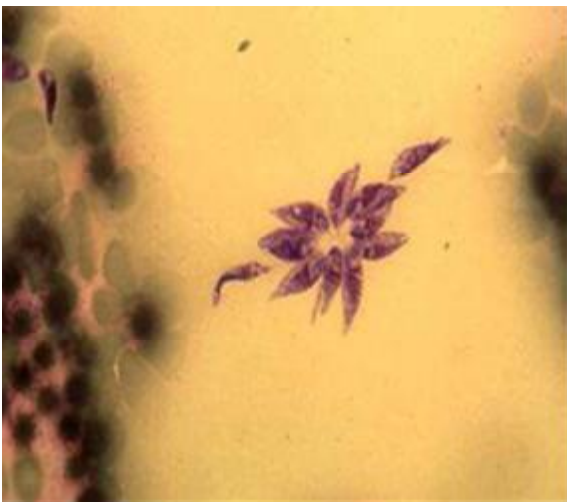


Figure.3 : Organisation cellulaire de *Leishmania* : Représentation schématique indiquant les principaux organites.

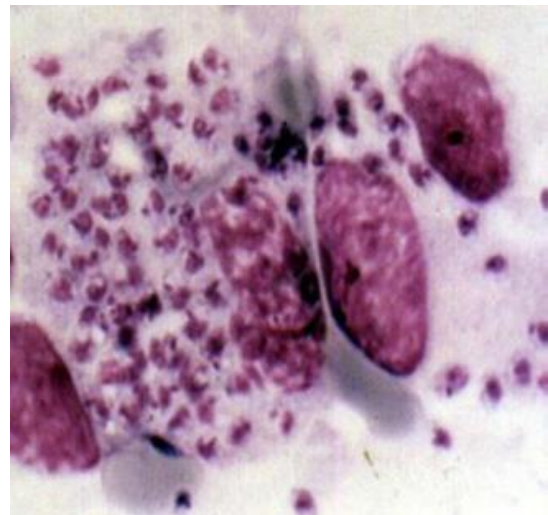
- Les stades (figure.4) :

Le stade promastigote (A) est un organisme allongé, d'environ 10 à 25 μm de longueur. Le noyau est approximativement central, le kinétoplaste situé en position antérieure et le flagelle libre s'échappe à l'extrémité antérieure. C'est le stade que présente le parasite dans le tube digestif du phlébotome et en culture.

Le stade amastigote (B) est un petit corpuscule ovalaire ou arrondi de 2 à 6 μm de diamètre, présentant un noyau, un kinétoplaste, et une ébauche de flagelle ne faisant pas saillie à l'extérieur. C'est le stade du parasite chez les mammifères, où il est localisé à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononucléés.



A : Rosette de promastigotes



B : Amastigotes dans des
Macrophages

figure.4 : Les deux principaux stades morphologiques de la *leishmania*.

I.2 Caractères biologiques :

- Localisation :

Chez les vertébrés : les amastigotes sont parasites des cellules du système des phagocytes mononuclées. Dans ces cellules, les amastigotes sont situés dans une vacuole parasitophore, qui fusionnera avec le lysosome de la cellule.

Chez les vecteurs : les diverses formes parasitaires précédemment évoquées occupent le tractus digestif, essentiellement l'intestin moyen, évoluant d'abord sous la membrane péritrophique, puis dans la lumière de l'organe, avant d'aller se fixer soit sur le pharynx, soit dans l'intestin postérieur [13].

- Métabolisme :

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, hypoxantine, transformées en nucléoside par action enzymatique. Les analogues des purines, inassimilables par les amastigotes, ont des propriétés anti-leishmaniennes [13].

L'équipement enzymatique glycolytique des leishmanies est très important et variable selon les espèces et les souches. D'où la notion de zymodèmes (Rioux et al.), est très importante en taxonomie et en épidémiologie [13].

- Multiplication :

La multiplication des leishmanies s'accomplit par fission binaire longitudinale. Les amastigotes, contenus dans une vacuole parasitophore, se multiplient puis la font éclater. Plusieurs vacuoles parasitophores peuvent confluer en une vacuole

unique. La cellule parasitée se rompt et libère des formes amastigotes qui vont passer par endocytose dans une autre cellule phagocytaire mononuclée.

Les promastigotes, après la division longitudinale de leur cellule, demeurent, pendant un temps, attachés par leurs flagelles. Il peut aussi se former des rosettes : pseudo-schizogonie [13].

- Reproduction :

Lanotte et Rioux ont observé au microscope un phénomène de cytogamie : apposition de deux promastigotes par l'extrémité opposée au flagelle, avec fixation par fins filaments de cytoplasme, résorption des parois au niveau de la ligne de contact, fusion des cytoplasmes et quasi disparition des flagelles, qui ne forment plus que deux petites « oreilles » de chaque côté de la cellule unique formée, désignée par les auteurs sous l'appellation de zygomastigotes. Les mêmes auteurs ont mis récemment en évidence des échanges nucléaires [13].

II. Vecteurs (phlébotomes) :

Les phlébotomes (Fig.8), aussi appelés « mouches des sables », sont des insectes diptères nématocères de petite taille (2 à 5 mm de long) dont seule la femelle est hématophage. Ils constituent au sein de la famille des Psychodidae, la sous-famille des Phlebotominae qui compte actuellement 700 espèces de phlébotomes réparties dans presque toutes les régions biogéographiques du monde. Parmi elles, sur environ 70 suspectées vectrices, une vingtaine seulement sont des vecteurs prouvés d'espèces anthropotropiques de *Leishmania*. Elles appartiennent aux genres *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde et *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde [42].



Figure.5 : Une femelle entrain de prendre son repas sanguin.

II.1 Caractères Généraux des Phlébotomes :

1. Morphologie externe des phlébotomes :

Les stades jeunes pré imaginaux (avant la forme définitive) des phlébotomes sont terricoles alors que les adultes sont aériens; la morphologie des différents stades est en rapport direct avec ces modes de vie [43].

2. Stades pré imaginaux :

Les phlébotomes sont des insectes holométaboles, leur développement comporte une métamorphose complète avec un stade nymphal, se distinguant par trois phases pré imaginale : œuf, larve, nymphe et une phase imaginale (Fig.9).

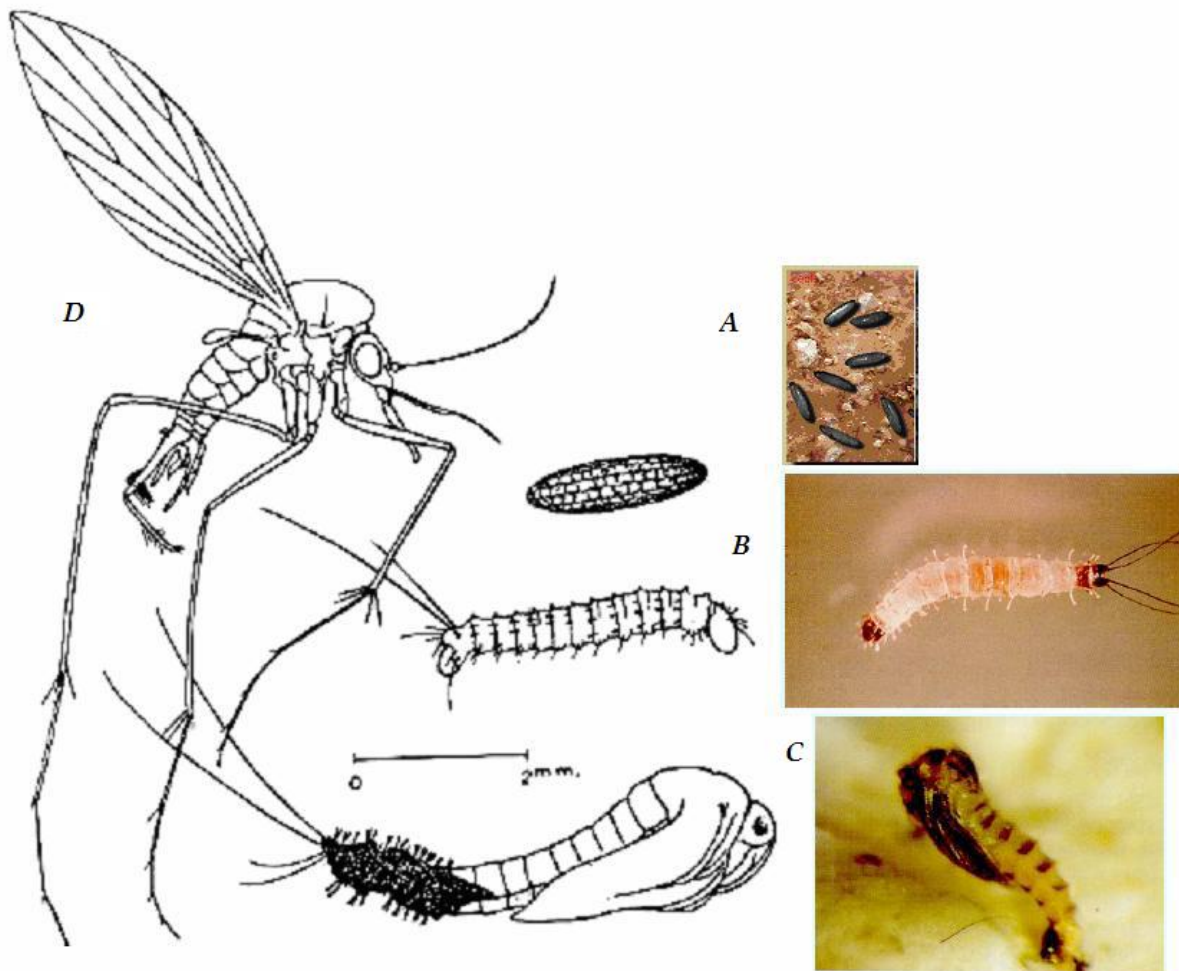


Figure.6 : Différents stades du développement des phlébotomes.

(A-œuf ; B- larve ; C- nymphe ; D- phlébotome adulte)

3. Stades imaginaux (phlébotome adulte) :

D'après Abonnenc (1972), les phlébotomes ailés ont un corps de 1.5 à 3.5 mm de couleur pâle, jaune, gris ou brun. Leurs corps est couvert de poil gris clair et comprend trois parties portant ou non des appendices ; la tête, le thorax, et l'abdomen. (Fig.9-D).

- Tête :

La tête est formée en grande partie par une capsule chitineuse (épicrâne), limitée de chaque côté par un œil composé, elle porte: les antennes, le probocis.

- thorax :

Il est constitué de trois segments le prothorax, mésothorax et métathorax sur lesquels sont fixés ventralement trois paires de pattes relativement longues. Dorso-latéralement sont insérés les ailes et les balanciers ou haltères, les ailes présentent 7 nervures longitudinales et deux nervures transverses toujours situées près de la base d'insertion.

- L'Abdomen :

L'abdomen cylindrique dans sa plus grande partie se termine par un cône. Il est composé de 10 segments ; le premier est rattaché au thorax. Les 7 segments nonmodifiés portent chacun une paire de stigmates respiratoires ; tandis que les deux derniers sont transformés en segments génitaux [43].

4. Biologie des phlébotomes :

a) Cycle de vie :

L'accouplement des phlébotomes intervient sans vol nuptial à proximité du gîte de repos. Cet accouplement se produit trois à dix jours après le repas sanguin qui dure 30 secondes à 5 minutes. La femelle pond de 15 à 100 œufs à la fois dans un endroit calme, abrité du vent, humide et sombre qui au bout de quelques jours donnent naissance à des larves. Les gîtes larvaires sont extrêmement variables. Il peut s'agir de terriers de micromammifères, de nids d'oiseaux, creux d'arbres,

anfractuosité du sol ou de murs...etc. Les larves muent trois fois avant de se transformer en nymphes fixées au substrat par l'intermédiaire de la dernière exuvie larvaire qui persiste à la partie postérieure de l'abdomen. Sept à dix jours plus tard, l'adulte émerge. Le développement de l'œuf à l'adulte dure de 35 à 60 jours en l'absence de phénomène de la diapause qui peuvent intervenir lorsque les conditions sont défavorables (période hivernale pour les phlébotomes des régions tempérées). La durée de vie des adultes est fonction de la température (plus celle-ci est basse, plus la durée de vie est élevée) et l'humidité (plus l'hygrométrie est élevée plus la durée de vie est élevée). Les femelles vivent en moyenne deux semaines à deux mois et prennent généralement plusieurs repas sanguins. Les mâles quant à eux ont une durée de vie plus brève [43].

b) Biologie des différents stades :

1. Les œufs :

Ils sont pondus un à un par les femelles dans des substrats de toutes sortes mais surtout dans des endroits humides qui constituent les gîtes des larves. En effet la survie et le développement des œufs dépendent des conditions d'humidité et de température appropriées (26-30°). L'incubation de ces œufs varie avec la température : elle est de l'ordre de quatre à dix-sept jours.

2. La larve :

Elle est terricole, sédentaire, saprophage et phytophage. Les gîtes larvaires varient selon les espèces. Ils peuvent être présentés par les fissures du sol, terriers de micromammifères, nids d'oiseaux, creux d'arbres fentes des murs, sols des habitations et des étables. Tous ces gîtes constituent des micros habitats caractérisés par des conditions constantes ; lieux calmes, abrités des courants d'air, humides et sombres. Les larves s'y nourrissent de débris organiques surtout végétaux. La durée des quatre stades larvaires successifs varie selon les conditions climatiques. En pays tempérés l'hibernation se fait au stade œuf ou de larve.

3. La nymphe :

Elle est fixée en position verticale par son extrémité postérieure et se rencontre au niveau des mêmes gîtes que ceux de la larve. Elle ne se nourrit pas et la durée du seul stade nymphal serait de six à quinze jours. Elle est plus grande que la larve et adaptée à un milieu aérien sec. Tout comme les œufs, elle a besoin de protection contre l'insolation et d'autres facteurs météorologiques agissant de manière brutale.

4. L'adulte :

Les habitats des adultes sont caractérisés par le calme et la tranquillité du gîte de repos, l'existence de gîtes de ponte propice à la vie des larves et la proximité d'hôtes vertébrés nécessaires au repas de sang de la femelle. 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 telmophages. La trompe courte, destinée à lacérer et dissocier les tissus et les parois vasculaires, absorbe le sang accumulé dans le micro- hématome ainsi formé [43].

c) Activité des phlébotomes :

L'activité des phlébotomes est généralement crépusculaire ou nocturne. Pendant la journée les phlébotomes adultes gîtent dans des abris tempérés, humides et obscurs tels les terriers, les grottes, les trous de murs...etc.

Leur activité nocturne s'explique par le besoin d'un degré d'humidité et d'une température favorable. Ils se déplacent d'un vol saccadé, souvent au niveau du sol et dont la portée est faible. Rarement plus d'un kilomètre. Leur dispersion permet de franchir de grandes distances passivement grâce aux vents. La période de vie active des phlébotomes adultes varie suivant le climat.

En zone tempérée, l'été est la période d'activité. Les adultes n'apparaissent que vers le mois de mai puis disparaissent à l'automne. Les soirées orageuses du

printemps et de l'été dans le bassin méditerranéen, sont des conditions favorables aux sorties massives des phlébotomes.

La dispersion active des femelles est plus large, car elle dépend de la recherche de l'hôte. La plupart des phlébotomes parcourant de grandes distances sont des individus à jeun Latysev et Krjukova, 1941.

L'étude de la portée de vol des phlébotomes à une importance essentielle pour enregistrer une lutte efficace contre les maladies qu'ils transmettent [43].

Cet insecte nématocère de la famille des phlébotomidae est représenté au Maroc par deux genres : *phlébotomus* et *sergentomyia*.

Au Maroc les espèces qui sont démontrées vectrices de leishmanioses sont *Ph.sergenti* (*L. tropica*), *Ph. papatasi* (*L. major*), et *Ph. ariasi* (*L. infantum*), *Ph .perniciosus* et *Ph. longicuspis* sont également suspectés comme vecteurs de *L. infantum*.

Actuellement, la liste des phlébotomes du Maroc contient 22 espèces, réparties en 13 espèces du genre *Phlebotomus* et 09 espèces du genre *Sergentomyia* (tableau 2) [16]:

Tableau 2 : les phlébotomes du Maroc (Anon, 1997).

Sous-famille <i>Phlebotominae</i>	
Genre <i>Phlebotomus</i>	Genre <i>Sergentomyia</i>
<i>Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi</i> (Scopoli, 1786)	<i>Sergentomyia (Sergentomyia) minuta</i> <i>parroti</i> (Adler et Theodor, 1927)
<i>Phlebotomus (Phlebotomus)</i> <i>bergeroti</i> (Parrot, 1934)	<i>Sergentomyia (Sergentomyia) fallax</i> (Parrot, 1921)
<i>Phlebotomus (Paraphlebotomus)</i> <i>sergenti</i> (Parrot, 1917)	<i>Sergentomyia (Sergentomyia)</i> <i>antennata</i> (Newstead, 1912)
<i>Phlebotomus (Paraphlebotomus)</i> <i>alexandri</i> (Sinton, 1928)	<i>Sergentomyia (Sergentomyia)</i> <i>schwetzi</i> (Adler, Theodor et Parrot, 1929)
<i>Phlebotomus (Paraphlebotomus)</i> <i>chabaudi</i> (Croset, Abonnenc et Rioux, 1970)	<i>Sergentomyia (Parrotomyia) africana</i> (Newstead, 1912)
<i>Phlebotomus (Paraphlebotomus)</i> <i>kazeruni</i> (Theodor et Mesghali, 1964)	<i>Sergentomyia (Grassomyia) dreyfussi</i> (Parrot, 1933)
<i>Phlebotomus (Larroussius) ariasi</i> (Tonnoir, 1921)	<i>Sergentomyia (Sintonius) clydei</i> (Sinton, 1928)
<i>Phlebotomus (Larroussius) chadlii</i> (Rioux, Juminer et Gibily 1966)	<i>Sergentomyia (Sintonius)</i> <i>christophersi</i> (Sinton, 1927)
<i>Phlebotomus (Larroussius)</i> <i>perniciosus</i> (Newstead, 1911)	<i>Sergentomyia (Parrotomyia) lewisi</i> (Parrot, 1948)
<i>Phlebotomus (Larroussius)</i> <i>longicuspis</i> (Nitzulescu, 1911)	
<i>Phlebotomus (Larroussius) langeroni</i> (Nitzulescu, 1930)	
<i>Phlebotomus (Larroussius) perfiliewi</i> (Parrot, 1930)	
<i>Phlebotomus (Larroussius) mariae</i> (Rioux, Croset, Léger et Bailly- Choumara 1974)	

II.2 Moyens d'études des phlébotomes :

Pour qu'ils soient étudiés, les phlébotomes doivent être capturés et disséqués. Entre diverses méthodes de récolte de phlébotomes adultes, des procédures nécessitant un matériel et une technique relativement simples, sont proposées [3].

1- Techniques permettant d'obtenir des phlébotomes vivants :

Les techniques permettant d'obtenir des phlébotomes vivants sont les suivantes :

- Capture nocturne manuelle sur paroi verticale.
- Capture nocturne manuelle sur appât humain.
- Capture nocturne aux pièges lumineux.
- Capture diurne manuelle dans les anfractuosités.

a- Capture nocturne manuelle sur paroi verticale :

Cette méthode moins encombrante et plus pratique offre toutefois des résultats, dont la fiabilité, dépend largement de l'habileté de chaque prospecteur.

Le travail commence au crépuscule et se poursuit pendant les heures chaudes de la nuit, ce qui correspond au maximum d'activité des phlébotomes. Pour que ce type de piégeage soit productif, il faut que les conditions atmosphériques soient favorables à la sortie des phlébotomes : température extérieure d'au moins 19 °c, absence totale de vent, absence de pluie.

b- Capture nocturne manuelle sur appât humain :

Cette technique est sélective. Elle se prête bien aux études éthologiques car elle permet l'individualisation des espèces attirées par l'homme et, parmi celles-ci, celle qui se nourrit de sang humain.

c- Capture nocturne aux pièges lumineux :

Cette méthode est applicable aussi bien pour les phlébotomes exophiles qu'aux phlébotomes endophiles. Néanmoins, les espèces de phlébotomes réagissent différemment vis-à-vis de la lumière.

d- Capture diurne manuelle dans les anfractuosités :

Cette technique ne permet pas de récolter un grand nombre de spécimens mais elle offre l'avantage d'un échantillon précis (gites de repos, gites de ponte) et diversifié (fréquence des espèces non anthrophiles, importante proportion de males). Elle peut être mise en œuvre quelque soient les conditions météorologiques [3].

2- Techniques permettant d'obtenir des phlébotomes morts :

Parmi les techniques permettant la collecte de phlébotomes morts, la technique la plus rentable est : la capture aux pièges adhésifs.

Le principal inconvénient de cette technique est de ne fournir, le plus souvent, que des spécimens plus ou moins incomplets, ce qui ne permet pas d'identifier de nouvelles espèces.

Les phlébotomes, une fois capturés, seront disséqués et étudiés. Les informations recueillies permettent l'acquisition progressive de données entomologiques de référence nécessaires, à la délimitation des zones à risque, à la planification des activités de lutte, et à l'évaluation des opérations anti-vectorielles entreprises [3].

III. Réservoirs du parasite :

Les réservoirs naturels des *Leishmania* sont des mammifères domestiques ou sauvages, chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononucléés. Les mammifères réservoirs appartiennent à divers ordres, selon les espèces de *Leishmania* : carnivores, rongeurs, marsupiaux, édentés, primates ou périssodactyles. Dans certains cas, l'homme est l'unique réservoir du parasite [44].

Les réservoirs du parasite diffèrent selon les espèces de parasite et les régions. La *Leishmania infantum* a pour réservoir les canidés essentiellement le chien. Concernant la *Leishmania tropica*, le réservoir est humain. Les formes cutanées humides à *Leishmania major* ont comme réservoir du parasite les rongeurs [3].

1- Le chien.



Figure.7 : photo d'un chien infecté.

2- L'homme.

3- Les rongeurs :

Parmi les 2000 espèces de rongeurs identifiés dans le monde, deux familles peuvent être retenues comme ayant une importance médicale : les Muridae et les Gerbillidae.

Les Gerbillidae sont reconnaissables par leur queue cylindrique sans revêtement écailleux, couverte de poils et présentant un pinceau apical. Ils sont représentés par deux genres incriminés dans la transmission de la leishmaniose :

- Genre *Mériones* (Illiger 1811) : *Mériones. Shawi*
Mériones. Crassus
Mériones. Libycus
- Genre *Psammomys* (Cretzschmar) : *P. Obesus*

Le grandis, hôte réservoir de la leishmaniose cutanée zoonotique à *L. major*, s'observe uniquement au Maroc. Ce petit rongeur présente les caractéristiques suivantes [3]:

4- Aspect morphologique du M.shawi:

- Longueur du corps: 140-200 mm ;
- Longueur de la queue: 140-180 mm ;
- Poids: 250 gr ;
- Pelage dorsal gris ou fauve, généralement assez pale ;
- Ventre blanc avec parfois des marques jaunes ;
- Oreilles pigmentées, longées d'une bordure sombre de 19 mm;
- Ongles et pieds blancs ;
- Queue bicolore, base grise, terminée par une touffe de poils bruns ou noir.



Figure.8 : photo du *Mériones shawi*.

5- Biologie:

Biotope varié, de préférence dans les sols argileux ou sableux, moins fréquemment rocheux. Il s'installe souvent dans les cultures (palmeraies présahariennes) et s'observe aussi dans les décharges et les dépôts d'ordures. Son besoin en eau lui interdit de sortir des palmeraies et conditionne son comportement domestique.

Au Maroc, les milieux qui lui sont favorables sont constitués par les bas-fonds colmatés argilo-sableux représentés par les grandes cuvettes d'épandage situées aux débouchés des oueds du haut Atlas et de l'Anti Atlas.

6- Terrier :

Il est installé dans une butte au pied du buisson d'une plante pérenne, qui sert d'abri, généralement un épineux (figuier de barbarie, jujubier... etc).

Dans les zones intermédiaires, entre le désert et les steppes humides qui le bordent, cette espèce peut cohabiter dans une même butte ou un même talus avec l'espèce *M. libycus*. Seule dans son biotope, elle peut gîter dans n'importe quel sol meuble à la façon de *R. rattus* qu'elle remplace souvent aux abords des villages.

IV - Cycle de vie et transmission :

Le cycle vital des leishmanies peut se résumer au passage alterné du parasite d'un mammifère à un autre par l'intermédiaire du phlébotome vecteur. En réalité, derrière ce schéma général se cachent des mécanismes d'interaction hôte/parasite d'une grande complexité, et dont la compréhension a remarquablement progressé au cours des dernières années, même s'ils ne sont pas encore totalement élucidés.

C'est à l'occasion de la piqûre que le phlébotome s'infecte sur un mammifère parasité, puis ultérieurement transmet le parasite à un mammifère sain. Dans le tube digestif du vecteur, les amastigotes absorbés en même temps que le repas sanguin se transforment en promastigotes dans les heures qui suivent, puis s'échappent de la membrane péritrophique. Ils subissent un cycle dans la lumière du tube digestif de l'insecte ; ils comportent de nombreuses divisions mitotiques, deux étapes de fixation à l'épithélium de la muqueuse intestinale et une phase de migration vers la partie antérieure du tube digestif, où lieu la transformation en formes virulentes, ou métacyclodénese. Les promastigotes métacycliques sont inoculés dans le derme d'un mammifère lors d'une prochaine pique [19].

1. Interactions *Leishmania*-cellule hôte du vertébré :

Les leishmanies, nous le savons, sont des parasites dont le stade amastigote est intracellulaire et se multiplie à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononucléés, en particulier des macrophages.

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

A l'intérieur du macrophage, les amastigotes sont localisés dans une vacuole parasitophore de pH très acide, dans laquelle ils survivent à la digestion par les

enzymes lysosomales, grâce peut être à l'expression à leur surface de glycosphingolipides. Le parasitisme même entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygènes et nitrogènes, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des leishmanies à la digestion cellulaire [20].

2. Salive des phlébotomes :

Les phlébotomes ne sont pas seulement des insectes se nourrissant de suc végétaux. Leurs femelles sont également hématophages et transmettent les *leishmanias* à l'occasion de leur pique. La composition de la salive et le rôle de ses divers constituants au cours de cette pique, et notamment dans l'établissement de l'infection, font l'objet d'études intensives.

Le phlébotome n'agit pas comme une seringue qui déverse son contenu dans la peau et le sang des sujets piqués. Sa salive contient des substances pharmacologiquement actives qui agissent au niveau local avec beaucoup d'efficacité [21].

La salive des phlébotomes contient des substances douées de propriétés physiopathologiques larges et qui interviennent d'une part sur les phénomènes de la coagulation qui accompagnent la pique et d'autre part sur l'immunité locale. Elle a globalement un effet vasodilatateur, lutte contre l'agrégation plaquettaire et empêche la formation du caillot. Elle déprime aussi l'immunité locale [22].

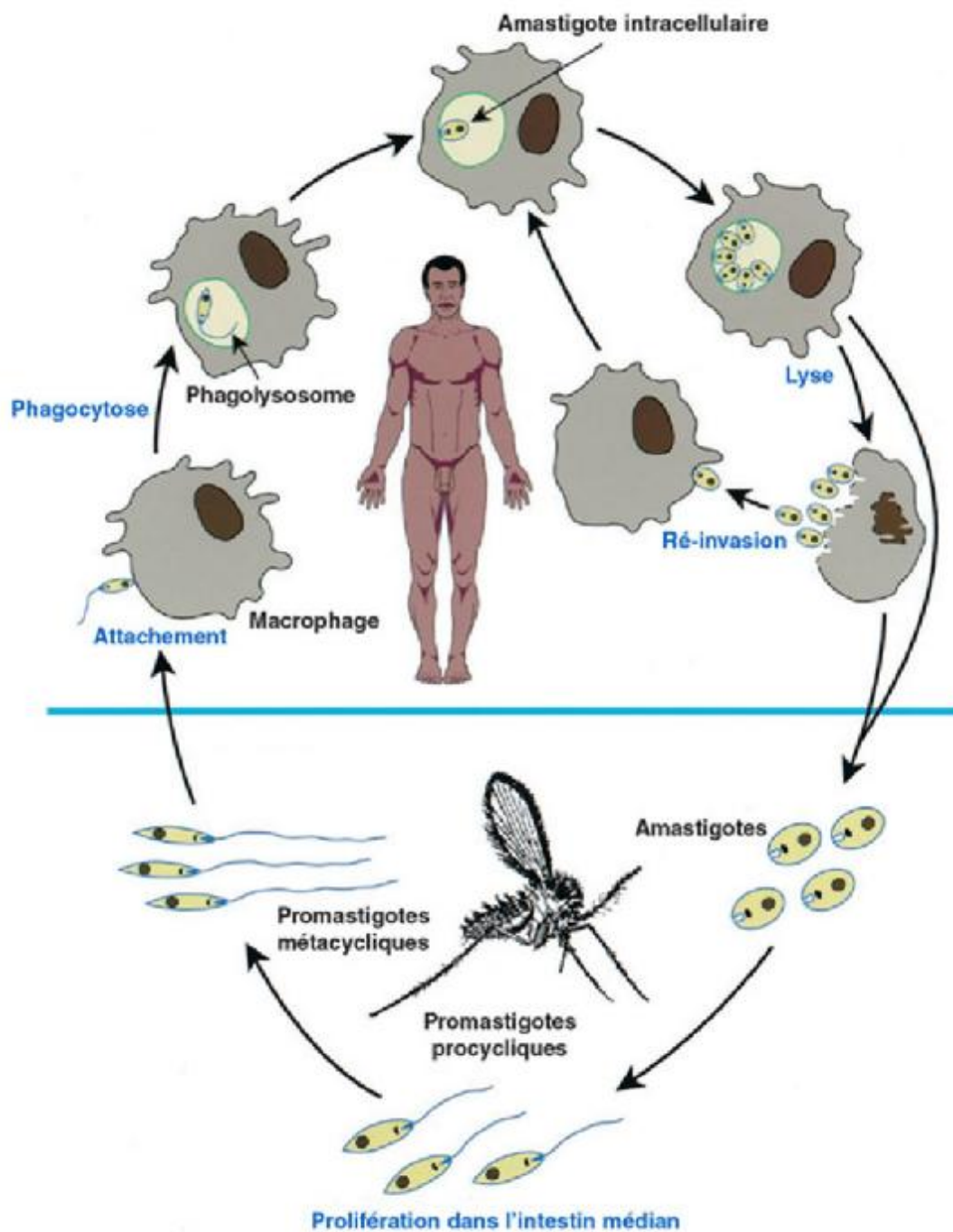


Figure.9: Diagramme schématique du cycle de vie de *Leishmania*.

V - Répartition géographique dans le monde :

Largement répandues à la surface du globe, les leishmanioses possèdent une aire géographique circumterrestre, globalement intertropicale, mais débordant fortement sur les zones tempérées d'Afrique du nord, du sud de l'Europe (en particulier le sud de la France) et d'Asie. Dans l'hémisphère nord, la zone d'extension des leishmanioses remonte jusqu'aux 44° (chine) et 45° degrés de latitude (sud de l'Europe) et, dans l'hémisphère sud, elle atteint le 32° degré de latitude sud (argentine).

Présentes sur quatre continents, les leishmanioses cutanées affectent plus de 70 pays dont 7 pays enregistrent 90% des cas [1]. La population exposée au risque de leishmanioses est estimée à 350 millions de personnes avec une incidence annuelle mondiale estimée à 1500000 nouveaux cas par an [23].

Dans les foyers anthroponotiques où l'on pense que l'homme est le seul réservoir, les épidémies sont liées à des migrations humaines des zones rurales aux zones démunies des banlieues.

Dans les foyers zoonotiques, où les mammifères constituent le réservoir, les épidémies sont liées à des modifications du milieu et au déplacement de personnes non immunisés vers les zones rurales [24].

Pour la leishmaniose cutanée, il est encore commun de distinguer la situation dans le nouveau monde et dans l'ancien monde [18-25].

V.1 Leishmanioses cutanées de l'ancien monde :

La grande majorité des cas de leishmaniose cutanée de l'ancien monde sont dus aux deux espèces *L. major* et *L. tropica*, et proviennent principalement de l'Afghanistan, de l'Iran, de l'Arabie Saoudite et de la Syrie.

L. major, espèce zoonotique des rongeurs terricoles des steppes per arides, s'étend sur de vastes territoires : Afrique occidentale sub saharienne, Afrique du nord [26], Afrique de l'est, proche et Moyen-Orient et Asie centrale [27]. L'espèce anthroponotique *L. tropica* est présente dans les grandes surfaces du proche et Moyen-Orient, mais s'étend également au Maroc et à la Tunisie, où un réservoir canin est suspecté dans certains foyers [26]. Les autres espèces de l'ancien monde ont une aire de répartition limitée : *L. aethiopica* en Ethiopie et au Kenya, *L. arabica* en Arabie Saoudite et *L. killicki* en Tunisie. *L. gerbilli* et *L. turanica* sont des espèces de gerbilles d'Asie centrale qui n'affectent pas l'homme (fig.6) [28].

V.2 Leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses du nouveau monde :

Dans le nouveau monde de même coexistent des espèces dermatropes à aire de distribution restreinte comme *L. peruviana* (Pérou) ou *L. mexicana* (sud du Mexique et Asie centrale), des espèces à répartition régionale plus étendue telles *L. guyanensis* (nord du bassin amazonien), *L. panamensis* (Colombie et Amérique centrale) et des espèces à aire très vaste comme *L. braziliensis* qui s'étend du nord de l'Argentine au sud du Mexique [28].

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 [27].

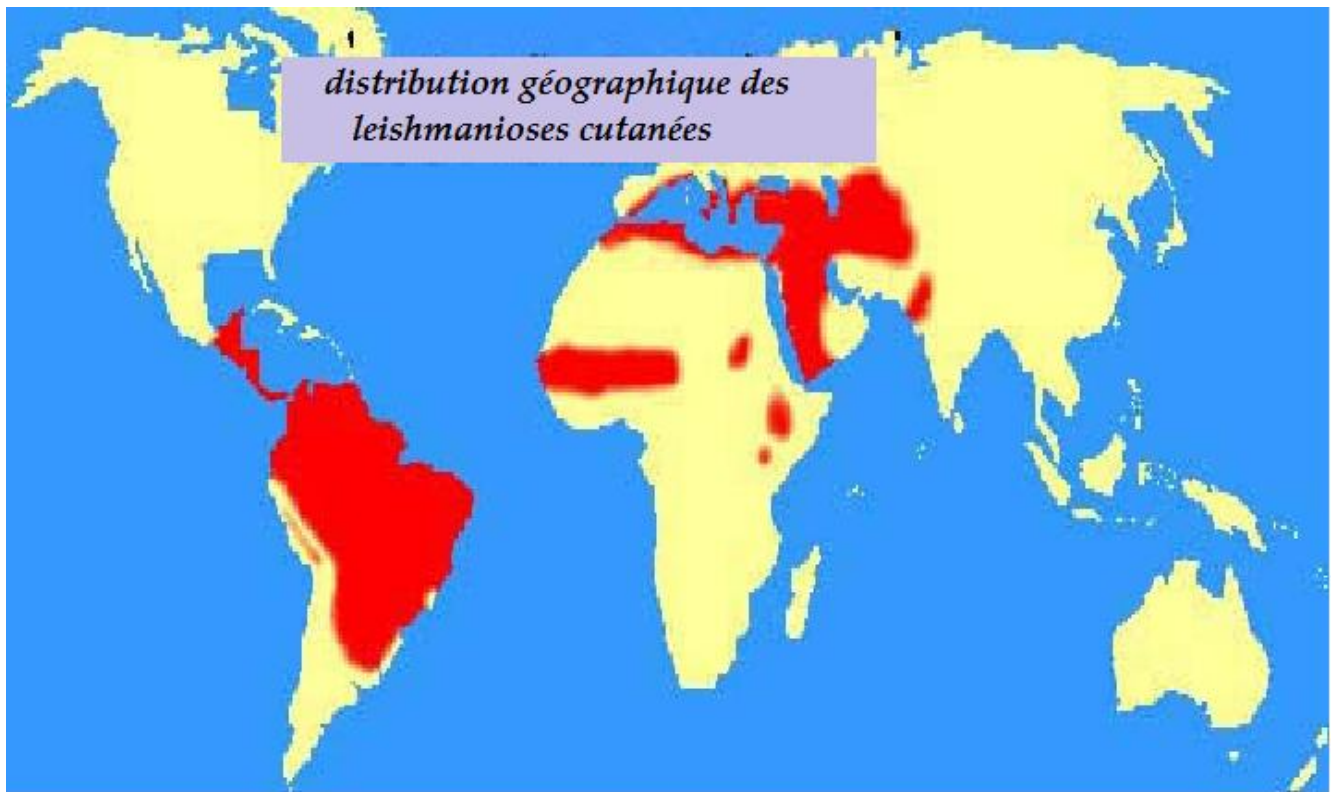


Figure.10 : Distribution géographique des leishmanioses cutanées (en rouge).

VI. Répartition géographique au Maroc :

Au Maroc, comme dans la plupart des pays circumméditerranéens, les leishmanioses constituent un important problème de Santé publique. Qu'elles soient zoonotiques ou anthroponotiques, cutanées ou viscérales, ces affections y sont largement représentées, depuis les montagnes du Rif jusqu'aux palmeraies perarides des piémonts de l'Anti-Atlas.

Les leishmanioses cutanées humaines sont provoquées par 3 espèces de leishmanies : *L. major*, *L. tropica* et exceptionnellement *L. infantum*.

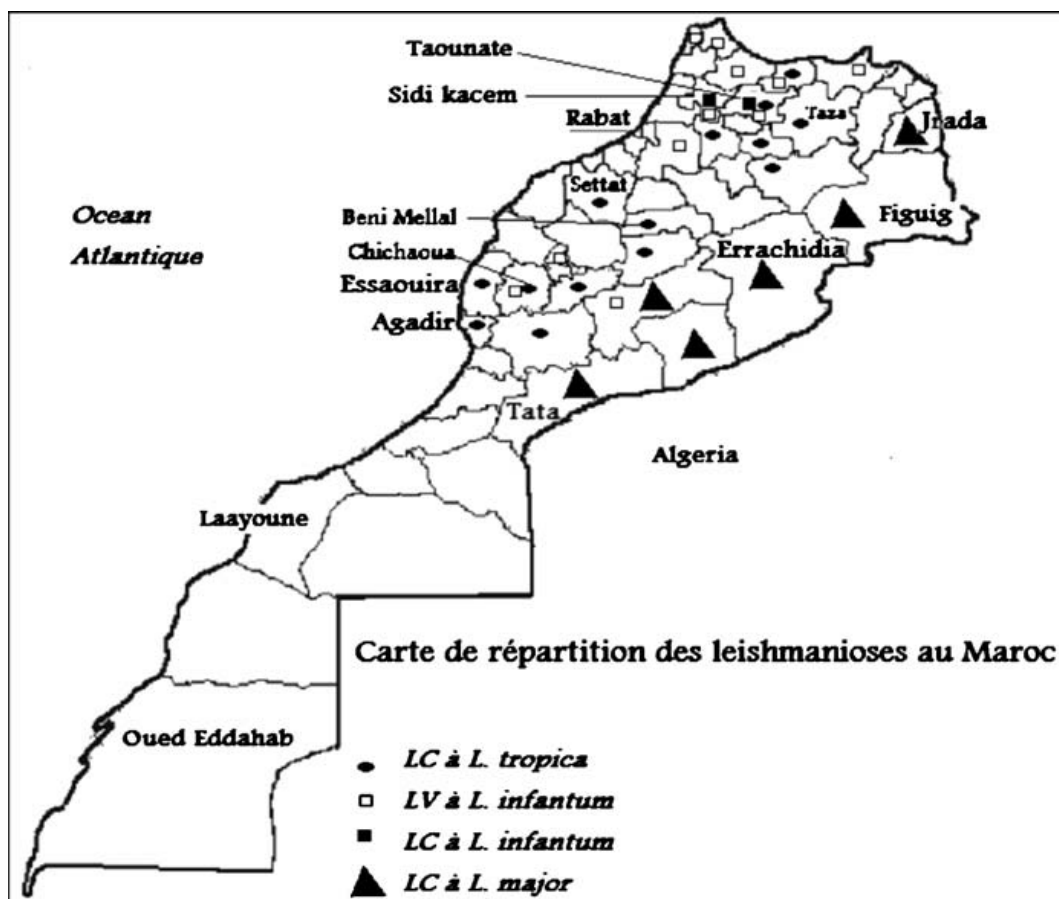


Figure.11 : Carte de répartition des leishmanioses au Maroc.

VI.1 LC à *Leishmania major* ou zoonotique :

La LC humaine à *L. major* était connue au Maroc au début du XX^e siècle par quelques cas sporadiques [4-29]. Après, cette maladie évoluait sous forme d'épidémies alternées dans le temps par des périodes d'accalmie, dans lesquelles les zones soumises à une puissante pression parasitaire sont vraisemblablement à l'abri de nouvelles vagues épidémiques. Le nombre de cas peut atteindre plus de 2000 cas par an [30].

La LC à *L. major* est localisée dans un macro-foyer 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'Errachidia (ghriss), Figuig (ghir, zizi), Jerada, Ouarzazate, Tata et Zagora (vallée de draa).

Il s'agit de palmeraies bien délimitées formées de douars ou de ksour de petite ou moyenne importance longeant des oasis ou des zones périurbaines formées d'habitat insalubre.

Dans ce biotope caractérisé par des conditions de transmission de la maladie, la leishmaniose évolue sous forme endémo-épidémique dont les cas sont dépistés entre la fin de l'automne et de l'hiver.

A ces épisodes épidémiques succèdent des périodes d'accalmie, la population autochtone étant protégée par une immunité acquise [3].

Le cycle épidémiologique de cette forme, s'appuie sur la présence dans ses sites de répartition, d'un rongeur commensal, *Mériones shawi grandis*. Cette gerbille, inféodée au complexe douar palmeraie, joue le rôle de réservoir du parasite [31]. Des lésions, parfois discrètes et localisées habituellement sur le pavillon de l'oreille et plus rarement sur la queue, évoluent in situ pendant plusieurs années. Les généralisations ne se manifestent que tardivement et souvent au stade pré mortem.

La transmission du parasite depuis le réservoir à l'homme se fait par le biais du *Phlébotomus papatasi* abondant dans les douars contaminés.

Toutes les souches isolées du réservoir, de l'homme et du vecteur sont identiques et se sont identifiées biochimiquement, comme étant *L. major* MON 25 [30].

Les mêmes résultats ont été retrouvés sur des frottis cutanés, en 2007, dans les provinces d'Ouarzazate et d'Er-Rachidia [32].

VI.2 LC à *Leishmania tropica* ou anthroponotique:

Le premier cas de LC due à *L. tropica* a été identifié en France en 1987 chez un enfant marocain ayant séjourné à Tanant dans la province d'Azilal [33].

Depuis lors, les atteintes leishmaniennes dues à *L. tropica* ne cessent d'apparaître. Un grand foyer, s'étendant sur une superficie d'environ 400 km² allant d'Azilal au centre jusqu'à Essaouira à l'Ouest et Agadir-Guelmim au Sud, a été identifié comme lieu où sévit la LC à *L. tropica* dans notre pays [8].

Au fil du temps, des nouveaux foyers de *L. tropica* ont apparu, témoignant ainsi d'une extension de la LC sèche aux provinces limitrophes indemnes où une réactivation d'un des zymodèmes suite aux changements des propriétés biotiques (personnes non immunisées) et abiotiques (climatiques). C'est ainsi, qu'en 1995, le « foyer » de Taza, a connu une flambée de LC due à *L. tropica* MON 102 [34]. En 2000, c'était le cas de la province de Chichaoua où une LC à *L. tropica* a touchée plus de 300 personnes [35].

En 2001, une épidémie à *L. tropica* MON 102 s'est déclenchée dans la province de Zouagha Moulay Yacoub à la willaya de Fès [36-37].

Les poussées épidémiques font augmenter le nombre de personnes atteintes de cette LC à plus de 1600 cas. En effet, et plus récemment, en 2007, le cercle de

Labrouj situé au sein de la province de Settat a enregistré pour la première fois l'apparition de lésions cutanées causées par des *leishmanies*. Le nombre de personnes infectées a atteint environ 200 cas durant la période avril à juillet. Ainsi que dans la province de Sefrou 213 cas ont été enregistré [3].

La forte prévalence de la LC à *L. tropica* MON 102 chez l'homme pourrait en faire une anthroponose. Cependant, le chien, en hébergeant cette souche, pourrait jouer un rôle dans son maintien et sa dispersion. De même, un cas de leishmaniose viscérale canine à *L. tropica* a été rapporté dans la province de Taounate [4].

Toutes ces épidémies de *L. tropica* n'excluent pas la présence, à bas bruit, de cas sporadiques de LC sèche dans beaucoup de provinces du Maroc [38]. En effet, l'identification moléculaire des lames avec frottis collectées de différentes régions a montré la présence de la LC à *L. tropica* dans une large partie du Royaume sans aucune manifestation épidémique [32].

Ce maintien permanent du parasite, dans ces provinces, pourrait engendrer une épidémie humaine voire animale quand les conditions éco-épidémiologiques le permettraient.

Les vecteurs de la LC à *L. tropica* diffèrent selon le zymodème circulant. *Ph. sergenti* s'est montré capable de transmettre les zymodèmes MON 102, MON 107, MON 122 et MON 123 [39]. 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. Par ailleurs, *L. tropica* a été retrouvé dans la province de Taroudant et pour la première fois au niveau de la province de Boulemane, région connue jusque-là comme territoire où circulait *L. major* [32].

Cependant, l'espèce *L. tropica* peut être à l'origine de LV chez le chien. En effet, dans la province de Taounate, ce parasite a été isolé chez un chien présentant une LV [4]. Plus au Nord, dans la province d'Al Hoceima, un nouveau zymodème de ce parasite (*L. tropica* MON 279) a été trouvé comme cause de la LV canine [40]

VI.3 LC à *Leishmania infantum* :

Cette forme a été signalée pour la première fois en France [41]. Depuis, elle a été trouvée dans la plupart des foyers à LV canine et humaine du pourtour méditerranéen.

Le premier cas marocain a été dépisté, dans le Rif central à Taounate. L'identification enzymatique du parasite a montré qu'il s'agit de *L. infantum* MON 24 [10].

Des investigations moléculaires, réalisées en 2007, montrent l'existence de formes cutanées causées par *L. infantum*. La majorité de ces cas ont été enregistrés au niveau de la province de Sidi Kacem [32]. Il s'agit de formes sporadiques montrant des lésions uniques, ulcéro-croûteuses ou lipoïdes, évoluant pendant au moins deux ans [10].

PHYSIOPATHOLOGIE

Les promastigotes méta cycliques inoculés dans la peau au moment de la piqure infectante sont phagocytés par des cellules hôtes (macrophages, monocytes, neutrophiles, cellules dendritiques). L'interaction des leishmanies et des cellules repose sur la reconnaissance, à la face externe du parasite, de molécules de liaison par divers récepteurs de la fibronectine, de l'intégrine, du CR1 et du CR3. Parmi les molécules de liaison, le lipophosphoglycane apparaît de plus en plus comme la molécule clé de la virulence des leishmanies [12].

À l'intérieur des cellules macrophagiques, les amastigotes sont localisés dans une vacuole parasitophore de pH très acide, dans laquelle ils survivent à l'ingestion par les hydrolases lysosomales. Le parasitisme entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogènes, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des leishmanies à la digestion cellulaire [20].

Après multiplication intracellulaire et éclatement de la cellule hôte, les amastigotes infectent localement de nouvelles cellules phagocytaires et éventuellement migrent vers d'autres tissus. Les phénomènes inflammatoires et la réponse immunitaire spécifiques développés par l'hôte peuvent circonscrire et maîtriser l'infection (porteurs asymptomatiques). Chez les sujets susceptibles, la maladie se déclare après plusieurs semaines, ou quelques mois d'incubation.

L'expression clinique dépend à la fois du tropisme des espèces de *leishmania* et du statut immunitaire de l'hôte, ainsi que des modalités de sa réponse immunitaire.

Selon leur tropisme, les leishmanies peuvent être distinguées en espèces à tropisme pour les organes profonds (espèces viscérotropes : *L. donovani* et *L. infantum*) et espèces à tropisme cutané (toutes les autres). L'espèce *L. braziliensis* présente en plus un tropisme original pour les muqueuses de la face.

Et en effet, les leishmanioses se distinguent cliniquement en leishmaniose viscérale, dans lesquelles les parasites s'étendent à tous les organes du système des

phagocytes mononuclées, et leishmanioses tégumentaires, dans lesquelles la multiplication intracellulaire des amastigotes reste localisée aux macrophages et aux cellules dendritiques de la peau (LC) et des muqueuses (LCM). Pourtant, même dans les cas de LC, les parasites peuvent également être transportés aux ganglions lymphatiques drainants et diffuser à d'autres sites cutanés comme dans la LCD, ou aux muqueuses de la face comme dans la LCM. Mais ces formes cliniques sont-elles mêmes différenciées suivant des facteurs liés à l'hôte, et tout spécialement sa réponse immunitaire.

Enfin, l'immunosuppression, qu'elle soit de nature infectieuse (infection par le virus de l'immunosuppression humaine) ou d'origine médicamenteuse, influence notablement le cours de l'infection leishmanienne, soit qu'elle provoque la « patence » d'une infection leishmanienne inapparente et déclenche l'apparition des signes cliniques, soit qu'elle aggrave une forme évolutive [11].

ASPECTS CLINIQUES DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE

I. Les formes cliniques de la maladie :

La maladie prend plusieurs formes cliniques, on distingue :

- La leishmaniose cutanée localisée dont les lésions sont, en général localisées et siègent le plus souvent au site d'inoculation du parasite par le phlébotome.
- La leishmaniose cutanée diffuse, forme très rare, qui résulte de la conjonction du parasitisme par certaines espèces avec un état d'anergie du sujet hôte.
- La leishmaniose cutanéomuqueuse, la forme la plus grave, elle provoque des lésions défigurantes et des mutilations du visage.

I.1 la leishmaniose cutanée localisée (LCL) :

Elle résulte du parasitisme par n'importe quelle espèce anthropophile de *Leishmania*, y compris les espèces couramment viscérotropes *L. donovani* et *L. infantum*. Mais les espèces les plus constamment dermatotropes sont représentées, dans l'Ancien Monde, par *L. tropica* et *L. major* (Asie centrale, Afrique del'Ouest, du Nord et de l'Est ; Proche et Moyen-Orient), *L. aethiopica* (Afrique de l'Est). 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 à l'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*)

- Incubation :

La période de temps séparant la piqûre infectante de la lésion varie entre 1 et 4 mois. Ceci n'exclut pas toutefois que, dans des cas isolés, ce délai ne se réduise à quelques jours ou, à l'inverse, ne s'allonge à 1 an ou plus.

- Invasion :

La lésion cutanée débute par une petite papule inflammatoire, à peine surélevée, ou franchement vésiculaire, recouverte de fines squames blanchâtres, et qui augmente régulièrement de taille, pour atteindre en quelques semaines une taille définitive.

- Phase d'état :

L'expression clinique de la lésion leishmanienne dépend à la fois de l'espèce parasitaire responsable et de l'état immunitaire de l'hôte infecté.

À la phase d'état, la lésion leishmanienne est bien circonscrite, avec des limites en général précises. Elle mesure entre un demi- et une dizaine de centimètres de diamètre et a une forme arrondie ou ovalaire, régulière, plus rarement un contour irrégulier, géographique. Elle est globalement indolore. Le nombre de lésions est variable et dépend du nombre de piqûres infectantes. Souvent uniques, elles peuvent être multiples. Elles siègent le plus volontiers aux parties du corps habituellement découvertes et exposées à la piqûre des phlébotomes : principalement visage, mains et avant-bras, membres inférieurs.

La lésion de type ulcéré est la plus fréquemment rencontrée, quelle que soit l'espèce du parasite en cause. Elle est parfois qualifiée de « type humide ». Elle présente une ulcération centrale, plus ou moins profonde taillée à pic, à fond irrégulier et sanieux, montrant des bourgeons papillomateux. Elle est bordée par un bourrelet périphérique en relief, congestif et inflammatoire, de couleur rose-rouge ou violacée lie de vin en peau claire, ou hyperpigmenté sur peau noire : c'est la zone active de la lésion, riche en macrophages parasités sur laquelle doit porter le

prélèvement destiné au diagnostic parasitologique. L'ulcération est recouverte d'une croûte plus ou moins épaisse (Fig.12D), assez facile à arracher et dont la face inférieure émet vers le fond de l'ulcération de petits prolongements filiformes.

Des nodules sous-cutanés satellites sont parfois associés à la lésion cutanée. Ronds, fermes et indolores, ils se localisent sur le trajet lymphatique afférent et peuvent être mis en évidence à la palpation, ou même s'observent parfois directement sous la peau. Ils contiennent des parasites et témoignent de la diffusion de l'infection leishmanienne par voie lymphatique.

- Évolution :

La lésion de LC évolue de façon torpide, durant plusieurs mois, voir une ou plusieurs années. Une surinfection bactérienne secondaire est possible qui rend le diagnostic parasitologique aléatoire et le traitement spécifique incertain. La lésion finit cependant par guérir spontanément, en laissant une cicatrice indélébile, déprimée parfois rétractile, rosée ou blanchâtre en peau claire, hyperpigmentée sur peau noire. La guérison clinique ne correspond pas toujours à une disparition totale des parasites. Dans environ 10 % des cas, elle est en effet suivie, dans les semaines ou les mois ultérieurs, par une résurgence in situ, avec réapparition d'une lésion active directement sur la cicatrice de la lésion antérieure.

- Formes cliniques :

D'autres formes cliniques peuvent se rencontrer, dont la forme sèche, due principalement aux espèces *L. tropica* et *L. peruviana*, caractérisée par des lésions papulonodulaires de taille volontiers réduite, recouvertes de nombreuses squames blanchâtres, sèches et fines.

La forme tuberculoïde, en général due à *L. tropica*, est constituée de lésions cutanées saillantes, non ulcérées, recouvertes de squames minces. Ces lésions ont parfois une distribution faciale symétrique en « loup » [11].



Figure 12. Aspects cliniques.

A, B, C : Lésions non surinfectées de leishmaniose cutanée (*Leishmania panamensis*, *L. infantum*, *L. major*) : aspects ulcéré (A), nodulaire croûteux (B), croûteux végétant (C). D : Bordure érythémateuse (*L. major*).

I.2 la leishmaniose cutanée diffuse (LCD) :

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 (fig.13-B).

Dans la LCD, la lésion élémentaire est le nodule non ulcéré. Les nodules sont, au début, de petite taille, isolés, très nombreux et disséminés sur l'ensemble du

corps, aussi bien sur le visage que sur les membres ou le tronc. 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. Au fur et à mesure de l'évolution de l'affection, les nodules augmentent de taille, deviennent confluents et forment de larges plaques infiltrées. L'aspect du malade s'apparente dès lors à celui d'un lépreux lépromateux, en particulier le visage a un aspect léonin typique (figure.13-A).

Cette forme de leishmaniose est rebelle aux anti-leishmaniens classiques. Elle évolue vers l'aggravation, par poussées successives entrecoupées de phases de rémission.



A- Aspect léonin



B- LCD

Figure.13 : photos de leishmaniose cutanée diffuse.

- Formes cliniques :

- La forme pseudo sporotrichosique est une leishmaniose cutanée de dissémination lymphatique, décrite dans le nouveau monde, due à *L. braziliensis*, à

différencier de la sporotrichose. Elle est caractérisée par l'association aux lésions primitives d'inoculation de nodules dermo-hypodermiques secondaires mesurant entre 0,5 et 1 cm de diamètre, étagés linéairement.

- La leishmaniose cutanée chez les patients infectés par le VIH est caractérisée par son polymorphisme clinique : forme cutanée diffuse ; autres aspects : formes papuleuses en nappes diffuses ou disséminées, formes ulcérées, formes pseudo-lépromateuses [11].

I.3 Leishmaniose cutanéomuqueuse :

La LCM ou « espundia » est une entité nosologique particulière due principalement à l'espèce *L. braziliensis*, largement répandue du sud du Mexique au nord de l'Argentine. Zoonose selvatique, ses réservoirs sauvages demeurent mal connus.

Cette affection évolue en deux temps : une primo-invasion cutanée pouvant être ultérieurement suivie par une atteinte muqueuse secondaire.

L'atteinte cutanée initiale n'est pas différente des lésions de LCL et son évolution se fait en général vers la guérison spontanée. La guérison de la (ou des) lésion(s) cutanée(s) une fois acquise, l'infection leishmanienne reste quiescente pendant une durée variable, pouvant être très longue (1 à plus de 40 ans), voire durer toute la vie du sujet.

L'atteinte muqueuse, lorsqu'elle se produit, débute à la muqueuse nasale (fig.14-B) Le malade se plaint de congestion nasale avec gêne nocturne. Une épistaxis peut également être un symptôme initial. La pyramide nasale elle-même peut être congestionnée et œdématiée. L'examen révèle un granulome inflammatoire hyperhémique, de petite taille, rapidement ulcéré, et siégeant le plus souvent à la partie antérieure de la cloison nasale. Celle-ci, mince et cartilagineuse à

cet endroit, est rapidement envahie et détruite. La perforation qui en résulte est considérée comme un symptôme quasi pathognomonique de LCM. Lorsque la destruction de la cloison s'étend à la partie osseuse, le nez du malade s'affaisse et prend la forme de « nez de tapis » (fig.14-A).

La muqueuse buccale peut être atteinte ensuite. Les lésions du palais et du voile sont le plus souvent granulomateuses et congestives. On peut y voir dessinée la classique « croix d'Escomel ». Les lésions des lèvres sont plus volontiers inflammatoires et ulcérées, et s'accompagnent de destruction tissulaire. La perforation du palais, en principe tardive, met en communication les fosses nasales et la cavité buccale.

L'extension au larynx est consécutive à la localisation rhino bucco pharyngée des lésions. Elle est d'abord infiltrative, se traduisant par une dysphonie et une toux métallique, puis granulomateuse rétrécissant le diamètre du carrefour aérodigestif et des voies respiratoires supérieures. La dysphagie et la gêne à l'alimentation retentissent gravement sur l'état général du patient. Une obstruction aiguë peut se produire.

Les nécroses et les mutilations qui apparaissent dans les stades avancés sont particulièrement graves. Elles se traduisent par d'importantes pertes de substance, avec des mutilations faciales défigurantes. Le retentissement sociopsychologique est considérable : le malade isolé et exclu est parfois conduit au suicide. Il peut mourir en outre de détresse respiratoire aiguë ou de surinfection bronchopulmonaire [11].



A-Espundia « Nez de tapir »



B- lésion débutante de la muqueuse nasale

Figure.14 : photos de LCM « Espundia ».

I.4 formes évolutives :

I.4.1 leishmaniose cutanée chronique :

Les infections persistant pendant plus de 1 à 2 ans sont considérées comme LC chronique à différencier de la LC aiguë qui dure d'habitude moins de 1 an. Les patients avec des lésions chroniques ont une morbidité accrue non seulement à cause de la longueur prolongée de leur maladie, mais aussi parce que les lésions chroniques ont tendance à être plus grandes, plus diverses dans leurs manifestations cliniques et plus difficiles à diagnostiquer (absence ou petit nombre d'organismes dans le tissu), évoquant ainsi un grand choix de diagnostic différentiel. La lésion est d'habitude une plaque érythémateuse indurée avec des degrés variables de changements verruqueux [45].

I.4.2 leishmaniose cutanée récidivante :

Aussi connu comme leishmaniose lupoïde. C'est une forme rare et particulière de LC chronique associée à *L. tropica* dans l'ancien monde et *L. braziliensis* dans le nouveau monde. Cette forme récurrente de la maladie est due au développement de

nouvelles lésions dans la cicatrice d'une lésion aigue guérie. Les lésions apparaissent comme des papules érythémateuses [46] écailleuses qui peuvent se développer avant l'ulcère classique n'ait guéri ou se développent ensuite. Le nombre de parasites dans ces lésions est important. Une forme verruqueuse a été décrite [45].

On croit que le mécanisme derrière la recrudescence est la réactivation des parasites dormants avec une période de repos entre 1 et 15 ans. Dans certains cas, un changement du statut immunitaire de l'hôte et /ou une réinfection exogène peuvent être considérés comme mécanisme plutôt qu'une réactivation. Les patients affectés ont une immunité cellulaire vigoureuse mais un titre d'anticorps bas [45].

1.4.3 leishmaniose cutanée post KALA-AZAR :

Cette forme survient chez 5 % à 60 % des cas de leishmaniose viscérale à *L. donovani* (plus fréquemment chez les nourrissons et chez les patients ayant reçu un traitement incomplet) et comporte trois stades :

- stade I : maculopapules érythémateuses ou hypochromiques, et/ou nodules faciaux;
- stade II : dermatose maculopapuleuse et/ou nodulaire faciale étendue avec extension au tronc et aux membres ;
- stade III : stade II très diffus avec atteinte acrale et muqueuse (lèvres, palais).

Il n'y a pas de signes généraux. Les adénopathies sont fréquentes dans la forme africaine, rares dans la forme asiatique.

Le diagnostic différentiel avec une lèpre lépromateuse est très difficile, particulièrement chez les rares patients n'ayant pas eu de leishmaniose viscérale symptomatique préalable. La sensibilité de l'examen direct est de 20 % à 40 %, celle de la PCR de 83 % à 94 %. Les patients, dont les papules et nodules contiennent des

parasites, constituent un réservoir efficace en termes de transmission. L'évolution est spontanément favorable en 1 an environ, sauf formes sévères ou prolongées nécessitant alors un traitement. Dans les foyers indiens, un traitement (inconstamment efficace) par antimoine pentavalent est administré pendant 1 à 6 mois. Le risque d'émergence et de transmission de parasites résistants est donc élevé. La place de l'amphotéricine B liposomale, de la miltéfosine orale ou de la paromomycine dans cette indication est encore mal connue. Des méthodes de prévention ou de guérison rapide de la leishmaniose cutanée post-kala-azar sont un prérequis à l'éradication de *L. donovani* [47].

II. Les formes cliniques de la leishmaniose cutanée au Maroc :

Au Maroc, elles sont provoquées par 3 espèces de leishmanies: *L. major*, *L. tropica* et exceptionnellement *L. infantum*.

II.1. La leishmaniose cutanée antroponotique (LCA) :

Elle est due à *L. tropica* et principalement le zymodème MON 102. C'est la forme de leishmaniose, dont le réservoir est l'Homme, qui se transmet entre les humains à travers la pique d'un phlébotome. Cette forme dite sèche, est retrouvée dans les zones arides et semi-arides du pays.

- Incubation :

Elle varie de 20 jours à 8 mois mais peut atteindre 2 ans.

- Période de début (invasion) :

La lésion débute par une tache rouge, devenant vite une papule. Cette lésion est généralement unique (mais parfois existent de très nombreux boutons simultanés) et siège au point d'inoculation.

Les parties atteintes sont les zones découvertes du corps, accessibles aux phlébotomes : la face, les mains, les avant-bras et les pieds. La papule initiale, sous traitement local, loin de disparaître persiste, s'accroît, se recouvre de fines squames et repose sur une base infiltrée. Elle s'entoure d'une auréole rouge mais demeure parfaitement indolore, Mesurant quelques millimètres de diamètre, tout au plus un peu prurigineuse.

- Période d'état :

La peau s'ulcère au centre de la papule (Fig.15), un liquide jaunâtre s'écoule et devient une croûte. Cette croûte s'épaissit, adhère à l'ulcération sous-jacente qu'elle recouvre entièrement tandis que la lésion s'agrandit. Elle peut alors atteindre plusieurs centimètres de diamètre.

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 (tuberculoides).



Fig.15 : Lésion unique de la leishmaniose cutanée à *L. tropica*.

- Evolution :

Elle se fait vers la cicatrisation mais cette guérison est très lente, demande plusieurs mois, et laisse une cicatrice indélébile, glabre, dépigmentée, ressemblant aux traces de la vaccination antivariolique [3].

II.2. La leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ) :

Elle est due à *L. major* MON 25, dont le réservoir est le rongeur, se distingue de la forme sèche par son évolution plus rapide, sa plus grande taille, le caractère plus creusant et plus inflammatoire de l'ulcère, des lésions multiples et sa cicatrice plus importante.

- Incubation :

Elle est nettement plus courte, une durée moyenne de 3 mois.

- Phase de début (invasion) :

Elle correspond à la phase de la papule non ulcérée. Elle est brève, n'excédant pas une semaine.

- Période d'état :

Elle 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 (Fig.16). L'ulcère repose sur une base indurée mais n'adhère pas au plan profond. Il est indolore spontanément et au palper. Souvent existe une réaction lymphangitique, le cordon lymphatique palpable unit la lésion au groupe ganglionnaire qui draine la région, ce trajet étant parfois marqué de formations nodulaires dont la taille varie de celle d'un pois à celle d'une noisette.

• Evolution :

Elle aboutit à la cicatrisation dans un délai qui ne dépasse pas 6 mois. La cicatrice est de grande taille et particulièrement inesthétique lorsqu'elle siège au niveau de la face (Fig.17) [3].



Figure.16 Lésions multiples du membre inférieur à *L. major*



Figure.17 : Cicatrice

II.3. Formes sporadiques :

Des formes cutanées de leishmaniose, dues à *L. infantum* MON 24 ont été observées dans la région de Sidi Kacem. Il s'agit, en général de lésion unique, ulcéro-croûteuse ou lupoïde, siégeant souvent dans les parties découvertes et pouvant évoluer pendant au moins deux années [3].

DIAGNOSTIC

I. Diagnostic clinique :

Le polymorphisme clinique des leishmanioses cutanées est tel qu'elles peuvent simuler de nombreuses autres dermatoses: furoncle, tuberculose, syphilis, lèpre, mycose, épithélioma.

L'absence de douleurs, sauf en cas de surinfection, le siège aux zones découvertes et la chronicité malgré des traitements locaux sont les caractères distinctifs cliniques fondamentaux.

En pratique, chez une personne ayant séjourné ou habitant en zone d'endémie, toute lésion cutanée persistant plus de 2 semaines et rebelle aux traitements classiques doit faire évoquer le diagnostic de leishmaniose et inciter à faire pratiquer un prélèvement plus ou moins biopsie [3].

II. Diagnostic biologique :

La mise en évidence du parasite ou de son acide désoxyribonucléique (ADN) se fait sur un prélèvement à partir de la lésion cutanée.

L'hypersensibilité retardée traduisant une réaction immunitaire à médiation cellulaire contre le parasite pourrait être explorée par un test cutané : l'intradermoréaction à la leishmanine (test de monténégro). Toutefois ce test reste contributif surtout en zone d'endémie.

1- Diagnostic parasitologique et moléculaire :

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du parasite, ou de son ADN, à partir du matériel récolté de façon variable suivant la forme de leishmaniose en cause [11].

1.1 Le prélèvement :

- Raclage des lésions: l'ulcération cutanée est soigneusement désinfectée après avoir enlevé les croûtes qui la recouvrent.

Le raclage est réalisé par un vaccinostyle stérile dans la partie infiltrée en bordure sur le versant interne loin des zones surinfectées. Le produit de raclage et le recueil des sérosités serviront à la confection des frottis ainsi que pour la réalisation des cultures.

- Biopsie cutanée: elle permet de réaliser des coupes histologiques, des appositions sur lame ou des cultures après broyage du prélèvement. La biopsie est indiquée lors de lésions papulo-nodulaires non ulcérées ou quand l'examen direct à la recherche du parasite est négatif.

Dans la LCM, la lésion muqueuse est prélevée à la pince à biopsie [3].

1.2 Techniques de mise en évidence :

Le matériel obtenu peut être étalé sur lame (frottis), mis en culture, fixé pour examen histopathologique ou soumis à une Protein Chain Reaction (PCR). L'inoculation au hamster ne se pratique plus.

a) Diagnostic parasitologique :

Le frottis est coloré par la méthode panoptique courante de May-Grünwald-Giemsa. Les parasites apparaissent sous forme amastigote, en général intracellulaires à l'intérieur de monocytes; mais de nombreux parasites extracellulaires sont vus sur les frottis, en particulier de lésions cutanées (Fig.18-B).

Le matériel de biopsie, après inclusion et coupe, peut être coloré par une technique de coloration classique, révélant la structure histologique du granulome, plus rarement les parasites. Il peut faire l'objet d'un immunomarquage à l'aide d'un sérum de souris anti-*Leishmania* conjugué à la peroxydase, qui facilite la détection du parasite (les sérums ont une immunité croisée avec les diverses espèces de *Leishmania*).

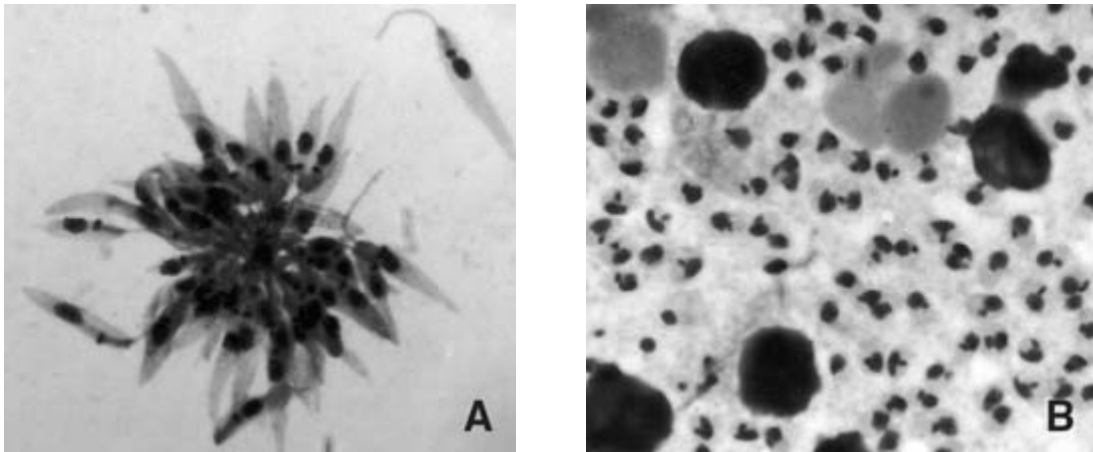


Figure 18. Les deux stades morphologiques des *Leishmania* en microscopie optique.

A. Formes promastigotes de culture. Un parasite isolé et une rosace formée par l'agrégation des parasites par leur flagelle.

B. Formes amastigotes sur le frottis.

Le prélèvement peut être ensemencé en culture, sur gélose à 10% de sang de lapin additionné d'antibiotique et de NaCl, milieu Novy Mac-Neal Nicolle (NNN), ou sur divers milieux liquides supplémentés de sérum de veau foetal. L'incubation se fait à 24-26 °C. La culture est lente et nécessite cinq repiquages, à 1 semaine d'intervalle, avant de conclure à une négativité. Le parasite est, en culture, sous forme promastigote flagellée et mobile (fig.18-A).

La culture a une sensibilité supérieure à la détection du parasite sur frottis ou biopsie [11].

b) Diagnostic moléculaire :

Il s'est remarquablement développé au cours des 10 dernières années [48]. Bien que différentes méthodes moléculaires aient été successivement évaluées, ce sont les techniques basées sur la PCR qui sont actuellement les plus utilisées. Leurs avantages en effet résident dans leur très grande sensibilité et leur spécificité théoriquement quasi absolue. En outre, elles permettent de détecter l'ADN parasitaire dans des échantillons ou des cultures contaminées par des bactéries ou

des champignons, elles assurent un résultat rapide, et offrent la possibilité de réaliser, sur le même échantillon, une identification de l'espèce de *Leishmania* en cause. Diverses cibles moléculaires sont utilisées, selon les équipes et l'espèce de parasite en cause. Dans la pratique, les tests PCR ne sont pas standardisés et de nombreuses méthodes différentes sont développées suivant les laboratoires avec des performances très variables [11].

2- Immunodiagnostic des leishmanioses:

L'immunodiagnostic est peu opérant puisque la sérologie est rarement positive et à des taux d'anticorps très faible. L>IDR de Monténégro, malgré sa sensibilité, a peu de valeur diagnostique en zone endémo-épidémique car elle reste indéfiniment positive après une contamination. Elle garde toutefois un intérêt épidémiologique. Par contre pour la leishmaniose viscérale, la sérologie offre une approche diagnostique très appréciable.

Dans la LC et la LCM, la réponse immunitaire prépondérante est de type cellulaire, et peut être explorée par un test d'hypersensibilité retardée [11].

3- Test d'hypersensibilité retardée :

Un test d'hypersensibilité retardée par intradermoréaction a été mis au point en 1926 par Montenegro, au Brésil [49], et a été depuis largement utilisé à travers le monde dans les divers types de LC (sauf la LCD au cours de laquelle il est négatif) et LCM.

Les antigènes les plus courants sont constitués par des suspensions de promastigotes de cultures de diverses espèces de *Leishmania* tuées par la chaleur et phénolées (leishmanine).

L'injection intradermique de 0,1 à 0,2 ml d'une suspension de 6 à 10 millions de parasites par millilitre est suivie de l'apparition d'une zone indurée dont le diamètre est supérieur ou égal à 5 mm en cas de positivité (lecture à 48 heures).

La réaction d'hypersensibilité retardée possède un bon degré de spécificité, bien que des réactions croisées avec diverses maladies infectieuses (lèpre, tuberculose, etc.) existent. Sa positivité persiste de nombreuses années après la guérison de la lésion cutanée [11].

4- typage des souches du parasite :

Au sein d'une même espèce de *Leishmania*, on peut distinguer plusieurs souches différentes par leurs équipements enzymatiques, ainsi on parle de zymodèmes. Ces souches sont également différentes sur le plan génétique. Le typage des souches peut alors se faire soit par électrophorèse des iso-enzymes (après culture sur milieu NNN) ou par biologie moléculaire.

III. Diagnostics différentiels (Figure.19, 20) :

Les infections (ou surinfections) cutanées superficielles à cocci à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) peuvent avoir une évolution subaiguë et un aspect ulcéré, mais l'infiltration de la bordure est en général peu nette.

La tuberculose cutanée et l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (Buruli) peuvent prendre un aspect très proche d'une leishmaniose cutanée localisée, malgré un aspect souvent plus délabrant avec décollement dermique sous la bordure dans le cas de l'ulcère de Buruli typique.

La lèpre lépromateuse est difficile à différencier cliniquement d'une leishmaniose cutanée diffuse. *Leishmania sp.*, *Mycobacterium marinum* et

Sporothrix schenckii (sporotrichose) sont les trois principaux micro-organismes responsables de lésion nodulaire ou ulcérée s'accompagnant de lymphangite nodulaire.

La paracoccidioïdomycose, les stades initiaux d'eumycétome et de chromomycose, ou une trichophytie inflammatoire, sont les autres infections fongiques à différencier de la leishmaniose. En outre, la plupart des infections mycobactériennes et plusieurs infections fongiques ont, comme la LC, un aspect histologique granulomateux.

Des maladies non infectieuses parfois graves doivent aussi être évoquées : le pyoderma gangrenosum, les épithéliomas spinocellulaires et basocellulaires, les lymphomes cutanés nodulaires, la sarcoïdose à gros nodules (leishmaniose cutanée localisée) ou à petits nodules (leishmaniose cutanée post-kala-azar, leishmaniose cutanée diffuse ou disséminée), le granulome annulaire perforant, l'eczéma nummulaire paucilésionnel.

En résumé, face à une « lésion infiltrée prolongée inexplicée », la leishmaniose cutanée est le diagnostic le plus fréquent après les infections superficielles à cocci à Gram positif d'évolution subaiguë. Seules la rapidité d'évolution (moins de 1 semaine pour la taille maximale), l'absence totale d'infiltration, et l'absence de voyage/passage en zone et saison endémique, permettent de considérer le diagnostic comme suffisamment improbable pour surseoir à un examen parasitologique [12].



Figure 19. Diagnostics différentiels de leishmaniose cutanée localisée typique.

A, B, C. Leishmaniose cutanée.

D. Infection superficielle à cocci à Gram positif.

E. Hyalohyphomycose.

F. Sporotrichose.

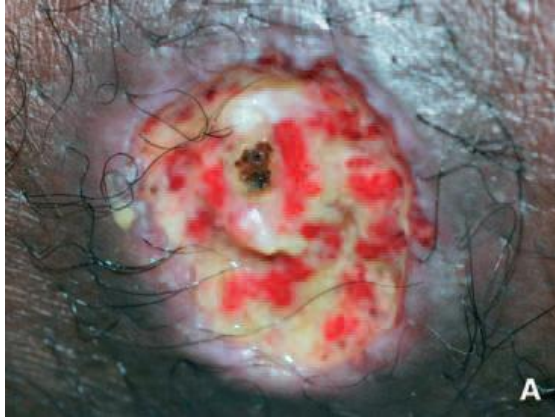


Figure 20. Diagnostics différentiels de leishmaniose cutanée localisée ulcérée.

A, B. Leishmaniose cutanée.

D. Infection à *Mycobacterium ulcerans*.

F. Infection à *Mycobacterium kansasii*.

TRAITEMENT

Le traitement des leishmanioses reste difficile, en raison d'une part de la multiplicité des espèces de *Leishmania* de sensibilité variable aux produits utilisés, et d'autre part du nombre restreint de produits disponibles, et qui sont de surcroît anciens, toxiques et coûteux. Enfin, l'existence de produits dont l'efficacité n'est pas prouvée complique encore le problème.

Le traitement des leishmanioses est dominé depuis les années 1920 par les dérivés stibiés qui demeurent encore souvent des médicaments de première intention. Mais depuis l'apparition des résistances aux antimoniés, l'amphotéricine B, surtout sous sa forme liposomale, a tendance à leur disputer cette place. La pentamidine n'est plus utilisée que dans certaines formes de LC.

Longtemps d'utilisation empirique, ces produits ont des propriétés et des effets mieux connus depuis une vingtaine d'années, mais ils n'en demeurent pas moins, pour la plupart, d'utilisation délicate compte tenu de leur voie d'administration parentérale et de leur toxicité. C'est pourquoi diverses molécules font l'objet d'essais thérapeutiques, et des formulations particulières ou des associations nouvelles sont en cours d'expérimentation clinique, mais il n'existe pas de produit réellement nouveau en développement. Des produits comme l'aminosidine ou les imidazolés pourraient trouver à l'avenir des applications dans les leishmanioses [11].

Nous envisageons d'abord les produits et présentons ensuite les indications en fonction des entités nosologiques en cause.

I. Moyens :

1- Produits classiques :

1.1 Antimoniés pentavalents :

Deux sels pentavalents d'antimoine chimiquement voisins, mais à teneur en antimoine distincte, sont disponibles de nos jours. L'antimoniate de méglumine, ou antimoniate de N-méthylglucamine, (Glucantime®), est disponible en France, dans les pays francophones et en Amérique du Sud. Le stibogluconate de sodium (Pentostam®), est disponible dans les pays anglophones. Ce dernier sel d'antimoine est produit depuis quelques années en Inde sous une forme générique.

a) Mode d'action :

Le mécanisme d'action demeure mal connu. L'antimoine a une action inhibitrice sur la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), sur l'oxydation glycolytique et sur celle des acides gras [50]. Il est possible que les sels d'antimoine aient à être concentrés dans le macrophage ou transformés en métabolites actifs pour être efficaces. Leur absorption digestive est nulle, l'élimination urinaire rapide, mais peut être incomplète, avec possibilité d'accumulation.

b) Efficacité :

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. Il ne saurait toutefois être automatiquement rapporté à une résistance de la souche de parasite, en raison de la multiplicité des protocoles thérapeutiques employés et de la variabilité des doses d'antimoine administrées.

c) Toxicité :

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.

Certains effets secondaires des antimoniés pentavalents peuvent se manifester dès les premières injections et régressent à l'arrêt de celles-ci. Ils sont de type anaphylactique : frissons, hyperthermie, arthromyalgies, éruption cutanée, toux coqueluchoïde, tachycardie, lipothymies, hémorragies, troubles digestifs. D'autres augmentent en fréquence et en intensité au cours du traitement et sont peut-être liés à une accumulation du produit. Il s'agit de signes généraux (hyperthermie, polynévrites, myalgies, arthralgies), de troubles cardiaques (bradycardie, aplatissement ou inversion de l'onde T, allongement de QT, sous-décalage du segment ST, mort subite), d'atteintes hépatique (élévation des transaminases), pancréatique (élévation des taux sériques d'amylase et de lipase) ou rénale, et d'accidents hématologiques pouvant porter sur trois lignées (anémie, agranulocytose, hémorragies).

d) Présentation et mode d'utilisation :

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 récurrences.

- Antimoniote de méglumine : de 37 à 75 mg/kg/j par voie IM, sans dépasser 850 mg par jour, pendant au moins 20 jours et jusqu'à guérison, et de 1 à 3 mL (solution à 300 mg/mL d'antimoniote de méglumine) par voie IL, tous les un ou deux jours avec un maximum de 3 injections au total afin d'obtenir un blanchiment total à la base de la lésion [51].

Dans la LCM, une revue systématique de la littérature a montré que l'antimoniote de méglumine avait un taux de guérison d'environ 88 %, nettement supérieur au stibogluconate de sodium [52].

1.2 Amphotéricine B :

Antibiotique polyénique isolé en 1955 d'un *Streptomyces* du sol, l'amphotéricine B est un antifongique puissant utilisé dans le traitement des mycoses systémiques. Il représente un anti leishmanien puissant utilisé dans le traitement des leishmanioses graves (viscérales et muqueuses) ou résistantes aux antimonies.

a) Mode d'action :

L'amphotéricine B se fixe sur les stérols membranaires des champignons et des *Leishmania*, provoquant des modifications de la perméabilité de leurs membranes entraînant une perte létale de substances. Elle agit en outre également sur les macrophages en stimulant leur production et en augmentant leurs capacités phagocytaires.

b) Pharmacocinétique :

Les concentrations plasmatiques efficaces sont rapidement atteintes, et même dépassées, dès le début de la perfusion et persistent au-delà de 24 heures. L'élimination du produit est urinaire et lente.

c) Toxicité :

Les effets secondaires de l'amphotéricine B sont de deux types. Les signes d'intolérance surviennent au moment de la perfusion (frissons, céphalées, crampes,

hypotension, vertiges, paresthésies, convulsions, vomissements, exceptionnellement choc anaphylactique, collapsus cardiovasculaire, voire arrêt cardiaque). Ces manifestations sont habituellement contrôlées par le ralentissement de la perfusion ou l'emploi des corticoïdes.

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.

d) Présentation et mode d'utilisation :

L'amphotéricine B désoxycholate ou Fungizone® se présente en flacons de 50 mg. Elle s'utilise seulement en perfusion intraveineuse lente (6 à 8 h), le produit ayant été dissous dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %. Les perfusions sont administrées un jour sur deux, sur des malades alités, sous surveillance médicale. Pour éviter les signes d'intolérance, on associe des antihistaminiques injectables ou des corticoïdes. Le traitement est institué à doses progressives pour atteindre en 4 jours la dose maximale de 1 mg/kg et par perfusion. Des guérisons peuvent s'obtenir à partir d'une dose totale de 1 g, mais elles nécessitent souvent de dépasser les 2 g. Au-delà de 3 g, une surveillance très étroite de la fonction rénale s'impose.

L'amphotéricine B désoxycholate a montré son efficacité dans le traitement de toutes les formes de leishmaniose. Dans la leishmaniose muqueuse, une étude systématique de la littérature a montré qu'elle avait un taux d'efficacité comparable à celui de l'antimoniote de méglumine [52].

La dilution de l'amphotéricine B dans une émulsion lipidique, utilisée un certain temps, a été abandonnée.

1.3 Pentamidine :

La pentamidine est une diamine aromatique synthétisée dès la fin des années 1930. À l'heure actuelle, seul l'iséthionate de pentamidine, commercialisé sous le nom de Pentacarinat®, est disponible. Où elle est utilisée comme drogue de première intention dans le traitement de certaines formes de LC.

a) Mode d'action :

La pentamidine inhibe la synthèse de l'ADN parasite par blocage de la thymidine synthétase et par fixation de l'ARN de transfert.

b) Pharmacocinétique :

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

c) Toxicité :

La pentamidine peut développer des effets collatéraux immédiats, surtout en cas de perfusion rapide. Ces effets sont, soit généraux de type allergique (hypotension, tachycardie, nausées et/ou vomissements, érythème facial, prurit, goût désagréable, hallucination, syncope), soit locaux (urticaire au site d'injection, phlébite ou thrombose veineuse en cas d'injection intraveineuse, abcès stérile et/ou nécrose de la peau sus-jacente en cas d'injection intramusculaire).

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

d) Présentation et mode d'utilisation :

L'iséthionate de pentamidine se présente sous forme de flacons de 300 mg. Il s'utilise par voie parentérale, à la dose de 4 mg base/kg et par injection. Les injections doivent être réalisées chez un malade alité et à jeun. Le flacon est dissous dans 10 ml d'eau stérile, la suspension étant administrée en une seule injection intramusculaire ou diluée dans 50 à 250 ml de soluté glucosé à 5 % et administrée en perfusion lente de 1 heure. L'intervalle entre deux injections est de 2 à 3 jours et le nombre d'injections dépend de la forme de leishmaniose, trois à cinq injections étant le nombre le plus couramment admis [11].

1.4 Miltéfosine :

Phospholipide alkylé originellement développé comme antitumoral, la miltéfosine est active sur la membrane cellulaire (transport et transduction du signal) ; elle intervient spécifiquement dans la synthèse des phospholipides de *Leishmania*. Elle a de plus une activité immunomodulatrice sur les cellules T et les macrophages.

a) Efficacité :

La miltéfosine a prouvé son efficacité dans la leishmaniose murine expérimentale. Plusieurs essais cliniques comparatifs, totalisant près de 700 patients, ont été réalisés en Inde ces dernières années. Ils montrent un taux de guérison initiale de 99 %, et taux de guérison finale de 92 %, et une efficacité dans les cas de LV résistante aux antimoniés pentavalents. En revanche les premiers résultats des essais chez les patients co-infectés par le VIH sont peu encourageants [53].

b) Toxicité :

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

c) Présentation et mode d'utilisation :

Disponible en Inde et en Allemagne (Impavido®) sous forme de comprimés 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 [11].

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.

2.1 Aminosidine sulfate :

L'aminosidine est un antibiotique aminoside naturel produit par un Streptomyces et de formule chimique identique à la paromomycine. On suppose que le mode d'action de l'aminosidine est analogue à celui de la streptomycine et que ce produit agit en inhibant la synthèse de protéines parasites par liaison au ribosome.

L'aminosidine administrée par voie orale n'est que faiblement absorbée et est éliminée sans modification par voie intestinale.

L'injection parentérale d'une dose de 1 g conduit à un pic de concentration de 40 mg/l en 1 heure. Le produit se lie faiblement aux protéines sériques. Il est éliminé par voie rénale.

L'aminosidine a une activité antiparasitaire dirigée contre certains protozoaires (amibes, Giardia, Leishmania) [54].

L'aminosidine sulfate utilisée en onguent a montré une certaine efficacité dans le traitement de certaines formes de LC, mais des essais comparatifs sont encore nécessaires pour déterminer l'excipient convenable.

2.2 Imidazolés :

Les dérivés imidazolés constituent une famille particulièrement fournie d'antifongiques de synthèse. Certains d'entre eux, dont le kétoconazole ou Nizoral®, l'itraconazole ou Sporanox® et le fluconazole ou Diflucan®, sont crédités d'une activité anti leishmanienne non établie de façon indiscutable. Les imidazolés inhibent le cytochrome P450, bloquant la synthèse des stérols membranaires. Leur activité aboutit à une désorganisation interne des organelles aboutissant à la mort cellulaire. Les imidazolés sont absorbés par voie digestive. Les taux plasmatiques maximaux sont rapidement atteints. La distribution des produits se fait non seulement dans les organes profonds, mais aussi dans les organes superficiels comme la peau, les poils et les glandes sébacées. Les imidazolés sont métabolisés par le foie.

La facilité de leur administration orale et leur bonne tolérance les ont fait appliquer au traitement de diverses formes de LC tant de l'Ancien que du Nouveau Monde, avec des résultats contradictoires. De quelques essais portant sur des groupes conséquents ou conduits avec groupe-contrôle, il ressort que certains d'entre eux ont une certaine efficacité dans certaines formes de LC : le kétoconazole dans la LC à *L. mexicana* [55], ou le fluconazole dans la LC à *L. major* [56].

La tolérance des imidazolés est bonne et leurs effets secondaires rares. Dans le cas du kétoconazole, les signes d'intolérance digestive (nausées, vomissements) ou cutanée (prurit, rash, urticaire) sont exceptionnels. Les effets secondaires hépatiques sont rares. L'itraconazole a une toxicité plus faible que le kétoconazole.

Les imidazolés sont présentés en comprimés dosés à 200 mg (kétoconazole), et gélules 100 mg (fluconazole) et à 100 mg (itraconazole). Leur solubilité est accrue en milieu acide et riche en graisse, d'où la recommandation de prendre le médicament de préférence en début de repas et avec des boissons à pH acide. Les doses les plus courantes au cours des essais thérapeutiques dans la LC ont été de 200 à 400 mg/j pour l'adulte, pendant 1 à 3 mois [11].

2.3 Allopurinol :

Cet analogue structural de l'hypoxanthine (Zyloric®) a la propriété de s'incorporer à l'ARN des leishmanies sur lesquelles il a un effet létal. La posologie utilisée est de 20 mg/kg/j, par voie orale, il s'élimine rapidement par voie rénale. Ses effets indésirables sont limités à des troubles digestifs, des intolérances cutanées ou de rares hypersensibilités généralisées. Toutes ces raisons l'ont fait essayer dans le traitement des leishmanioses humaines, dans lesquelles il n'a montré qu'une efficacité réduite. Son principal intérêt contre les leishmanioses réside dans une amélioration d'efficacité des autres antileishmaniens [11].

2.4 Atovaquone :

Les hydroxynaphtoquinones sont des inhibiteurs sélectifs des transporteurs d'électrons mitochondriaux et, à ce titre, sont actives contre plusieurs protozoaires de la classe des sporozoaires.

Parmi ces produits, l'atovaquone a montré une certaine efficacité in vitro contre les *Leishmania* et a fait l'objet de quelques essais limités dans certaines formes de LC [11].

2.5 Interféron gamma :

L'interféron gamma (INF γ) est une lymphokine produite naturellement par les lymphocytes T helper et les cellules tueuses NK. Il possède des propriétés immunomodulatrices, en particulier d'activation macrophagique, élément fondamental du développement de l'infection leishmanienne.

L'INFc de synthèse, associé à l'antimoniote de méglumine, a montré une certaine efficacité dans le traitement des LV et LCM, mais dans des schémas thérapeutiques longs et avec des effets secondaires sérieux. Il n'est de ce fait pas utilisé en pratique courante [11].

3-Traitements non médicamenteux :

3.1 Cryothérapie :

Cette méthode consiste en l'application d'azote liquide sur les lésions cutanées, tel dans le cadre de la leishmaniose cutanée. Une à trois applications de 10 à 30 secondes, séparées d'une minute, peuvent suffire pour obtenir une guérison. Des applications bi-mensuelles ont été décrites, avec succès après six sessions. Lors d'une utilisation seule de cette technique, le taux de guérison est supérieur à 50 %, tandis qu'en association avec un dérivé d'antimoine, ce taux dépasse les 90 %. Des associations avec l'Amphotéricine B ou la paromomycine sont également possibles. Cette méthode de traitement est bien tolérée et favorise la cicatrisation des lésions. Une hypopigmentation est souvent observée après traitement, mais elle est réversible en 2 à 3 mois [57].

3.2 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.

Le principe de ce traitement repose sur la destruction sélective des cellules anormales des tissus cibles (en préservant les structures tissulaires normales) par une réaction chimique activée par l'énergie lumineuse. Ainsi, la longueur d'onde émise par la source lumineuse entraîne l'activation du chromophore qui aboutit à la production de radicaux libres et d'oxygène singulet responsables de nécrose cellulaire.

L'utilisation de la PDT en dermatologie requiert une technique en troistemps :

- l'application topique de substance photosensibilisante (ou son précurseur) ;
- l'accumulation spécifique du chromophore dans le tissu cible ;
- l'exposition du tissu cible à une source lumineuse dont la longueur d'onde correspond à la longueur d'onde d'activation du photosensibilisant utilisé.

3.3 Laser au CO2.

3.4 L'exérèse chirurgicale.

II. indications :

La grande variabilité des formes cliniques et évolutives de leishmanioses et leurs différences de gravité incitent à poser les indications thérapeutiques au cas par cas, d'autant que les produits classiques disponibles ont une toxicité non négligeable.

Le Tableau 3 présente sous forme synthétique les protocoles thérapeutiques de la leishmaniose cutanée en France.

II.1 Leishmaniose cutanée localisée :

La conduite à tenir dépend du type et des caractères de la lésion, de l'espèce en cause, du risque de dissémination et du souhait du malade. Autrement dit, l'indication thérapeutique est posée au cas par cas. Schématiquement, trois attitudes peuvent être envisagées : abstention thérapeutique pure et simple, traitement local ou traitement général.

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

L. peruviana. En effet, il a été démontré de façon formelle que, dans la forme bénigne de LC à *L. major*, le pourcentage de sujets guéris dans le groupe contrôle recevant un placebo (eau distillée) était nettement supérieur à celui des sujets traités par antimoniate de méglumine [58]. Une guérison spontanée prévisible en peu de mois exclut l'emploi d'un produit de toxicité non négligeable. Mais bien entendu, la préférence du malade est déterminante dans ce choix.

Le traitement local peut se concevoir en cas de lésion unique (ou en nombre réduit), sans diffusion lymphangitique, siégeant en dehors de zones périforificielles ou périarticulaires et due à une espèce ne diffusant pas secondairement aux muqueuses. De nombreux moyens physiques ont été proposés, dont la thermothérapie, la cryothérapie, la radiothérapie, l'exérèse chirurgicale.

Les infiltrations périlésionnelles d'antimoniés pentavalents, associées ou non à la cryothérapie, représentent le mode de traitement local le plus efficace. Suivant les protocoles, on pratique de deux à sept infiltrations d'antimoniate de méglumine, réalisées à 5 à 7 jours d'intervalle. On injecte, sous la bordure de la lésion, de 1 à 5 ml de produit, à partir de deux ou trois points d'injection. L'injection doit être strictement intradermique [59].

Le traitement général peut faire appel à des médicaments oraux ou à des produits d'administration parentérale. Les imidazolés ne sont indiqués que dans les cas de LCL à *L. major* (fluconazole 200 mg/j pendant 6 semaines) ou *L. mexicana* (kétoconazole). Ils nécessitent une administration prolongée (environ 2 mois). La voie parentérale, quant à elle, est d'emblée choisie lorsque la LCL est de type récidivant, si elle s'accompagne de diffusion lymphangitique ou si l'espèce en cause peut diffuser aux muqueuses (*L. braziliensis* ou *L. panamensis*) ou générer la LCD (*L. aethiopica* et *L. amazonensis*).

De même on utilise la voie parentérale en cas de LCL survenant chez un sujet immunodéprimé, ou comme recours en cas d'échec du traitement de première intention.

Le traitement parentéral classique est basé sur une cure de 20 jours d'antimonié pentavalent, à la dose de 20 mg /kg/j. Une série de trois à cinq injections de 4 mg/kg, intraveineuse ou intramusculaire, de pentamidine, séparées chacune par un intervalle de 2 ou 3 jours, représente le traitement de première intention d'une LCL à *L. guyanensis* ou à *L. panamensis*.

II.2 Leishmaniose cutanée diffuse :

Une fois établie, la LCD s'avère résistante à long terme à la thérapeutique, bien que les antimoniés pentavalents par voie générale puissent en améliorer le tableau clinique de façon temporaire. La pentamidine a fait également preuve d'un certain degré d'efficacité, mais à des doses très fortes, voisines de la toxicité. L'association aminosidine-antimonié pentavalent a donné d'excellents résultats chez deux patients éthiopiens [60].

Il conviendrait que toutes les nouvelles molécules ou formulations puissent être essayées, mais la rareté des cas n'autorise pas d'essai thérapeutique randomisé avec groupe contrôle.

II.3 Leishmaniose cutanéomuqueuse :

Le traitement de la lésion cutanée primaire, principalement à *L. braziliensis*, s'impose pour éviter si possible la diffusion des parasites vers les muqueuses faciales. Toutefois, il a été montré qu'un traitement bien conduit n'empêchait pas la survenue d'une atteinte muqueuse secondaire. Le traitement recommandé est encore l'antimonié de méglumine pendant 20 jours.

Le traitement des atteintes muqueuses doit être aussi précoce que possible afin de limiter l'extension des mutilations. Les antimoniés s'utilisent à la dose standard recommandée, en cure de 28 jours. Le taux de guérison obtenu varie de 51 % pour le stibogluconate de sodium à 88 % avec l'antimoniate de méglumine [61]. L'amphotéricine B est couramment employée dans les cas avancés ou chez les non répondeurs au traitement antimonie. Elle est parfois même employée en première intention lors de campagnes de masse. La guérison peut être obtenue à partir de 1 g, mais une dose plus élevée (2 à 3 g) est en général nécessaire. Les cas de résistance à l'amphotéricine B semblent exister, bien que peu d'observations documentées n'existent sur ce sujet.

Tableau 3 : Traitement de la leishmaniose cutanée en France.

Type de Leishmania	Première intention	Recours en cas d'échec de situation complexe ou en deuxième ligne	Recherche en cours Remarques
<i>L. major</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel plus cryothérapie superficielle Abstention Dans le cadre d'essais thérapeutiques ou en compassionnel, paromomycine locale, milfétosine, fluconazole	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 10 à 20 jours	Paromomycine/gentamicine topique efficace. Photothérapie dynamique. Milfétosine sans doute efficace Itraconazole peu ou pas efficace Antimoine parentéral d'efficacité variable chez l'enfant Pentamidine en cure courte proposée pour les cas complexes
<i>L. tropica</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel plus cryothérapie superficielle Thermothérapie	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 10 à 20 jours	Milfétosine peu efficace ?
<i>L. infantum</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel plus cryothérapie superficielle	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 10 à 20 jours	Pas de données comparatives car patients peu nombreux Paromomycine locale peu efficace sur lésions nodulaires
<i>L. aethiopica</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine		

<i>L. guyanensis</i>	parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 10 à 20 jours Milfétosine 2,5 mg/kg pendant 28 jours		
	Iséthéniate de pentamidine 4 mg/kg 3 fois, voie intraveineuse plutôt qu'intramusculaire	Milfétosine orale 2,5 mg/kg pendant 28 jours Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 20 jours	Paromycine/gentamicine topique modérément supérieure au placebo Dose unique de pentamidine 7 mg/kg efficace à 75 %-80 %
<i>L. panamensis</i>	Iséthéniate de pentamidine 4 mg/kg 3 fois, voie intraveineuse plutôt qu'intramusculaire Milfétosine orale 2,5 mg/kg pendant 28 jours Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 20 jours		Aminosidine topique modérément supérieure au placebo Effet adjuvant modéré de l'imiquimod associé aux dérivés pentavalents de l'antimoine
<i>L. braziliensis</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 20 jours	Amphotéricine B déoxycholate ou AmBisome®	Pentamidine inefficace Milfétosine orale inefficace Paromomycine MBCL locale efficace au Guatemala
<i>L. mexicana</i>	Kétoconazole 600 mg/j pendant 28 jours Thermothérapie	Fluconazole 200 mg/j pendant 6 semaines (par analogie avec L. major mais très peu de données	Dérivés pentavalents de l'antimoine peu efficaces
<i>L. peruviana, L. lainsoni, L. shawi, L. amazonensis, L. venezuelensis, L. colombiensis</i>	Très peu de données		

PREVENTION

Le contrôle des leishmanioses est entravé par la grande variabilité des foyers naturels d'infection et la diversité des espèces réservoirs et des phlébotomes-vecteurs.

Les stratégies d'intervention collective sont limitées, et les programmes-pilotes ont rarement pu dépasser le stade expérimental. Aussi, à l'heure actuelle, les mesures privilégiées sont-elles les mesures prophylactiques individuelles destinées à éviter la piqûre des phlébotomes [62].

Il n'existe pas encore à l'heure actuelle de vaccin et pas d'espoir d'en disposer avant de nombreuses années.

I. Mesures prophylactiques collectives :

C'est l'ensemble des mesures qui consistent à lutter contre le parasite, le phlébotome vecteur et l'hôte réservoir.

I.1 Actions sur le parasite :

Les actions sur le parasite consistent à mettre en évidence des cas de leishmaniose à partir de tableaux cliniques révélateurs ou d'antécédents épidémiologiques.

a) Dépistage

Afin de pouvoir mesurer l'importance de la maladie, le dépistage des cas de leishmaniose doit être systématisé et intégré dans les activités normalisées de chaque formation sanitaire.

- Principe:

Le dépistage est basé sur le prélèvement et la recherche dans le suc dermique de leishmanies. Il s'effectue selon 2 procédés:

- Un dépistage sélectif actif ou passif lors des circuits de surveillance effectués par les infirmiers itinérants équipe mobile 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.

- Objectifs:

- Constater l'existence ou l'absence de la maladie;
- Identifier et traiter les malades porteurs de parasites pour assurer un contrôle de la maladie;
- Estimer la prévalence ou l'incidence de la maladie.

b) Enquête épidémiologique :

L'enquête épidémiologique est entreprise systématiquement chaque fois qu'un cas de leishmaniose est dépisté dans une zone considérée comme indemne ou devant un cas sporadique.

- Objectifs :

- Déterminer l'origine probable de l'infection;
- Dépister d'autres cas et éventuellement identifier un foyer de transmission;
- Evaluer la situation épidémiologique, en vue d'entreprendre les mesures correctives qui s'imposent [3].

I.2 Actions sur les phlébotomes :

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

a) Aspersions intra-domiciliaires :

Par ailleurs, la lutte imagocide peut être menée par des opérations d'aspersions intra-domiciliaires d'un insecticide à effet rémanent couvrant la période de transmission (6 mois).

- Objectifs :
 - Réduire la densité du phlébotome vecteur ;
 - Arrêter la transmission de la maladie.

b) Moustiquaires de lits imprégnées d'insecticides :

L'utilisation des moustiquaires de lits imprégnées d'insecticides permet de protéger la population des piqûres des phlébotomes endophiles. Par ailleurs, elle peut contribuer à la réduction de la densité du vecteur et du contact homme/vecteur [3].

I.3 Actions sur le réservoir du parasite :

Les réservoirs de parasites diffèrent selon les espèces de parasites :

- La leishmaniose cutanée 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.

Les différentes actions à entreprendre contre les réservoirs de parasites doivent être déterminées et motivées par le risque leishmanien.

Ce risque peut être défini selon 3 modalités:

- ✓ Zones à risque: elles sont délimitées selon la densité vectorielle exprimée par étage bioclimatique et sont conditionnées par la présence du parasite, du vecteur et du réservoir ;
- ✓ Période à risque: c'est la période de densité vectorielle élevée (transmission élevée) exprimée selon un rythme pluriannuel ou saisonnier;
- ✓ Population à risque: elle est définie par un état de réceptivité (population exposée ou immunisée) [3].

I.3.1 Action chez l'homme :

La lutte contre le réservoir humain du parasite passe par :

- Le dépistage actif ou passif des cas de leishmaniose et leur traitement.
- La pratique d'enquête épidémiologique qui doit être réalisée chez les populations cibles, dans les zones à risque, à la suite de déclaration de nouveaux cas dans une région jusque-là indemne, et dans les zones limitrophes à une autre touchée par la maladie.
- 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.

Cette action sera basée sur la communication interpersonnelle par le personnel de santé, et la communication de masse en utilisant les moyens audiovisuels (films, diapositives, dépliants, affiches, capsules télévisées) [3].

I.3.2 Actions 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, surtout dans les régions rurales où la leishmaniose à *leishmania* major continue à constituer un problème de santé publique.

Une surveillance régulière dans le temps et dans l'espace permet d'avoir des données fiables sur l'évolution de la densité des rongeurs, la période de leur reproduction ainsi que l'évaluation de toutes les actions de lutte.

a) Objectifs :

- Identifier et recenser les terriers ;
- Connaître la répartition des terriers dans l'espace ;
- Identifier les facteurs ayant une influence sur le comportement du rongeur (période de reproduction, éléments nutritifs, etc...)
- Connaître les variations saisonnières des populations de rongeurs ;
- déterminer la période probable de transmission ;
- Définir les mesures appropriées pour la destruction des rongeurs.

b) Destruction :

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

* Lutte écologique : est une activité qui consiste à détruire les rongeurs par la modification du biotope dans lequel ils évoluent par des actions physiques ou mécaniques. Ces actions consistent en :

- Une hygiène publique assurée par la collecte, le conditionnement et l'élimination des déchets solides et liquides ;
- Une destruction des terriers qui sont des micro-sites d'infection du phlébotome par le labour des champs.

*Lutte chimique : Elle doit être programmée pendant la période de faible densité en se basant sur la courbe d'évacuation des terriers actifs. Elle doit intéresser toute la surface infestée et consiste en l'utilisation de rodenticides anticoagulants au niveau péri domestique loin des habitations, Les grains

empoisonnés doivent être appliqués dans les terriers actifs en collaboration avec les services de protection des végétaux, les autorités, les collectivités locales et les associations.

Ces activités doivent être accompagnées par des séances d'éducation et de sensibilisation de la population afin qu'elle apporte un soutien aux activités de surveillance et de lutte [3].

I.3.3 Actions sur le réservoir de parasites animal (le chien)

a) Objectif :

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

b) Dépistage : Signes caractéristiques d'un chien malade:

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

c) Elimination ou traitement :

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

d) Enquête Epidémiologique :

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

Elles concerneront un échantillon représentatif de la population canine d'une zone ou d'une région bien déterminée [3].

II. 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 2 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, compte tenu de la petite taille des phlébotomes [3].



Figure.21 : photo des fumiers près des habitats.

III. Approche vaccinale :

Il n'y a pas de vaccin efficace disponible pour l'immunisation prophylactique contre la leishmaniose. Jusqu'à présent, la seule vaccination fiable contre les *Leishmania* était limitée à la protection de l'homme contre *L. tropica* et *L. major*, par infection préalablement provoquée à la seringue avec des organismes *L. major*. Les promastigotes sont injectés dans le bras ou une autre partie du corps. Les promastigotes vivants utilisés doivent soit être fraîchement extraits de cultures, soit peuvent être conservés dans de l'azote liquide. L'infection suit un cours naturel et après guérison, l'individu est solidement immunisé contre une infection postérieure avec les deux *Leishmania*. Ce type d'immunisation a été pratiqué sur une échelle limitée dans des régions hyper-endémiques de LC (provoqué par *L. major*) en Palestine, en Iran [63]. Les préparations immunisantes consistent en promastigotes vivants, virulents et infectieux. Cependant, un vaccin contre la leishmaniose cutanée anthroponotique et zoonotique, à base de *L. major* tué associé au bacille Calmette-Guérin (BCG), a fait récemment l'objet d'essais contrôlés en double aveugle en Iran [64,65], mais les résultats ont été décevants.

L. major provoque une protection croisée contre *L. tropica*, mais l'inverse n'est pas vrai. Cependant, cette espèce ne peut pas être considérée totalement sans danger et elle peut convertir l'hôte immunisé en réservoir qui sera une source potentielle d'infection aussi longtemps que la lésion ne sera pas cicatrisée. Donc, ce type d'immunisation doit être seulement utilisé pour l'homme se déplaçant dans des zones à haut risque. D'ailleurs, Il n'est pas bénéfique dans les zones fortement endémiques puisque des individus contractent l'infection longtemps avant que ce type de préparation ne confère une protection. Il faut approximativement 3 mois avant que l'immunité soit acquise. La standardisation et le contrôle qualité de tels vaccins, actuellement non disponibles, sont demandés en urgence. A présent, un

nombre de vaccins anti-leishmania prometteurs sont en développement [66]. Les vaccins de première génération consistent en organismes *Leishmania* tués mélangés avec une faible concentration de BCG comme adjuvant. Différentes préparations utilisant des promastigotes soit entiers (autoclavés) soit détruits par les ultrasons sont actuellement soumises à des essais de phase I-II et de phase III pour l'immunisation contre les *Leishmania* de la LC chez l'homme et contre la leishmaniose viscérale chez l'homme et le chien [67,68]. Des sous-unités thérapeutiques, candidates pour un vaccin, consistant en plusieurs antigènes clonés, l'un étant un puissant adjuvant, ont récemment été utilisées chez l'homme au Brésil pour traiter *L. braziliensis* mucosal résistant au médicament.

Les vaccins de seconde génération, qui sont actuellement au stade de pré-développement, consistent en une *Leishmania* génétiquement modifiée incapable de produire la maladie, en molécules recombinantes ou leurs ADN correspondant, ou en des organismes recombinants portant des gènes de *Leishmania* et exprimant les antigènes du parasite.

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE CLINIQUE DE 52 CAS RECRUTES AU SERVICE
DE DERMATOLOGIE DE L'HOPITAL MILITAIRE DE
MEKNES SUR UNE DUREE DE 8 ANS.

I. Introduction :

Au Maroc, les leishmanioses cutanées constituent un vrai problème de santé publique. Elles présentent tout un ensemble de syndromes du fait de la variété des parasites et chacun d'entre eux est lié à un vecteur et à un réservoir spécifique. La leishmaniose cutanée zoonotique à *L. major* se manifeste de manière endémo-épidémique dans les zones pré-sahariennes (Ouarzazate, Zagora, Tata, Er-Rachidia). Elle est décrite sur le plan clinique comme une forme humide végétante ou ulcéro-végétante, multiple prédominant aux membres [2]. La leishmaniose cutanée anthroponotique à *L. tropica* dans les foyers hypo-endémiques au centre du pays. Elle a été décrite comme une forme sèche, de type lupoïde, unique du visage et de petite taille déterminant le classique « bouton d'orient » [7]. Enfin la leishmaniose cutanée sporadique due à *L. infantum*, plus rare sévit au Nord du pays sous un mode hypo-endémique dans des foyers ruraux dispersés.

Les changements écologiques des années 1980, l'aménagement foncier de vastes étendues pour la mise en valeur agricole, industrielle et touristique d'une part, et le problème des ordures au Maroc d'autre part ont favorisé l'éclatement des poussées épidémiques de LC à *L. major* au Sud et au Sud-Est du pays [30].

En 1995, et pour la première fois un foyer épidémique périurbain de leishmaniose cutanée à *L. tropica* s'est déclaré au nord pays dans la province de Taza, dont l'étude a mis en évidence, à côté des formes ulcéro-croûteuses et papuleuses classiquement décrites [9], de nouvelles formes cliniques potentiellement trompeuses telle la forme érythémateuse et la forme sporotrichoïde.

Dernièrement une recrudescence d'épidémies périurbaines a été constatée. Entre mars et avril 2002 un grand nombre de cas de LC a été détectés dans la région de Fès zouagha moulay yacoub [36,37], et en 2010, dans les provinces d'Ouarzazate et d'Er-Rachidia [32,3]. L'étude de ces nouveaux foyers a permis de préciser le profil

épidémiologique dans cette région tant sur le plan parasitologique qu'entomologique. Un caractère épidémique a été noté depuis les années 1970, et les travaux du Pr Rioux avec le ministère de la santé au cours des années 1980-1991 ont permis de dresser le profil épidémio-clinique et d'établir une répartition géographique de la LC au Maroc.

Le but de ce travail est d'évaluer le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif de la LC au Maroc à travers des cas recrutés au service de dermatologie de l'hôpital militaire moulay Ismaïl de Meknès durant la période 2005-2012.

II. Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a permis de colliger les cas de LC recrutés au Service de Dermatologie de l'hôpital militaire moulay Ismaïl (HMMI) de Meknès durant la période 2005-2012 soit une durée de 8 ans.

Une fiche d'exploitation préétablie précisait pour chaque patient l'âge, le sexe, l'origine géographique, la notion de séjour ou de voyage en zone d'endémie connue, l'aspect clinique des lésions, leur siège, leur nombre, leur taille, leur durée d'évolution (délai de consultation). La confirmation biologique par examen direct, le traitement et l'évolution des lésions cutanées après traitement étaient également notés.

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 et à défaut sur un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques : lieu d'habitat ou de fonction, la durée d'évolution avant consultation, la résistance aux différentes thérapeutiques locales et systémiques non spécifiques, ainsi que l'aspect clinique évocateur. La notion de cas similaires dans l'entourage car la plupart des malades sont des militaires et travaillent dans des casernes. La guérison sous antimoniate de méglumine (Glucantime®) a permis de conforter d'avantage l'origine leishmanienne pour certains cas.

Les données étaient recueillies sur les fiches d'exploitation préalablement imprimées, puis saisies sur un fichier Microsoft Office Excel® 2007 qui regroupait l'ensemble des paramètres. L'analyse statistique a consisté en une description de notre série selon les caractéristiques citées précédemment.

FICHE D'EXPLOITATION N° :

Date de consultation :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Profession :

Origine :

Notion de séjour :

Durée d'évolution :

Nombre total de lésions :

Siège des lésions :

- Membres supérieurs :
- Membres inférieurs :
- Face :
- Tronc :
- Dos :

Taille des lésions :

Aspect des lésions :

- Ulcéro-croûteux
- Erythémato-croûteux
- Erythémateux
- Nodulaire
- Papuleuse
- Autres :

Examen direct :

Traitement :

Evolution :

III. Résultats :

Durant la période 2005-2012, 52 cas de leishmaniose cutanée ont été recrutés au service de dermatologie de l'HMMI de Meknès.

1. Répartition annuelle des cas :

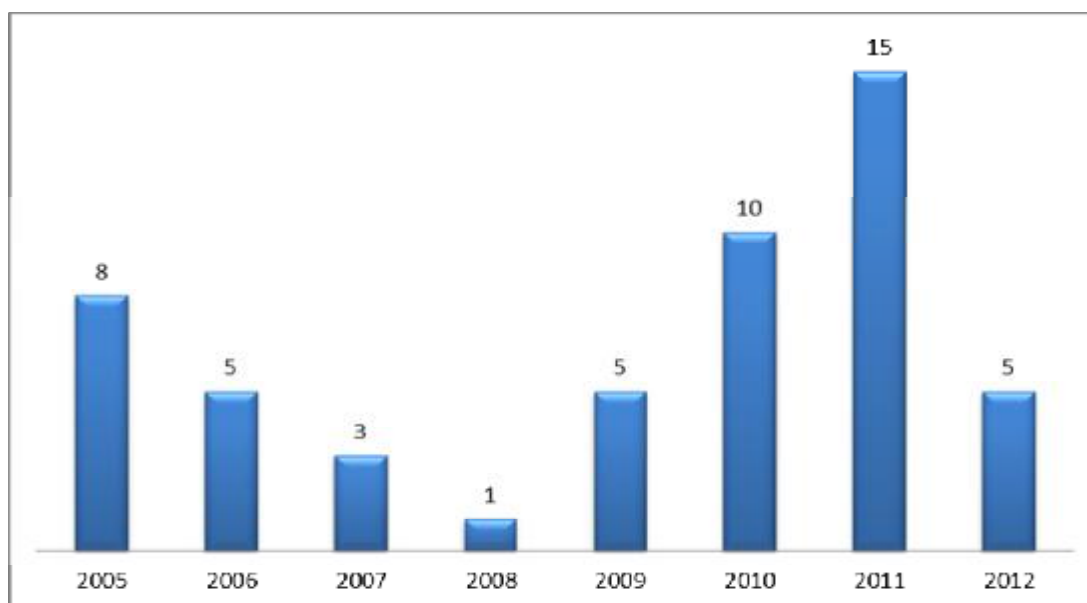


Figure.1 : Répartition des cas en fonction des années.

2. Le sexe :

Le sex-ratio (H/F) était de 9,4. Tous les hommes étaient militaires de profession.

3. L'âge :

L'âge moyen de nos malades était de 33,5 ans avec des extrêmes de 6 ans à 57 ans. La tranche d'âge la plus touchée était entre 20 et 30 ans.

Notre série comprenait quatre enfants qui étaient âgés de 6, 8, 10 et 12 ans.



Figure.2 : Répartition des cas selon les tranches d'âge.

4. Durée d'évolution :

La durée moyenne d'évolution avant consultation était de 4 mois avec des extrêmes entre 25 jours et 12 mois.

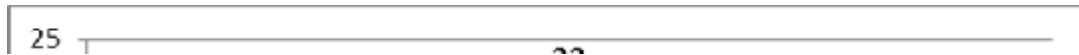


Figure.3 : Répartition des cas selon la durée d'évolution.

5. Origine et notion de séjour :

Répartition annuelle des cas en fonction des villes d'origine est représentée dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 1 : Est et Sud-Est d'Atlas

Les villes	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Oujda	1								1
Ain benimathar	5								5
Figuig							2		2
Bouarfa			1		3	3	4	3	14
Guercif			1						1
Outat el hajj		1							1
Missour					1				1
Beni tjit	1								1
Errachidia		1	1		1	3	1		7
Goulmima				1					1
Errissani		1							1
Alnif						4	4		8
Tandrara								1	1
Total	7	3	3	1	5	10	11	4	44

Tableau 2 : Nord et centre du pays

Villes	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Nador	1	1							2
Taza								1	1
Meknes		1					1		2
Elhajeb							2		2
Khénifra							1		1
Total	1	2					4	1	8

La notion de séjour en zone d'endémie a été notée chez un cas de Meknès dans la région d'Er-Rachidia et un cas d'Elhajeb dans la ville de Taounate.

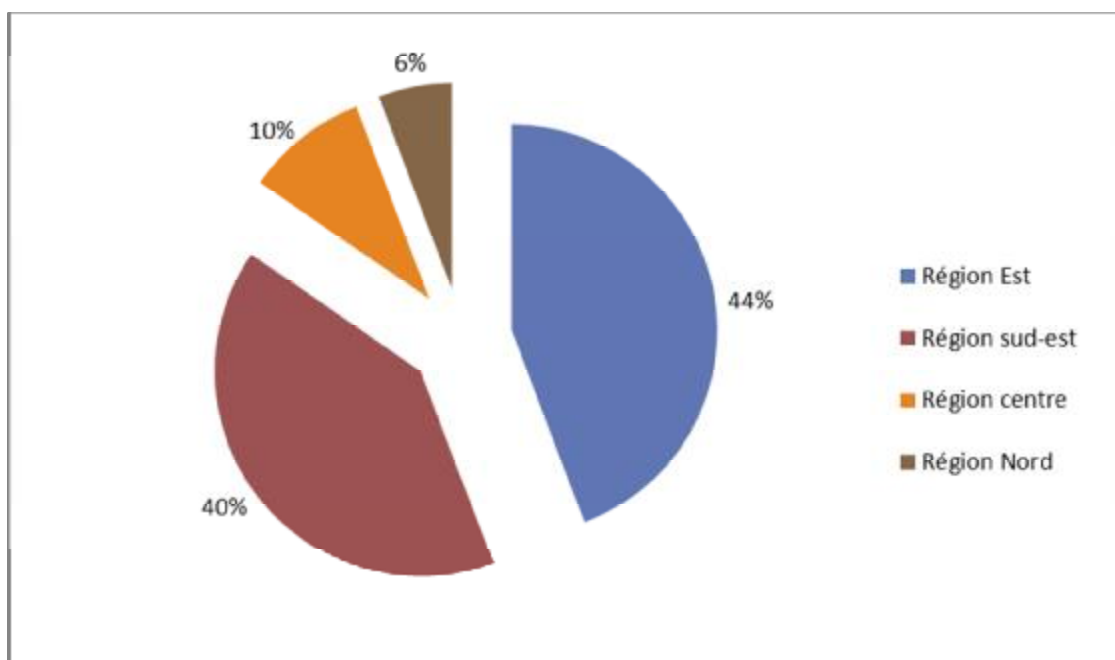


Figure.4 : Répartition des cas en fonction de leur origine.

6. Nombre des lésions :

Le nombre des lésions variait entre 1 et 40 avec un nombre moyen de 4 lésions par malade. Elles étaient uniques chez 20 cas (38,5% des cas) et multiples chez 32 cas (61,5% des cas). Un cas avait 40 lésions.

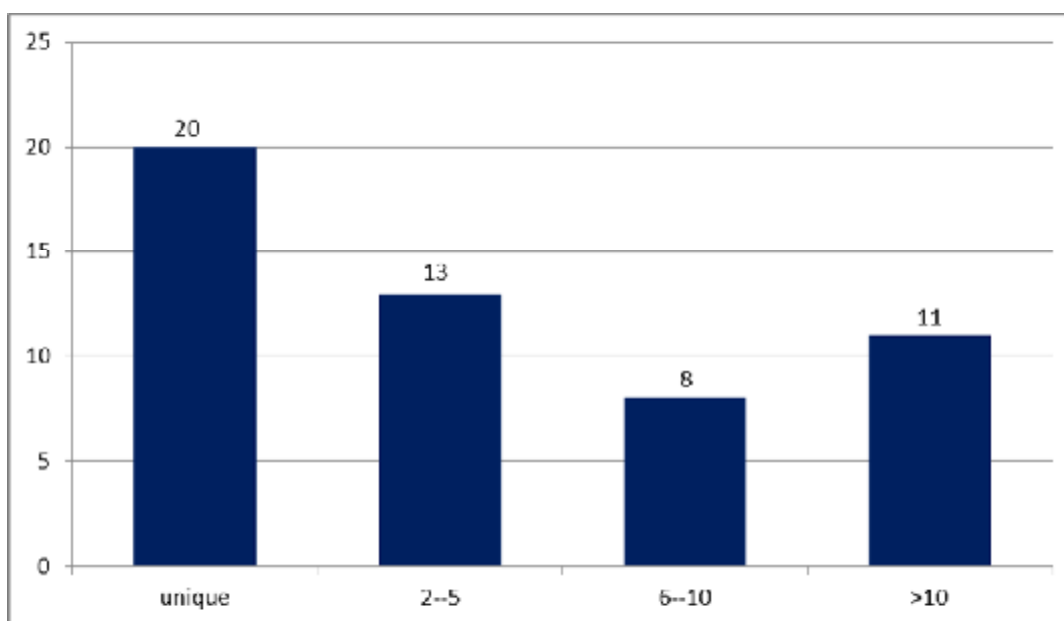


Figure.5 : Répartition des cas en fonction du nombre des lésions.

7. Taille des lésions :

La taille des lésions variait de 2 à 15 cm, avec une moyenne de 3,5 cm.

8. Siège des lésions :

Une atteinte mixte a été observée chez 24 malades soit 47% des cas.

Tableau 3 : Répartition des cas en fonction du siège des lésions.

Localisation des lésions	Nombre de cas	Pourcentage
Visage seul	4	8%
Visage + membre sup (MS)	1	2%
Visage + membre inf (MI)	1	2%
Visage + dos	1	2%
Visage + dos + MS	1	2%
Visage + les 2 membres	4	8%
Membre sup. seul	9	16%
Membre sup + MI	11	21%
Membre sup + dos	4	8%
Membre inf. seul	15	29%
Les deux membres + dos	1	2%
TOTAL	52	100%

9. Aspect clinique :

L'aspect clinique des lésions était polymorphe, les formes cliniques prédominantes étaient les formes ulcéro-croûteuses chez 29 patients soit 56 % des cas, suivi par les formes érythémato-croûteuses chez 11 patients soit 21 % des cas, les formes nodulaires chez 6 patients soit 11 % des cas, et des formes atypiques chez 12% des cas.

Tableau 4 : Répartition des cas en fonction des formes cliniques.

Aspect clinique des lésions	Nombre des cas	Pourcentage
Ulcéro-croûteux	29	56%
Erythémato- croûteux	11	21%
Nodulaire	6	11%
Papuleux	2	4%
Nécrotique	1	2%
Erythémateux	1	2%
Erysipeloïde	1	2%
sporotrichoïde	1	2%
TOTAL	52	100%

10. Diagnostic paraclinique :

Tous les patients avaient bénéficiés 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 32 malades soit 65% des cas.

La biopsie cutanée n'a été réalisée que chez un seul malade devant un aspect clinique trompeur et un examen direct négatif. Elle a objectivé un granulome épithélio-géganto-cellulaire sans nécrose caséuse avec présence de corps de leishmanies en intra-macrophagique.

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

11. 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®).

Le Glucantime® par voie intramusculaire (IM) à la dose de 20 mg/Kg/j n'a été administré que chez un seul malade avec des lésions multiples, pendant 20 jours de traitement.

12. Evolution :

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

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 n'a été rapporté chez nos patients.

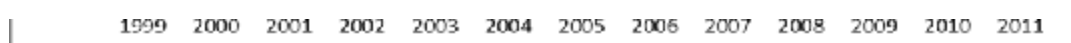
DISCUSSION

I. Données épidémiologiques :

La prévalence mondiale de la leishmaniose cutanée est estimée à 12 millions de cas.

Au Maroc, le taux d'incidence annuelle a été estimé à 1 pour 10000 habitants d'après les données du ministère de la santé [72].

Le nombre total des cas notifiés de la leishmaniose cutanée au Maroc est passé de 900 en 1999 à 4319 en 2011. Le pic maximal ayant été atteint en 2010, 8707 cas ont été enregistrés [72].



1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011

Figure. 6 : Evolution du nombre des cas de LC au Maroc.

La même évolution est constatée pour les cas recrutés au service de dermatologie de IHMMI. Ainsi que pour les cas enregistrés au SIAAP de la délégation de Meknès, durant la même période (2005-2012), 54 cas sporadiques ont été recrutés.

Figure.7 : Evolution du nombre des cas de LC au SIAAP Meknès.

En effet, 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® est disponible. Dans certains centres, le protocole thérapeutique est adopté et réalisé par des infirmiers expérimentés dans le domaine.

D'autre part, et à l'instar de plusieurs dermatoses à déclaration obligatoire, il importe de soulever le gros problème de sous notification de la part des praticiens que ce soit du secteur public et surtout du secteur libéral en ayant tout à fait conscience que la majorité des patients, hostiles vis-à-vis des rendez-vous plus ou moins éloignés (mais corrects vu le nombre considérable de consultants pour un nombre réduit de praticiens), consultent en privé. C'est ainsi que la prise de conscience à l'égard des praticiens (chacun dans son endroit et son niveau de responsabilité) concernant la notification des cas de maladies à déclaration obligatoire dans notre pays (en surmontant les obstacles éventuels) constitue la base de données épidémiologiques plus ou moins fiables. Ce qui pourra éventuellement déboucher sur mesures préventives adéquates.

Jusqu'à ce moment là, les études publiées (d'ailleurs très rares) ne reflètent en aucun cas la réalité des choses.

Le sex-ratio de 9,4 observé dans notre étude s'explique par un biais de recrutement, lié à 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.

A quelques dizaines de kilomètres de Meknès, une étude réalisée au sein du service de dermatologie de CHU de Fès (étude prospective qui a permis de colliger 40 cas de LC entre 2008 et 2011), a noté un sex-ratio de 1,2 avec une prédominance de la tranche d'âge entre 10 et 20 ans qui pourrait être expliquée en partie par l'inquiétude des parents pour leurs enfants et leur consultation précoce avant la guérison spontanée des lésions ou devant la ténacité et la chronicité des lésions malgré plusieurs thérapeutique locales.

L'analyse des résultats de notre série montrait la survenue de la LC chez toutes les tranches d'âge au-delà de 6 ans, avec une prédominance autour de 20 à 30 ans. Contrairement aux résultats rapportés par une étude réalisée à Casablanca (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. Une prédominance féminine (59,7% des cas) prépondérante dans les foyers à *L. tropica* a été notée dans la même série, 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 plupart de nos patients (84% des cas) étaient originaires du Sud et du Sud-Est de l'atlas, zones où sévit sur un mode endémo-épidémique la seule espèce *L. major*.

La LC à *L. major* est localisée dans un macro-foyer 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'Errachidia (ghriss), Figuig (ghir, zizi), 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 commensal, *Mériones shawi grandis*. Cette gerbille, joue le rôle de réservoir du parasite. Elle vit en contact étroit avec l'homme dans les palmeraies. Son développement et sa multiplication sont favorisés par l'existence des terriers et des ordures ménagères à proximité des maisons [3].

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 plus de la moitié des cas (75% des cas).

Cependant, la série de Casablanca 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*.

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 chaîne 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) [3].

Notre série était comparable à la série tunisienne de Masmoudi et al. (étude prospective menée dans le service de dermatologie du CHU hédi-chaker de Sfax sur une période de 2 ans entre 2001 et 2002, 102 cas ont été colligés), tous les patients ont

habité ou séjourné en zone connue endémique dans le centre et sud du pays. Pour la série algérienne de Zait et al. (étude rétrospective réalisée au CHU Mustapha d'Alger de 1998 à 2007, 386 cas ont été diagnostiqués), l'interrogatoire a retrouvé que sur les 386 cas, 222 ont révélé une notion de déplacements. Soit vers les foyers connus de LCS au Nord (20,2%), soit vers des foyers primitifs de la LCZ du Sud (37,3%) pour le reste des consultants aucun déplacement n'a été décrit.

Pour notre série, en 2005, on a observé cinq cas de la région d'Ain benimathar, puis aucun cas pendant les années suivantes, faisant penser à une poussée épidémique suivie d'une période d'accalmie. Il serait pareil pour les régions de Bouarfa ; Figuig ; Er-Rachidia et Alnif. En 2010, en effet, nous avons observé une augmentation du nombre de cas, tous issus des régions Sud et Sud-Est. Seules des études de terrain par des experts du domaine peuvent éclaircir les causes réelles de ces cas de LC.

Ces périodes d'accalmie peuvent être expliquées en partie par les forts taux de positivité de l'IDR (environ 90%), observés dans les zones d'endémie témoignant de hauts niveaux de protection (immunisation), seuls sont réceptifs les enfants et les nouveaux venus quel que soit leur âge [30]. D'autre part, la plupart des malades avec une ou quelques lésions étaient traités par les médecins des casernes ou par le centre de santé le plus proche où le traitement par Glucantime® était disponible.

D'une façon resumée, chaque fois que les conditions de prolifération de l'hôte réservoir (meriones shawi) et des phlébotomes s'y prêtent, il faut s'attendre à l'éclosion de cas de LCZ à L. major.

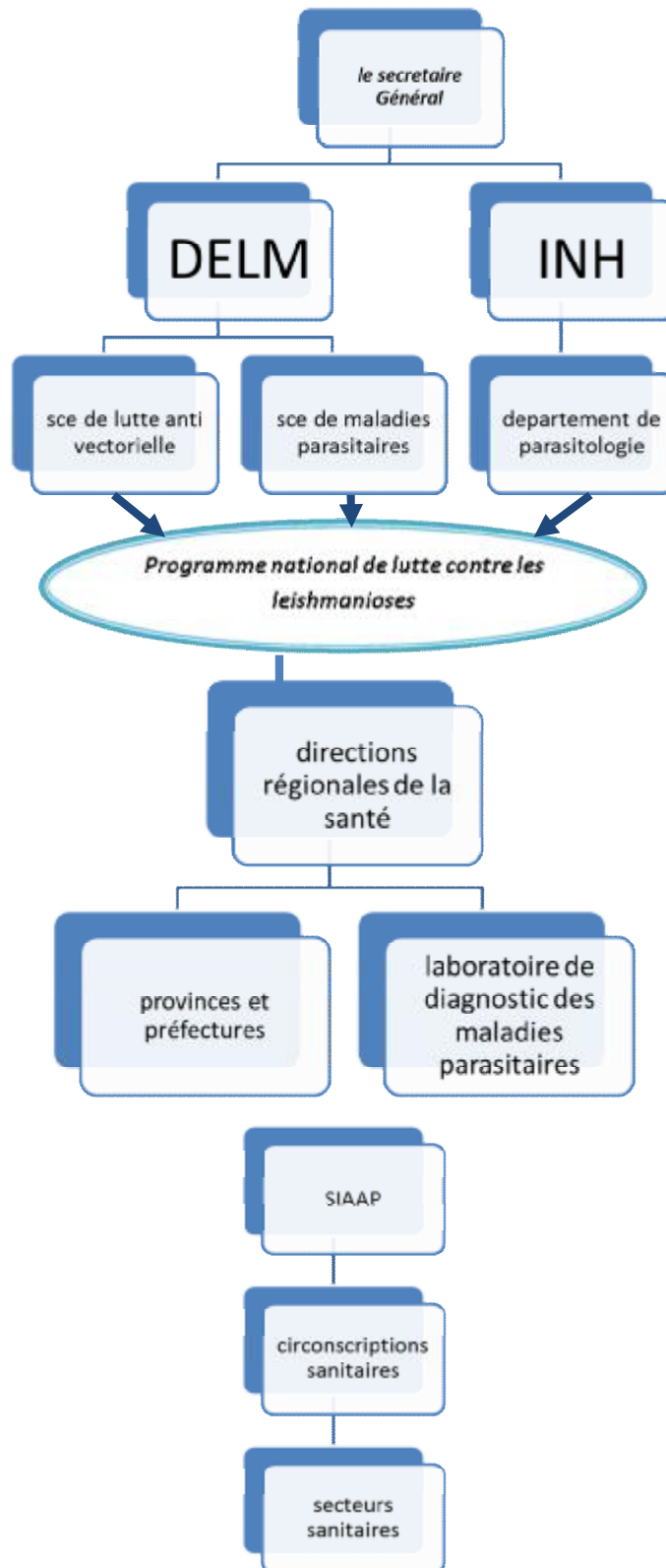
Pour les trois cas issus du nord, deux patients étaient originaires de l'extrême nord du pays (Nador) où seule l'espèce L. infantum est connue. Parmi les cinq cas issus du centre du pays, un cas de Meknès a rapporté la notion de séjour à Er-Rachidia et un autre cas d'El-hajeb au nord du pays (Taounate) où L. infantum et L. tropica peuvent coexister [2]. Les autres cas étaient issus des régions de Khénifra,

Taza, et El-Hajeb. 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 population non immune dans les zones endémiques, à l'urbanisation anarchique et/ou au changement climatique.

La situation au Maroc est devenue préoccupante dès les années 1970 et continue à l'être jusqu'à nos jours. Ceci a conduit le ministère de la santé publique, en collaboration avec le Pr. J.A. Rioux, qui par sa ténacité et sa détermination a tant fait dans ce domaine de la leishmaniose au Maroc, à l'élaboration d'un programme national de lutte contre les leishmanioses en 1995, afin de maintenir un très bon niveau de surveillance, d'anticiper l'apparition d'épidémies et d'identifier d'éventuels facteurs de risque émergents pouvant créer des situations épidémiologiques nouvelles et par conséquent limiter la propagation de la maladie.

Une figure ci-dessous représente les différentes structures chargées de la gestion du programme de lutte contre la leishmaniose [3] :



DELM : Direction de l'Epidémiologie et de la Lutte contre les Maladies.

INH : Institut National d'Hygiène.

SIAAP : Service des Infrastructures et des Actions Ambulatoires Préfectorales.

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. Car aucune mesure préventive n'est menée par les priorités du ministère de la Santé publique et les autorités responsables.

Selon le Dr. Philippe Desjeux (chef des programmes de lutte contre les Trypanosomiasés et les Leishmaniosés Division du contrôle des maladies tropicales OMS-Genève) [15], ces facteurs de risque liés à la leishmaniose cutanée sont résumés en sept points :

- ✓ L'installation de population dans des zones d'endémie à cause de problèmes démographiques ou manque de terres agricoles.
- ✓ Les mouvements de populations pour raison professionnelle ou autres.
- ✓ Le développement de nouveaux projets agricoles ou industriels, amenant des populations non immunisées dans des zones d'endémie, mais aussi le tourisme ou les activités militaires.
- ✓ L'urbanisation accélérée et/ou très souvent non planifiée.
- ✓ La détérioration du tissu économique et social dans les banlieues des villes, où des populations à faibles revenus s'amassent à cause d'un exode rural massif, facilitant ainsi l'apparition d'épidémies.
- ✓ Les modifications de l'environnement (construction de barrages, systèmes d'irrigation, puits).
- ✓ La réduction ou l'achèvement des campagnes de pulvérisation d'insecticides pour la lutte contre le paludisme. Après le succès des plans de lutte, plusieurs pays ont fait face à de graves résurgences en raison de l'interruption du programme.

II. Clinique et diagnostic :

Dans notre série, le retard diagnostic avec une durée moyenne d'évolution de 4 mois peut 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...). C'était le cas d'une patiente avec lésion au niveau du visage, traitée comme lupus par les anti-paludéens de synthèse pendant une durée de plus d'un an. Le diagnostic de LC n'a été redressé que par la biopsie qui a confirmé l'origine leishmanienne de la lésion.

Tableau 5 : tableau comparatif de la durée d'évolution.

Séries	Durée d'évolution	Extrêmes
FES	2 mois ½	20 jours à 5 mois
CASABLANCA	4 mois ½ pour <i>L. major</i> 9 mois pour <i>L. tropica</i>	4,5 +/- 7,3 mois 9,1 +/- 10,3 mois
TUNISIE	2,67 mois	15 jours à 1 an
RABAT*	11 mois	2 à 22 mois
Notre série	4 mois	25 jours à 1 an

* série de Rabat : étude rétrospective réalisée au service de dermatologie du CHU Ibn Sina sur une période de 10 ans entre 1995 et 2005, 10 cas ont été recrutés.

D'après l'analyse des résultats, on constate une variation de la durée d'évolution 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 4 mois dans notre série, de 2 mois ½ dans l'étude de Fès et de 4 mois ½ dans la série de Casablanca. Tandis que la LC à *L.*

tropica évolue sur un mode chronique avec une durée d'évolution plus longue de 9 mois en moyenne dans la série de Casablanca et de 11 mois dans l'étude de Rabat.

Cliniquement, les lésions dues à *L. major* se présentent sous forme d'une ulcération large (2 à 8 cm de diamètre) à fond bourgeonnant, papillomateux, recouvert d'un enduit plus ou moins purulent, et à bords abrupts. Les lésions sont généralement multiples et localisées aux membres. Elles guérissent spontanément en 4 à 6 mois. Une cicatrice pigmentée en dépressions permettrait le diagnostic rétrospectif.

Les lésions dues à *L. tropica* sont habituellement uniques le plus souvent lupoides de petite taille et touchent essentiellement le visage, Classique bouton d'orient. Cependant les formes Ulcéro-croûteuses, Ulcéro-nodulaires, inflammatoires et même diffuses ont été rapportées (surtout lors de poussées épidémiologies).

La forme la plus rare est la LCS à *L. infantum*. Elle induit un profil clinique intermédiaire entre les deux précédentes [2].

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 sept cas qui ont présenté en plus une atteinte au niveau du dos. Les cas avec lésions multiples sont prédominants avec rareté des cas avec lésions faciales. Ceci serait expliquée par la répartition des patients qui ont été en majorité (84%) originaires du Sud et le Sud-Est, zones où sévit l'espèce *L. major*. Nos résultats étaient assez comparables aux autres séries de Fès, où le siège le plus fréquent était les MS chez 45 % des cas suivi par les MI chez 27,5 %, et de la Tunisie qui a mentionné le siège le plus fréquent des lésions au niveau des MS chez 65 patients suivi par les MI chez 49 malades parmi 102 cas. Cependant nos observations étaient globalement différentes de celles rapportées par la série algérienne, 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. La même constatation pour l'étude de Rabat qui a noté une localisation isolée au niveau du visage pour 70% des cas. Ceci pourrait être expliqué par la répartition des patients qui ont été en majorité (80% des cas) originaires du Nord du pays, zones où sévit l'espèce *L. tropica*.

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.

Cette multiplicité des lésions serait due soit à des piqûres multiples en plusieurs endroits par un seul phlébotome infecté ou par plusieurs phlébotomes.

En effet, une étude de Palit en 2005, a pratiqué des analyses de contenus stomacaux des phlébotomes. Il n'était pas rare de trouver du sang de divers origines soit en piquant aussitôt le même hôte expliquant ainsi certaines lésions multiples soit en piquant un autre hôte. Les repas sanguins multiples sont notés plus souvent chez *Ph. papatasi* : espèce très éclectique [69].



Plaque ulcéreuse avec bordures squameuses au niveau du dos du pied.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



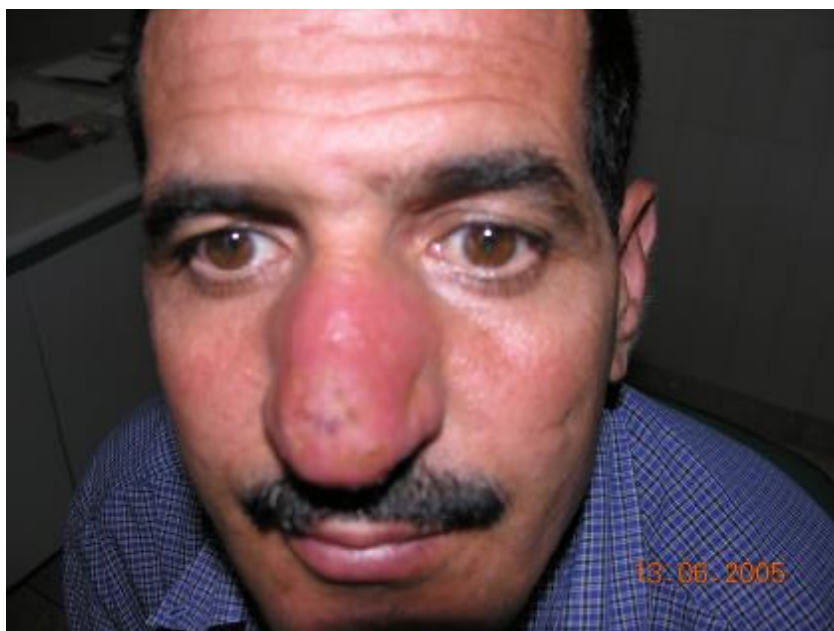
Nodule érythémateux centré par ulcération croûteuse au niveau de la joue.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Plaque érythémato-croûteuse au niveau de la cheville.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Plaque érythémato-croûteuse au niveau du nez

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Deux plaques érythémato-croûteuses au niveau de la joue.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Placard érythemato-papuleux au niveau de l'avant bras.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]

La LC à *L. major* se manifeste classiquement par des lésions de type ulcéro-croûteuse et ulcéro-végétante dites « humides ».

Dans notre série, la forme ulcéro-croûteuse était la plus fréquente (55%). Il en était de même pour la série tunisienne et l'étude de Fès où les lésions dues à *L. major* étaient fréquentes. Contrairement aux résultats rapportés par l'étude de Casablanca, la forme ulcéro-croûteuse occupe la 3^{ème} place après la forme papulo-nodulaire et la forme ulcéro-végétante. Pareil pour l'étude de Rabat, la forme ulcéro-croûteuse était classée 3^{ème} après la forme papuleuse et la forme papulo-nodulaire. Dans ces deux dernières études, les cas recrutés étaient en majorité originaires du centre et du nord du pays, d'où la rareté des formes ulcéro-croûteuses. Pour notre série, il y avait une prédominance des lésions multiples qui siégeaient 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 les études nationales de Fès et Casablanca ainsi que les autres études maghrébines au sein desquelles cette forme occupait la 2^{ème} place.

Dans notre étude, Parmi les huit cas, originaires du nord et du centre du pays, six patients avaient des lésions uniques avec une localisation faciale pour 2 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. Cependant un chevauchement des aires de répartition existe entre *L. infantum* et *L. tropica*, surtout dans la partie nord du centre du pays [2]. 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.

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

- La forme érysipeloïde était retrouvée chez un seul malade. Cette forme se présente comme une plaque érythémato-violacée inflammatoire, infiltré, chaud et non douloureux couvrant le dos du pied.
- La forme sporotrichoïde a été rapportée chez un seul malade. Elle réalisait des Nodules érythémato- croûteux, au nombre de 40 lésions.
- La forme papuleuse, caractérisée par des petits lésions érythémato-papuleuse infiltrées, était retrouvée chez 2 patients.
- La forme érythémateuse pure, caractérisée par un placard érythémateux, vif, infiltré plus ou moins saillant, a été retrouvée chez un seul malade.
- La forme nécrotique : rarement décrite dans la littérature, elle est caractérisée par des lésions croûteuses, noirâtres, nécrosées et surinfectées, a été retrouvée chez un seul cas.

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



Plaque érythémato-violacée avec deux ulcérations centrales au niveau du dos du pied.
[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]

La forme cutanéomuqueuse primitive qui se présente cliniquement sous forme de macrochéilite chronique avec des ulcérations profondes et mutilantes est une forme exceptionnellement rapportée dans la littérature. Dans l'étude de Fès, elle a été notée chez deux enfants de 14 et 15 ans, originaires respectivement de Taounate et Taza, sous forme de macrochéilite de la lèvre inférieure. Selon l'auteur cette atteinte labiale était étiquetée primitive pour trois raisons : l'absence de lésions cutanées adjacentes, l'absence de cicatrices orientant vers une infection cutanée ancienne et la richesse des prélèvements en leishmanies témoignant de la piqûre directe du Phlébotome. Aucun cas de cette forme n'a été rapporté dans notre série ni dans les autres séries marocaines.

Au Maroc, l'atteinte muqueuse primitive n'a jamais été répertoriée jusqu'à maintenant selon les données de la direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies (DELM). Elle reste dominante dans la leishmaniose du nouveau monde.

Deux espèces fréquemment responsables de la LCM sont la *L. braziliensis* et la *L. panamensis* qui sont essentiellement situées dans l'Amérique centrale.

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 connaître les diagnostics différentiels pour chaque formes de la LC :

- Forme ulcéro-croûteuse :
 - La primo-infection tuberculeuse :
 - La gomme tuberculeuse
 - L'actinomyose
- Forme ulcéro-végétante :
 - Le carcinome épidermoïde
 - Pyodermite végétante
 - Tuberculose végétante
 - Syphilides végétantes

- Forme verruqueuse :
 - La tuberculose verruqueuse
 - Le lichen verruqueux
 - Le pyoderma gangrenosum verruqueux

- Forme sporotrichoïde :
 - La sporotrichose
 - Les mycobactéries atypiques (*Mycobacterium ulcerans* et *M. marinum*)
 - La lymphangite staphylococcique

- Forme lupoidique :
 - Le lupus tuberculeux
 - Le lupus aigu

- Forme cutanéomuqueuse :
 - La sarcoïdose
 - La mycose profonde
 - Le syndrome de Melkersson-Rosenthal.

En revanche, 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 connaître et avoir en mémoire ces formes multiples. Dans ces cas, seul l'interrogatoire minutieux garde toute son importance pour réunir les éléments d'orientation.

L'examen microscopique direct 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 étude tous les malades avaient bénéficié d'un frottis cutané à la recherche de corps de leishmanies (formes amastigotes) sur prélèvement de sérosités péri lésionnelles. Il était positifs chez 32 malades soit 65% des cas contre 76,9 % à 99,7 % dans la littérature. Cependant, un résultat négatif ne peut pas écarter le diagnostic de LC devant la présence de multiples éléments d'orientation.

Nos résultats sont assez comparables avec les résultats des autres séries Fès et Casa.

Tableau 6 : comparaison des résultats de l'examen direct.

Séries	Nombre des cas	Examen direct	Résultat positif
Fès	40	97,5%	85%
Casablanca	298	72%	39,6%
Algérie	386	100%	99,7%
Notre série	52	100%	65%

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.

La biopsie cutanée qui se pratique généralement devant un aspect clinique trompeur de LC ou en cas de négativité de l'examen direct, Elle n'a été réalisée que chez un seul patient et qui a objectivé un granulome épithélio-géganto-cellulaire sans nécrose caséuse avec présence de corps de leishmanies en intra-macrophagique.

L'identification des espèces qui se fait grâce aux techniques izo-enzymatiques et biologie moléculaire n'a été réalisée chez aucun patient 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.

Dans ces conditions l'identification des souches en cause reste alors 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.

III- Aspects thérapeutiques, évolutifs et préventifs :

Dans notre série, tous les patients ont reçu un traitement spécifique afin de réduire le risque de séquelles et d'accélérer la résolution des lésions notamment dans les cas plurilésionnels.

Dans la littérature, plusieurs alternatives thérapeutiques sont en effet proposées, par voie locale (antimoniote de méglumine par voie intralésionnel, cryothérapie, laser au CO₂) ou systémique (Glucantime®, fluconazole, métronidazole...) dans le traitement des leishmanioses cutanées de l'ancien monde.

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* ou *L. tropica*, un traitement local est alors généralement proposé d'emblée.

Le traitement physique par l'azote liquide représente le traitement de référence dans notre série pour deux raisons : la disponibilité du produit dans le

service et au contraire la non-disponibilité quasi constante du Glucantime® dans l'hôpital militaire. Une petite dotation de la part du SIAAP de Meknès a servi pour traiter quelques malades. L'efficacité a été bien démontrée avec absence d'effets secondaires.

Le protocole que nous avons adopté consistait à réaliser une cure thérapeutique d'une à 3 séances, et chaque séance comprend 3 cycles (gel/dégel) de 10 à 30 secondes.

Une étude réalisée en Tunisie sur 93 cas de LC, comparant l'efficacité de la cryothérapie versus le Glucantime® intra lésionnel dans le traitement de LC. A démontré que le traitement par la cryothérapie a une efficacité égale avec celle du Glucantime® intra lésionnel. En plus, cette modalité thérapeutique n'expose pas à un risque accru de séquelle pigmentée par rapport au Glucantime® intra lésionnel [70].

Parmi nos cas trois patients ont nécessité, en plus de la cryothérapie, des infiltrations périlésionnelles du 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.

Bien que des échecs thérapeutiques aient été signalés dans la littérature, l'antimoniote 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. Ceci justifie très souvent l'association à l'azote liquide comme dans les cas rapportés dans notre étude.

Le traitement parentéral par Glucantime® reste réservé pour des lésions périorificielles particulières (œil, lèvre, nez) ou périarticulaires, lors des atteintes multiples (plus de 4 lésions sur le reste du corps) et lors des lésions de grande taille (plus de 4 cm) [3].

Pour nos malades il n'a été prescrit que chez un seul patient avec des lésions multiples (40 lésions) à raison de 20 mg/kg/j pendant 20 jours de traitement associé à des séances d'azote liquide sur certaines lésions.

L'évolution était remarquablement favorable sans effets secondaires notables, contrairement aux résultats de l'étude de Fès qui a noté l'apparition des effets secondaires atypiques chez deux malades, parmi 9 malades traités par voie IM. Il s'agissait d'un cas de pancréatite stade C chez une patiente de 60 ans incitant à l'arrêt du traitement avec évolution favorable, et un cas d'hyperéosinophilie réversible à l'arrêt du traitement chez un jeune de 18 ans.

Une crème à base d'aminoside (aminosidine sulfate) a fait récemment la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance dans la LC à *L. major* au cours d'essais de qualité réalisés en Tunisie et en France [71]. Si ce produit s'avère efficace contre *L. tropica* et *L. infantum* cela aboutira à un algorithme thérapeutique simplifié. L'identification formelle ne sera plus nécessaire que dans une minorité des cas. Si à l'inverse la crème à base d'aminosidine est inefficace sur les espèces « non *major* », l'identification de l'espèce deviendra un nœud décisionnel très important dans l'algorithme.

Cette crème n'est pas à ce jour disponible au Maroc.

In fine, Le protocole que l'on puisse proposer c'est l'association cryothérapie superficielle avec Glucantime® intralésionnel qui semble très efficace dans notre contexte.

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.



Nodule érythémato-croûteux au niveau de la racine du nez et de la joue gauche.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Disparition totale des lésions huit mois après traitement.



Nodules érythémato-croûteux type sporotrichoïde au niveau des deux jambes.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Macules pigmentés cicatricielles 4 mois après traitement.

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 intradomiciliaire et des moustiquaires à mailles fines.

Au Maroc, il n'existe pas encore à l'heure actuelle de vaccin ni à usage canin, ni à usage humain, et pas d'espoir d'en disposer avant de nombreuses années.

Le contrôle des leishmanioses est entravé par la grande variabilité des foyers naturels d'infection et la diversité des espèces réservoirs et des phlébotomes vecteurs.

Les stratégies d'intervention collectives proposées par le programme de lutte contre les leishmanioses et qui consistent à lutter contre le parasite, le phlébotome vecteur et l'hôte réservoir, sont limitées.

Les seules mesures concrètes que l'on puisse proposer consistent à éviter la piqûre infectante du phlébotome par l'utilisation des insecticides à base de l'Alphacypermethrine en intradomiciliaire et des moustiquaires imprégnées à mailles fines, compte tenu de la petite taille des phlébotomes. L'emploi de répulsifs sur la peau et les vêtements constitue aussi une mesure efficace.

En cas d'apparition d'un nouveau foyer de la leishmaniose cutanée, les différentes structures sanitaires au niveau périphérique sont chargées d'appliquer et de suivre les conduites à tenir posées par le programme de lutte contre les leishmanioses.

La conduite à tenir devant un nouveau foyer de la LC consiste en [3] :

- L'identification du foyer par les investigations épidémiologiques, parasitologiques, entomologiques, mammatologiques et démographiques.

- L'information et la formation du personnel ;
- La mise en place des moyens de diagnostic (personnel et laboratoire) ;
- Le renforcement du dépistage ;
- La prise en charge des malades ;
- La mise en place d'un plan d'action de lutte contre le vecteur / rongeur ;
- La sensibilisation de la population
- L'implication des autres départements et associations ;
- Le suivi et l'évaluation des actions entreprises ;
- La mise en place d'un plan d'action de riposte pour l'avenir
- La déclaration des cas doit se faire à un rythme mensuel si la transmission est active.

LIMITES ET PERSPECTIVES

Au cours de notre étude rétrospective plusieurs difficultés ont entravé ce travail:

- Le recueil des données, du fait que les dossiers ne sont pas toujours complets d'ailleurs une analyse des facteurs de risques n'a pas pu être faite. Une telle analyse nécessite des études de terrain par les « organismes responsables » dans le cadre du programme national de lutte contre la leishmaniose, afin de bien mettre en évidence ces facteurs de risque et essayer par la suite d'en trouver dans la mesure du possible des solutions plus ou moins adéquates.
- La population d'étude n'englobe pas tous les cas surtout les patients civils, qui ne consultent pas assez à l'hôpital militaire Moulay Ismail.
- Notre étude ne constitue qu'un échantillonnage représentant une part des malades atteints qui arrivent à consulter à l'hôpital militaire. Rappelant encore une fois qu'un nombre non négligeable de patients sont pris en charge localement dans les dispensaires ou les centres de santé les plus proches.
- La non-disponibilité des moyens de diagnostic biologique surtout l'identification des souches.
- La non-disponibilité de Glucantime® pour éventuels essais thérapeutiques du couple cryothérapie + Glucantime® intra lésionnelle.

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.

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*.

Si la LC n'est pas une maladie mortelle. Elle n'en reste pas moins très gênante avec des séquelles inesthétiques.

Bien qu'elle soit une maladie ancienne, il n'existe pas de consensus concernant le traitement optimal de la LC, notamment au Maroc.

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

L'utilisation des insecticides à base de l'Alphacypermethrine en intradomiciliaire et de moustiquaires imprégnées ont prouvé leur efficacité dans la prévention contre les piqûres des phlébotomes.

Les divers programmes développés associent des mesures ciblées sur les réservoirs et les vecteurs, à des actions sur le milieu. Mais leur efficacité demeure dans la plupart des cas limitée.

Intérêt de mener des études pluricentriques 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.

RESUMES

RESUME

La leishmaniose cutanée ou classique Bouton d'orient est une maladie parasitaire provoquée par l'infestation des cellules de la peau par différentes espèces de protozoaires flagellés, du genre *Leishmania*, transmis par des diptères piqueurs, les phlébotomes.

Elle est endémique dans plus de 70 pays.

La leishmaniose cutanée est connue au Maroc depuis le XXème siècle, elle constitue un véritable problème de santé publique.

C'est une maladie à déclaration obligatoire.

Dans notre pays, elle se présente généralement sous trois formes cliniques : la leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ) dite aussi rurale ou humide causée par *L. major* occupe le Sud et le Sud-Est et la leishmaniose cutanée anthroponotique (LCA) dite aussi urbaine ou sèche due à *L. tropica* occupe le Nord-Ouest et le centre du pays. Une forme rare de la LC dite aussi sporadique due à *L. infantum* est surtout localisée à l'extrême Nord et au Rif.

Des poussées épidémiques de LC à *L. major* se sont déclarées dans les provinces du Sud et de l'Est entre 1989 et 1991 et à partir de 2003 il y a eu réactivation des foyers principalement au Sud et à l'Est. Tandis que pour la LC à *L. tropica*, il y a eu apparition de nouveaux foyers épidémiques à Taza en 1995, à Chichaoua en 2000, à Zougha Moulay yacoub en 2001 et à Elbrouj en 2007 témoignant d'une extension de l'aire de répartition de cette espèce.

Tous les cas de LC recrutés au Service de Dermatologie de l'hôpital militaire de Meknès entre Janvier 2005 et Décembre 2012 ont fait l'objet d'une analyse précisant l'âge, le sexe, l'origine de la maladie, l'aspect clinique des lésions, leur durée d'évolution, leur traitement et leur évolution. Durant cette période, 52 cas de leishmaniose cutanée ont été recrutés.

Une prédominance masculine a été notée (92%). La moyenne d'âge était de 33,5 ans. L'origine de nos malades était le Sud et le Sud-Est dans 84% des cas, le centre dans 6% des cas et le Nord dans 10%. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 4 mois.

Pour la plupart de nos patients, les lésions siégeaient au niveau des zones découvertes. Les cas avec lésions multiples sont prédominants avec rareté des cas avec lésions faciales.

L'aspect clinique des lésions était polymorphe, les formes cliniques prédominantes étaient les formes ulcéro-croûteuses chez 29 patients soit 56 % des cas, suivi par les formes érythémato-croûteuses chez 11 patients soit 21 % des cas, les formes nodulaires chez 6 patients soit 11 % des cas, et des formes atypiques chez 12% des cas, témoignant parfois de tableaux cliniques trompeurs.

Tous les patients avaient bénéficiés d'un frottis cutané pour un examen direct à la recherche des corps de leishmanies sur prélèvement de sérosités péri lésionnelles et qui était positif dans 65% des cas.

Le traitement physique par l'azote liquide était le traitement de choix avec une bonne évolution dans la majorité des cas.

En conclusion, le nombre des lésions, leurs localisations, leurs aspects morphologiques et l'origine géographique du malade semblent être des critères intéressants pour différencier cliniquement les formes de LC décrites au Maroc.

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

SUMMARY

Cutaneous leishmaniasis or classic Oriental Button is a parasitic disease caused by the infestation of the skin cells by different species of flagellate protozoa of the genus *Leishmania*, transmitted by biting flies, phlebotomine sandflies.

It is endemic in 70 countries.

Cutaneous leishmaniasis is known in Morocco since the XX century. It is a real public health problem.

It is a notifiable disease.

In our country, it is generally in three clinical forms: zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) also called rural or damp caused by *L. Staff* occupies the South and Southeast and anthroponorique cutaneous leishmaniasis (ACL) also known as urban or dry due to *L. Tropical* occupies the north-west and center of the country. Also a rare form of sporadic LC called due to *L. infantum* is mainly located in the far north and the Rif.

Epidemic Outbreaks of LC *L. major* expressed in the provinces of South and East between 1989 and 1991 and from 2003 there was reactivation of focus mainly in the South and East. As for LC *L. tropica* there was appearance of new epidemic focus in Taza in 1995 Chichaoua in 2000 to Zougha Moulay Yacoub in 2001 and in 2007 Elbrouj reflecting a diversity of geographic distribution.

All cases of CL recruited Department of Dermatology, Military Hospital Meknes between January 2005 and December 2012 were analyzed noting the age, sex, origin of the disease, the appearance clinical lesions, duration of evolution, processing and evolution. During this period, 52 cases of cutaneous leishmaniasis were recruited.

A male predominance was noted (92%). the average age was 33.5 years. The origin of our patients was the south and south-east in 84% of cases, the center in 6% of cases and 10% in the North. The mean duration of disease was 4 months.

For most of our patients, the lesions were located in open areas. Cases with multiple lesions are predominant with few cases with facial lesions.

The clinical appearance of the lesions was polymorphic, the predominant clinical forms were crusted ulcerative forms in 29 patients or 56% of cases, followed by erythematous crusted forms in 11 patients or 21% of cases, nodular in 6 patients 11% of cases and atypical in 12% of cases, sometimes reflecting misleading clinical presentations.

All patients had benefited from a skin smear for direct examination for the body of Leishmania sampling serosities perished lesion and was positive in 65% of cases.

The physical treatment by liquid nitrogen was the treatment of choice with a good evolution in the majority of cases.

In conclusion, the number of lesions, their locations, their morphological and geographical origin of the patient seem to be interesting criteria for clinically differentiating forms of LC described Morocco

Much work remains to be done in the search for new therapeutic targets and setting points of vaccines.

ملخص

داء اللشمانيات الجلدي او الندبة الشرقية الكلاسيكية هو مرض طفيلي ناجم عن اصابة الخلايا الجلدية بأنماط مختلفة من الأوالي السوطية، من نوع اللشمانية، منقولة عن طريق حشرات لادغة. تسمى ذبابة الرمل.

هذا الداء منتشر في أكثر من 70 بلدا بطريقة متوطنة.

داء اللشمانيات الجلدي اصبح معروفا في المغرب منذ أواخر القرن التاسع عشر، حيث انه يشكل مشكلة حقيقية للصحة العمومية.

اذ يعتبر الإبلاغ عن اي حالة لهذا الداء واجبا.

في بلادنا، يظهر هذا الداء عموما على ثلاث أشكال سريرية:

داء اللشمانيات الجلدي المعروف أيضا بالقروي او الرطب تسببه اللشمانية العظمى التي تحتل الجنوب و الجنوب الشرقي. وداء اللشمانيات الجلدي الحضري او الجاف تسببه اللشمانية المدارية التي تحتل الشمال الغربي و الوسط. شكل نادر لداء اللشمانية انفونطوم تتمركز اساسا في اقصى الشمال ومنطقة الريف.

بالنسبة لداء اللشمانيات الجلدي دي اللشمانية العظمى، فقد سجلت عدة حالات وبائية في المناطق الجنوبية والشرقية ما بين سنة 1989 و 1991. و منذ سنة 2003 نشطت عدة بظر وبائية خصوصا في الجنوب والشرق . اما بالنسبة لداء اللشمانيات الجلدي دي اللشمانية المدارية فقد ظهرت بؤر وبائية جديدة في كل من تازة سنة 1995، شيشاوة سنة 2000، زواغة مولاي يعقوب سنة 2001، كل هذا يعكس تنوع التوزيع الجغرافي.

جميع الحالات المسجلة بمصلحة الامراض الجلدية بالمستشفى العسكري بمكناس في الفترة ما بين يناير 2005 و دجنبر 2012، خضعت للتحليل مع تحديد السن، الجنس، مصدر

المرض، المظهر السريري للمرض، تاريخ الظهور، العلاج والتطور. في هاته الفترة تم تسجيل 52 حالة لداء اللشمانيات الجلدي.

معظم الحالات كانوا ذكور 92 في المئة من الحالات، متوسط العمر كان 33,5 سنة، مصدر المرض كان الجنوب والجنوب الشرقي في 84 في المئة من الحالات، الوسط في 6 في المئة من الحالات و الشمال في 10 في المئة من الحالات، فيما كان متوسط مدة تطور المرض 4 أشهر.

بالنسبة لمعظم مرضانا، تركزت الندوب في المناطق المكشوفة، و في اغلب الحالات كانت الندوب متعددة مقابل ندرة في الندوب المتمركزة في الوجه.

المظهر السريري للندوب كان متعدد الأشكال، الأشكال الحرقية القشرية كانت غالبية في 56 في المئة من الحالات تليها الأشكال الحميرية القشرية في 21 في المئة من الحالات ثم العقيدية في 11 في المئة من الحالات، ثم تليها أشكال غير معتادة في 12 في المئة من الحالات، مما يشير أحيانا الى وجود مظاهر سريرية مغلوطة.

استفاد جميع المرضى من تحليل الجلد عبر أخذ عينات من المسح الجلدي من اجل فحص مباشر لهاته العينات، هذا الفحص كان ايجابيا في 65 في المئة من الحالات.

العلاج الموضعي بالنتروجين السائل كان العلاج الأمثل، التطور كان جيدا في معظم الحالات.

وفي الختام، تعتبر معرفة عدد الندوب، مواقعها، أشكالها والمصدر الجغرافي للمريض أمرا مهما للتفريق بين مختلف الأشكال الموجودة بالمغرب.

لا يزال هناك الكثير من العمل الذي يتعين القيام به من أجل البحث عن علاجات جديدة وتطوير اللقاحات.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Desjeux P.

Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 2004; 27:305-18.

[2] M. Rhajaoui.

Les leishmanioses humaines au Maroc : une diversité nosogéographique Elsevier Masson 2009; 59: 226-229.

[3] Ministère de la santé :

Direction de l'Epidémiologie et la Lutte Contre les Maladies. Lutte contre les leishmanioses Guide des activités 2010

[4] Guessouss-Idrissi N, Berrag B, Riyad M, Sahibi H, Bichichi M, Rhalem A.

Leishmania tropica: etiologic agent of a case of visceralizing canine leishmaniasis in north Morocco. *Am J Trop Med & Hyg* 1997 ; 57:172-3.

[5] Foley H, Vialatte C.

Existence dans le Sud marocain du bouton d'orient à l'état endémique. *Bull Soc Path Exo* 191;7:114-5.

[6] WHO.

Rapport d'experts sur les leishmanioses. Suisse 1990 : 10-2.

[7] 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.

[8] 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.

[9] chiheb s, Guessouss-Idrissi N. et al.

Leishmaniose cutanée à LT dans un foyer émergent au nord du Maroc: nouvelles forms cliniques. *Ann dermatol venerol*, 1999 ; 126 ; 419-22.

- [10] Rioux JA, Mahjour J, Gallego M, Dereure J, Perieres J, Lahmrani A, et al.
Leishmaniose cutanée humaine à *Leishmania infantum* Mon 24 au Maroc. Bull Soc Fran Parasito 1996;14:2.
- [11] J.-P. Dedet.
Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. 2009 Elsevier Masson SAS, 8-506-A-10.
- [12] P. Buffet.
Leishmaniose cutanée. Elsevier Masson SAS, 2008 ; 98-395-A-15.
- [13] J. Euzéby.
Leishmanioses : histoire naturelle. Médecine et armées, 1994, 22, 1 :11-14.
- [14] Gardener PJ, Chance ML, Peters W.
Biochemical taxonomy of *Leishmania*. II—Electrophoretic variation of malate dehydrogenase. Ann TropMed Parasitol 1974;68:317-25.
- [15] J-P. Dedet.
Les leishmanioses. Edition Ellipses 1999.
- [16] S. BOUSSA.
Epidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, thèse soutenue le 05 avril 2008.
- [17] M. HIDE.
Variabilité pathogénique du complexe *Leishmania donovani*, thèse soutenue Le 4 Juin 2004
- [18] Schwenkenbecher JM, Wirth T, Schnur LF, Jaffe CL, Schallig H, Al-Jawabreh A, et al. Microsatellite analysis reveals genetic structure of *Leishmania tropica*. Int J Parasitol 2006;36:237-46.
- [19] Kamhawi S.
The biological and immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role in establishment of *Leishmania* infections. Microbes Infect 2000;2:1765-73.

[20] Antoine JC, Lang T, Prina E.

Biologie cellulaire de Leishmania. In: Les Leishmanioses. Dedet JP ed Ellipses ; Paris 1999 ; 41- 62.

[21] Titus RG, Ribeiro JMC.

Salivary gland lysates from the sand fly *Lutzomyia longipalpis* enhance *Leishmania* infectivity. *Science* 1988 ; 239: 130 6-8.

[22] Belkaid Y, Kamhawi S, Modi G et al.

Development of a natural model of cutaneous leishmaniasis: powerful effects of vector saliva and saliva preexposure on the long-term outcome of *Leishmania major* infection in the mouse ear dermis. *J Exp Med* 1998; 188: 1941-3.

[23] Desjeux P.

Global control and leishmania HIV co-infection. *Clin dermatol* 1999 ; 17 : 317-25.

[24] M. R. Yaghoobi-Ershadi and E. Javadian.

Leishmaniose cutanée zoonotique au nord d'ispahan le point sur l'infection humaine en 1991. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1995 ; 88 :42-45.

[25] Institut pasteur de paris. Les leishmanioses.

[26] M. Chaffai, M. S. Ben Rachid, R. Ben Ismail, A. Ben Osman, N. Makani.

Formes clinico-épidémiologiques des leishmanioses cutanées en Tunisie.

[27] J. P Dedet, F. Pratlong.

Taxonomie des leishmanias et distribution géographique des leishmanioses. *Ann Dermatol venereol.* 2000,127 : 421-4.

[28] Y. Oumeish, M. Oumeish, FRCP.

Cutaneous leishmaniasis : a historical perspective. *Clinics in dermatology.* 1999, 17, 3 : 249-254.

[29] Foley H, Vialatte C.

Existence dans le Sud marocain du bouton d'orient à l'état endémique. *Bull Soc Path Exo* 191;7:114-5.

- [30] Rioux JA, Lanotte G, Petter F, Derreure J, Akalay O, Pratlong F, et al.
Les leishmanioses cutanées du bassin méditerranéen occidental. In: Leishmania.
Taxonomie et phyllogénèse. Application éco-épidémiologiques. Coll. Int.
CNRS/Inserm 1986b:365–95.
- [31] Rioux JA, Petter F, Akalay O, Lanotte G, Ouazzani A, Seguignes M, et al.
Meriones shawi, réservoir de Leishmania major dans le Sud marocain. C R Acad Sci
1982;294:515–7.
- [32] Rhajaoui M, Abdelmajeed N, Fellah H, Azmi K, Amrir F, Al-jawabreh A, et al.
Molecular typing reveals emergence of a new clinic-epidemiologic profile of
cutaneous leishmaniasis in Morocco. Em Infec Dis 2007;3(9):1358–60.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Rhajaoui M.
Leishmaniasis in Morocco. Leish-Med meeting on Molecular epidemiology of
leishmaniasis, Irbid, Amman, September 2005.
- [36] Fellah H, Rhajaoui M, Ouahabi S, Belghiti D, Lyagoubi M.
Occurrence of human cutaneous leishmaniasis in Zougha My Yacoub province
(Morocco). Int J Agri & Biol 2007;1:197–8.
- [37] Rhajaoui M, Fellah H, Pratlong F, Dedet JP, Lyagoubi M.
Leishmaniasis due to Leishmania tropica MON-102 in a new Moroccan focus. Trans
Roy Soc Trop Med Hyg 2004;98:299–301.

[38] Rhajaoui M.

Les déterminants éco-épidémiologiques des foyers des leishmanioses cutanées au Maroc. Premières journées sur l'impact des changements climatiques sur l'écologie des espèces animales, la santé et la population maghrébine à Rabat, 2003.

[39] 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.

[40] Lemrani M, Nejjar M, Pratlong F.

A new *Leishmania tropica* zymodeme - causitive agent of canine visceral leishmaniasis in northern Morocco. *Ann Trop Med Parasito* 200;96(6):637-8.

[41] Rioux JA, Lanotte G, Maazoun R, Perello R, Pratlong F.

Leishmania infantum agent du bouton d'orient autochtone. *C R Acad Sc* 1980;291:701-3.

[42] Léger N, Depaquit J.

Les phlébotomes. In: Dedet JP, editor. *Les Leishmanioses*. Paris: Ellipses; 1999. p. 89-108.

[43] F. BOULKENAFET.

Contribution à l'étude de la biodiversité des Phlébotomes (Diptera : Psychodidae) et appréciation de la faune Culicidienne (Diptera : Culicidae) dans la région de Skikda. Mémoire Soutenue en 2006 à l'Université Mentouri Constantine Algérie.

[44] Dereure J.

Réservoirs de leishmanies. In: Dedet JP, editor. *Les Leishmanioses*. Paris: Ellipses; 1999. p. 109-30.

[45] salah M. Salman MD, Nelly G. Bubeiz MD and Abulghani Kibbi MD, FACP.

Cutaneous leishmaniasis : clinical features and diagnosis. *Clinics in dermatology*, 1999, 17, 3 : 291-296.

[46] Manuel Calvopina, Eduardo A. Gomez, Hiroshi Uezato, Hirtomo Kato, shigreo nonaka, and Yoshisa Hashigughi.

Atypical clinical variants in new world cutaneous leishmaniasis : disseminated, erysipeloid, and recidiva cutis due to *Leishmania panamensis*. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 2005, 73, 2 : 281-284.

[47] Zijlstra EE, MusaAM, Khalil EA, el-Hassan IM, el-Hassan AM.

Post kala- azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:87-98.

[48] Reithinger R, Dujardin JC.

Molecular diagnosis of leishmaniasis. Current status and future applications. *J Clin Microbiol* 2007;45:21-5.

[49] Montenegro J.

Acutis reação na leishmaniose. *Ann Fac Med Sao Paulo* 1926;1:323-30.

[50] Berman JD.

Chemiotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. *Rev Infect Dis* 1988; 10:560-86.

[51] F. Janvier, M. Morillon, P. Olliaro.

Med. Trop., 68 (2008) 89-101.

[52] Amato VS, Tuon FF, SiqueiraAM, NicodemoAC, NetoVA.

Treatment of mucosal leishmaniasis in LatinAmerica: systemic review. *AmJTrop Med Hyg* 2007;77:266-74.

[53] Olliaro PL, Guerin PJ, Gerst S, HaaskjoldAA, Rottingen JA, Sundar S.

Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis* 2005;5: 763-74.

[54] Thakur CP, Olliaro P, Gothoskar S, Bhowmick S, Choudhury BK, Prasad S, et al.

Treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar) with aminosidine (= paromomycin) - antimonial combinations, a pilot study in Bihar, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86:615-6.

- [55] Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon FJ.
Placebocontrolled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam®) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992;165:528-34.
- [56] 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.
- [57] R. Benmously Mlika, H. Hammami, A. Sioud, I. Mokhtar, S. Fenniche.
Dermatol. Ther., 24 (2011) 378-379.
- [58] Belazzoug S, Neal RA.
Failure of meglumine antimoniate to cure cutaneous lesions due to *Leishmania major* in Algeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80:670-1.
- [59] Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C.
Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother* 2000;53: 158-66.
- [60] Teklemariam S, Hiwot AG, Frommel D, Miko TL, Ganlov G, Bryceson A.
Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania aethiopia*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88: 334-9.
- [61] Amato VS, Tuon FF, SiqueiraAM, NicodemoAC, NetoVA.
Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:266-74.
- [62] Tayeh A, Jalouk L, Al Khiami AM. A cutaneous leishmaniasis control trial using pyrethroid impregnated bednets in villages near Aleppo, Syria. *WHO/LEIS H / 19 97/ 97 ; 41.*

- [63] Shuikina E.E., Sergiev V.P., Triers I.I., Shcherbakov V.A. & Diveev S.KH. (1968). Experience of antileishmaniasis vaccination with cultures of *Leishmania tropica major* grown in various types of media. *Med. Parazitol. (Mosk.)*, 37, 648–651 (in Russian).
- [64] Momeni A.Z., Jalayer T., Emamjomeh M., Khamesipour A., Zicker F., Ghassemi R.L., Dowlati Y., Sharifi I., Aminjavaheri M., Shafiei A., Alimohamadian M.H., Hashimi-Fesharki R., Nasser K., Godal T., Smith P.G. & Modabber F. (1999). A randomised, double-blind, controlled trial of a killed *L. major* vaccine plus BCG against zoonotic cutaneous leishmaniasis in Iran. *Vaccine*, 17, 466–472.
- [65] Sharifi I., Fekri A.R., Aflatonian M.R., Khamesipour A., Nadim A., Mousavi M.R., Momeni A.Z., Dowlati Y., Godal T., Zicker F., Smith P.G. & Modabber F. Randomised vaccine trial of single dose of killed *Leishmania major* plus BCG against anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Bam, Iran. *Lancet*. 1998, 351, 1540–1543.
- [66] GRADONI L. (2001). An update on antileishmanial vaccine candidates and prospects for a canine *Leishmania* vaccine. *Vet. Parasitol*, 100, 87–103.
- [67] DUBE A., SHARMA P., SRIVASTAVA J.K., MISRA A., NAIK S. & KATIYAR J.C. Vaccination of langur monkeys (*Presbytis entellus*) against *Leishmania donovani* with autoclaved *L. major* plus BCG. *Parasitology*, 1998 116, 21–221.
- [68] Mayrink W., Genaro O., Franca Silva J.C., DA Costa R.T., Tafuri W.L., Peixoto Toledo V.P.C., DA Silva A.R., Barbosa Ries A., Williams P. & DA Costa C.A. Phase I and II open clinical trials of a vaccine against *Leishmania chagasi* infections in dogs. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 199691, 695–697.
- [69] S. Boussa. Contribution à l'étude de la dynamique de vol de la faune phlébotomienne dans les zones aride et semi-aride: cas de Marrakech et ses marges. Mémoire de DESA, Université Cadi Ayyad, 2003, Marrakech, 45P.

[70] J. Belhouane, L. Boussofara, I. Bougmiza, A. Aounallah, M. Denguezi, C. belajouza, N. Ghariani, R. Nouria.

Service de dermato, Farhat Hached de Sousse, Sousse, Tunisie. Revue des annal 2013.01.398.

[71] Ben Salah A, Buffet PA, Morizot G, Ben Massoud N, Zaatour A, Ben Alaya N, et al. WR279, 396, a third generation aminoglycoside ointment for the treatment of leishmania major cutaneous leishmaniasis : a phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study. Plos Negl Trop Dis 2009 ; 3 :e432.

[72] Ministère de la santé site internet : www.sante.gov.ma

Santé en chiffres.

REFERENCES DES FIGURES

(Partie théorique)

Figure.1 : Extrait de <http://www.hhmi.ucla.edu/C168/Islecture1.html>

Figure.2 : M. HIDE. Variabilité pathogénique du complexe *Leishmania donovani*, thèse soutenue Le 4 Juin 2004.

Figure.3 : D'après T. Duriez.

[Hhttp://www.microbiology.wustl.edu/dept/fac/beverley.html](http://www.microbiology.wustl.edu/dept/fac/beverley.html)H.

Figure.4 : Photos du Laboratoire de Parasitologie, Strasbourg.

Figure.5 : Photos du Laboratoire de Parasitologie, Strasbourg.

Figure.6 : F. BOULKENAFET. Contribution à l'étude de la biodiversité des Phlébotomes. Mémoire Soutenu en 2006 à l'Université Mentouri Constantine Algérie.

Figure.7 ; 8: photos du SIAAP de Meknès.

Figure.9 : tiré de handman, 2001.

Figure.10 : Extrait de www.vet.uga.edu/vpp/NSEP/Brazil2002/leishmania/Port/Leish04.htm.

Figure.11: Les leishmanioses humaines au Maroc : une diversité nosogéographique Elsevier Masson 2009; 59: 226-229.

Figure.12 : P. Buffet. Leishmaniose cutanée. Elsevier Masson SAS, 2008 ; 98-395-A-15.

Figure.13 ; 14 : cours leishmaniose, Université Médicale Virtuelle Francophone. 2008 2009

Figure. 15 ; 16 ; 17 : Aspect épidémio-clinique comparatifs des LC à *L. major* et à *L. tropica* CHU Ibn Rochd Casablanca, thèse soutenue le 15/04/2011 à Fès.

Figure. 18 : J.-P. Dedet. Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. 2009 Elsevier Masson SAS, 8-506-A-10.

Figure.19 ; 20 : P. Buffet. Leishmaniose cutanée. Elsevier Masson SAS, 2008 ; 98-395-A-15.

Figure.21: photos du SIAAP de Meknès.