



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 148

La leishmaniose cutanée de l'enfant : intérêt de la clarithromycine

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 /06 /2016

PAR

M^{lle} Zineb BIH

Née le 09 Septembre 1990, à Beni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

La leishmaniose cutanée, Enfant, Clarithromycine.

JURY

M.	S. AMAL Professeur de Dermatologie Vénérologie	PRESIDENT
M ^{me} .	O. HOCAR Professeur agrégée de Dermatologie Vénérologie	RAPPORTEUR
M ^{me} .	N. TASSI Professeur agrégée des Maladies Infectieuses	} JUGES
M ^{me} .	A. BOURRAHOuat Professeur agrégée de pédiatrie	
M ^{me} .	G. DRAISS Professeur agrégée de Pédiatrie	

رَبِّهِ الْحَمْدُ وَالْحَمْدُ لِلَّهِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ
 ۞ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
 وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ ۝

﴿ صدق الله العظيم ﴾



Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr BadieAzzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr.EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: MrAzzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

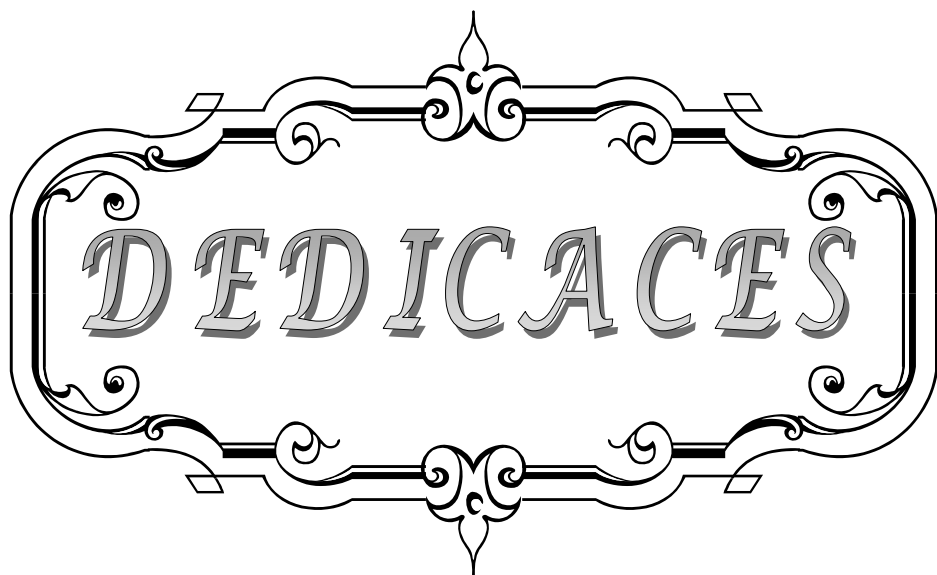
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-physiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologiecytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie

EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes, containing the word "DEDICACES" in a stylized, serif font. The frame is centered on the page and has a symmetrical, elongated shape with rounded corners and intricate details.

DEDICACES

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*

Je dédie cette thèse... ✍

A ma très chère mère :

ATTOU Rabha

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé de tendresse et d'affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, je te dédie ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher père :

BIH Addi

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mes très chères sœurs Meriem et Nouâma

En souvenir des meilleurs et agréables moments que nous avons vécus ensemble durant notre enfance. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, pour votre soutien moral et vos encouragements, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.

A mes chers frères Youssef et Badr

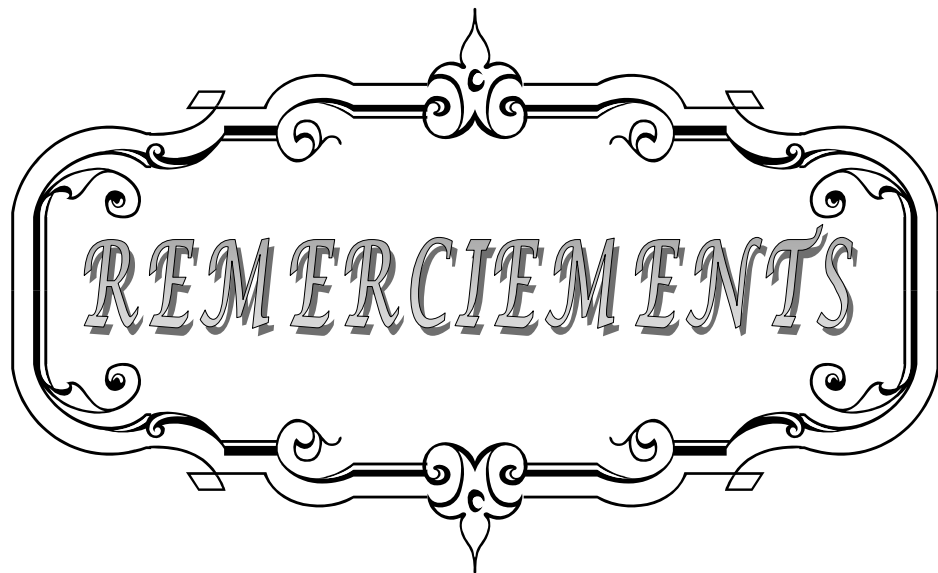
Pour toute l'ambiance dont vous m'avez entourée, pour toute la spontanéité et l'élan chaleureux, Je vous dédie ce travail. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes très chères amies Wafa, Rim et Fatima

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

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. The frame is composed of elegant, symmetrical scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "REMERCIEMENTS" is written in a classic, serif, all-caps font with a slight shadow effect.

REMERCIEMENTS

الله

A Allah

Tout puissant

Zui m'a inspiré

Zui m'a guidé sur le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue aujourd'hui

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*A Notre Maître et Président du Jury Monsieur le Professeur AMAL Saïd
chef de service de Dermatologie Vénérologie à l'hôpital Arrazi*

Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre thèse. Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites, sont pour nous un objet d'admiration et un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde estime.

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse : Pr HOCAR Ouafa professeur
agrégée en Dermatologie Vénérologie à l'hôpital Arrazi*

Merci de nous avoir proposé le sujet de cette thèse et de nous avoir aidés dans sa réalisation. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie. Votre sérieux et votre rigueur de travail, vos qualités humaines et professionnelles nous servent d'exemple. Veuillez accepter, cher Maître, nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

*A Notre Maître et Juge de thèse : Pr TASSI Noura Professeur des
Maladies Infectieuses à l'hôpital Arrazi*

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.

*A Notre Maître et Juge de thèse : Pr BOURRAHOUIAT Aïcha Professeur
agrégée en Pédiatrie à l'hôpital mère et enfant CHU MED VI*

Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre thèse. Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites, sont pour nous un objet d'admiration et un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde estime.

*A Notre Maître et Juge de thèse : Pr DRAISS Ghizlane Professeur
agrégée en Pédiatrie à l'hôpital mère et enfant CHU MED VI*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter aimablement de siéger dans notre jury. Vos compétences professionnelles, votre disponibilité et votre gentillesse suscitent respect et admiration. Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer notre reconnaissance et notre respect à travers ce modeste travail.

*A Docteur LMARIOUH Lhoussain Chef de Service de Santé Publique et
Surveillance Epidémiologique de la Région de Marrakech-Tensift-
Alhaouz*

Merci pour votre gentillesse avec laquelle vous nous avez reçus, votre disponibilité et votre aide précieuse dans la collecte des données. Nous sommes très reconnaissants de l'aide apporté lors de l'élaboration de ce travail.

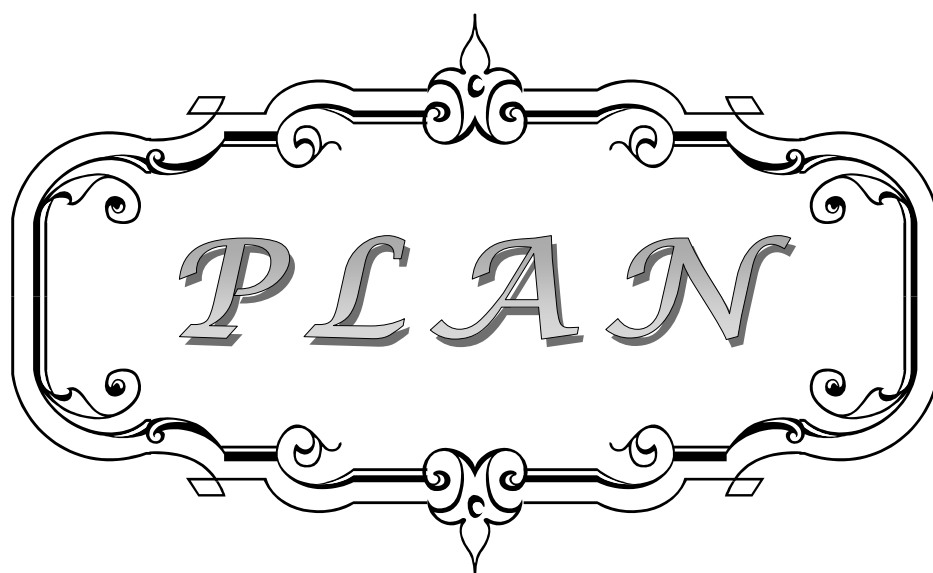


ABBREVIATIONS

A decorative, ornate frame with a central focus on the word "ABBREVIATIONS". The frame is composed of elegant, symmetrical scrollwork and flourishes, with a pointed top and bottom. The word "ABBREVIATIONS" is written in a classic, serif, all-caps font with a slight shadow effect, centered within the frame.

Liste des abréviations

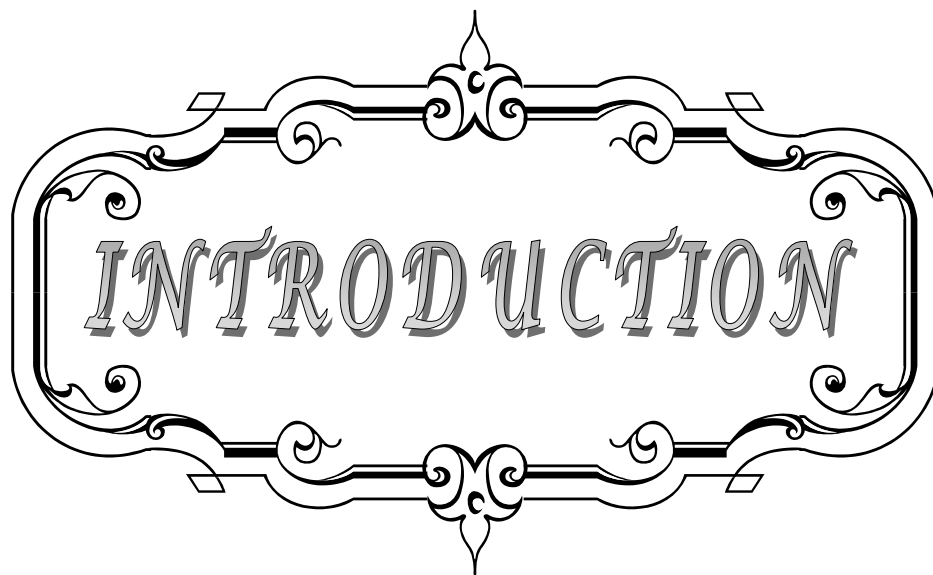
%	: Pourcent
AB	: Amphotéricine B
ABL	: Amphotéricine B liposomale
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
ECG	: Electrocardiogramme
L	: Leishmanie
LC	: Leishmaniose cutanée
LCL	: Leishmaniose cutanée localisée
LCD	: Leishmaniose cutanée diffuse
LCM	: Leishmaniose cutanéomuqueuse
LV	: Leishmaniose viscérale
LCZ	: Leishmaniose cutanée zoonotique
LCA	: Leishmaniose cutanée antroponotique
MA	: Méglumine de l'antimoine
NFS	: Numération Formule Sanguine
NNN	: Novy–Nicolle–McNeal
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction



ПЛАН

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
RESULTATS	6
I. Epidémiologie:	7
1. Lieu de l'étude:	7
2. Données épidémiologiques sur la région :	8
3. Résultats de notre série :	9
II. La Clinique:	11
1. Répartition selon le nombre des lésions:	11
2. Répartition selon la localisation des lésions :	11
3. Répartition selon la durée d'évolution des lésions :	13
4. Répartition selon le type des lésions :	14
5. Répartition selon la taille des lésions :	15
III. Le diagnostic paraclinique:	15
IV. Traitement:	16
V. Evolution:	16
DISCUSSION	24
I. Définition:	25
II. Historique:	25
III. Rappel parasitologique:	26
1. Le parasite :	26
2. Le vecteur :	30
3. Le réservoir:	33
4. Le cycle et transmission :	35
IV. Épidémiologie:	37
1. La répartition géographique dans le monde :	37
2. La répartition géographique dans le Maroc :	39
3. Les facteurs influençant la répartition géographique de la LC:	40
4. Age :	41
5. Sexe:	41
6. Origine géographique :	42
V. Clinique:	42
1. Rappel:	42
2. Le nombre des lésions:	44
3. La localisation des lésions :	44
4. La durée d'évolution des lésions :	45
5. Le type des lésions :	45
6. La taille des lésions :	46
VI. Le diagnostic positif:	46
1. Le frottis cutané :	46
2. La culture :	47

3. La biopsie :	48
4. La PCR:.....	48
5. Le test d'hypersensibilisation retardée :.....	49
VII. Traitement:.....	49
1. Le méglumine d'antimoine :	50
2. Amphotéricine B :	53
3. Pentamidine :	54
4. Métronidazole :	55
5. Miltéfosine :	56
6. Doxycycline :	57
7. Azithromycine :	58
8. Clarithromycine :	60
VIII. La prevention:.....	62
CONCLUSION	64
ANNEXES	66
RÉSUMÉ	70
BIBLIOGRAPHIE	77



INTRODUCTION

La leishmaniose cutanée (LC) appelée aussi bouton d'orient, est une maladie parasitaire due à l'infestation du phagocyte par un protozoaire flagellé du genre leishmania, transmise suite à la piqûre d'un petit moucheron hématophage appelé phlébotome.

L'incidence mondiale de la LC est estimée à 2 millions de cas, dont une forte proportion d'enfants (1,2). Bien que ces chiffres peuvent être beaucoup plus élevés en raison de l'absence de déclaration.

Elle constitue un vrai problème de santé publique tant à l'échelle mondiale qu'au niveau du Maroc, où elle a été décrite pour la première fois en 1914 par Foley et Vialate (3).

En raison du nombre croissant des cas dépistés chaque année et l'extension à d'autres zones auparavant indemnes, les leishmanioses sont devenues des maladies à déclaration obligatoire dans notre pays (Arrêté ministériel n° 683-95 du 31 mars 1995) (4).

Au Maroc, elles sont provoquées par 3 espèces de leishmanies:

La LC zoonotique (LCZ) dite aussi rurale ou humide causée par *L. major*, qui occupe le Sud et le Sud-Est du royaume (5).

La LC anthroponotique (LCA) dite aussi urbaine ou sèche due à *L. tropica*, occupant le Nord-Ouest et le centre du royaume (5).

Une forme rare de la LC dite aussi sporadique due à *L. infantum* qui est surtout localisée au Nord du royaume (Sidi kacem) dont le premier cas a été révélé en 1996 (3).

A l'échelle mondiale la variété tégumentaire de la maladie se présente sous 3 formes cliniques : la leishmaniose cutanée localisée (LCL), la leishmaniose cutanée diffuse (LCD) et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) qui est la forme la plus grave pouvant être à l'origine de mutilations.

Au niveau du Maroc, la LC ne se présente que sous la forme localisée et diffuse.

Les caractéristiques cliniques de la LC varient selon l'espèce de leishmanie responsable de l'infection, mais une seule espèce peut induire des lésions différentes chez la même personne (6). Initialement la lésion se présente sous forme d'une papule érythémateuse, généralement au niveau des zones découvertes du corps, puis augmente progressivement de taille pour donner un nodule indolore qui s'ulcère ultérieurement. D'autres formes cliniques peuvent être

rencontrées. Les lésions peuvent persister plusieurs mois voire des années, avant qu'elles guérissent spontanément et laissent une cicatrice plate, hypopigmentée et atrophique.

Le diagnostic positif de la LC repose essentiellement sur :

- Le frottis cutané.
- La culture sur fragment tissulaire du pourtour d'une lésion active.
- L'histologie par biopsie au niveau de la bordure de la lésion.
- La Polymerase Chain Reaction (PCR).

Les dérivés pentavalents de l'antimoine représentent le traitement de référence de la LC, et induisent beaucoup d'effets secondaires nécessitant une surveillance et prise en charge spécialisée (7). En outre, ces dérivés ont une efficacité moindre chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose thérapeutique (8), et par conséquent une éventuelle amplification des effets indésirables. Ainsi, son coût élevé, son administration soit elle intra-lésionnelle ou intramusculaire désagréable ont fait pousser plusieurs recherches afin de trouver des alternatives thérapeutiques avec moins d'effets nocifs (8,9). L'amphotéricine B avec ses deux formes liposomale et non liposomale et la pentamidine sont également employés dans le traitement de la LC, avec une efficacité variable et des effets secondaires non négligeables.

D'autres antibiotiques accessibles par voie orale, ont prouvé leur efficacité contre la LC, avec une excellente tolérance, comme la doxycycline et l'azithromycine (10,11).

La clarithromycine, un antibiotique appartenant à la famille des macrolides, a une très bonne diffusion tissulaire et connu pour son efficacité élevée contre plusieurs pathogènes intracellulaires, il a aussi montré une activité anti-leishmanienne in vitro positive (12).

L'administration orale simple, le coût, l'inutilité d'un bilan pré thérapeutique ou d'une surveillance rigoureuse et l'absence d'effets indésirables majeurs font de cet antibiotique une option thérapeutique intéressante contre les microorganismes intracellulaires comme les leishmanies.

Le but de ce travail est d'évaluer l'efficacité de la Clarithromycine dans le traitement de la LC chez l'enfant âgé de moins de 15 ans.



PATIENTS
&
METHODES

Il s'agit d'une étude évaluative prospective réalisée au service de dermatologie du CHU Med VI, à propos de 29 cas colligés entre décembre 2013 et décembre 2015, soit une durée de deux ans.

Les critères d'inclusion sont :

- L'âge moins de 15 ans.
- Patients présentant une LC suspectée devant des arguments épidémio-cliniques et géographiques et confirmée parasitologiquement ou histologiquement.
- Patients ayant pris le méglumine de l'antimoine (MA) (Glucantime®) sans amélioration clinique et parasitologique.
- Ou patients refusant le traitement systémique par le MA à cause de l'hospitalisation.
- Ou patients refusant les injections intra-lésionnelles du MA à cause de la douleur engendrée.
- Et patients ne présentant aucune contre-indication (insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale, troubles du rythme cardiaques) ni intolérance aux macrolides.

Les variables étudiées ont été : l'âge, le sexe, l'origine géographique, la durée d'évolution, la localisation, le nombre, le type et la taille des lésions et le traitement utilisé préalablement.

La confirmation du diagnostic a été obtenue par prélèvement des sérosités péri-lésionnelles et la mise en évidence des corps de leishmanies par coloration Giemsa, ou par biopsie sur la bordure de la lésion.

Chaque patient a reçu comme traitement en première intention, en cas de refus des injections du MA, trois cures de clarithromycine à une dose 15mg/kg par jour per os, pendant dix jours par mois, pendant trois mois. Ou bien en deuxième intention si absence d'amélioration clinique et parasitologique sous MA intra-lésionnel pour la LCL ou intramusculaire pour la LCD.



RESULTATS

2. Données épidémiologiques sur la région :

La LC tend à être de plus en plus endémique dans la région de Marrakech-Safi, notamment dans les provinces de Chichaoua, d'Al Haouz et d'Essaouira. Les enfants âgés de moins de 15 ans sont plus touchés que les adultes.

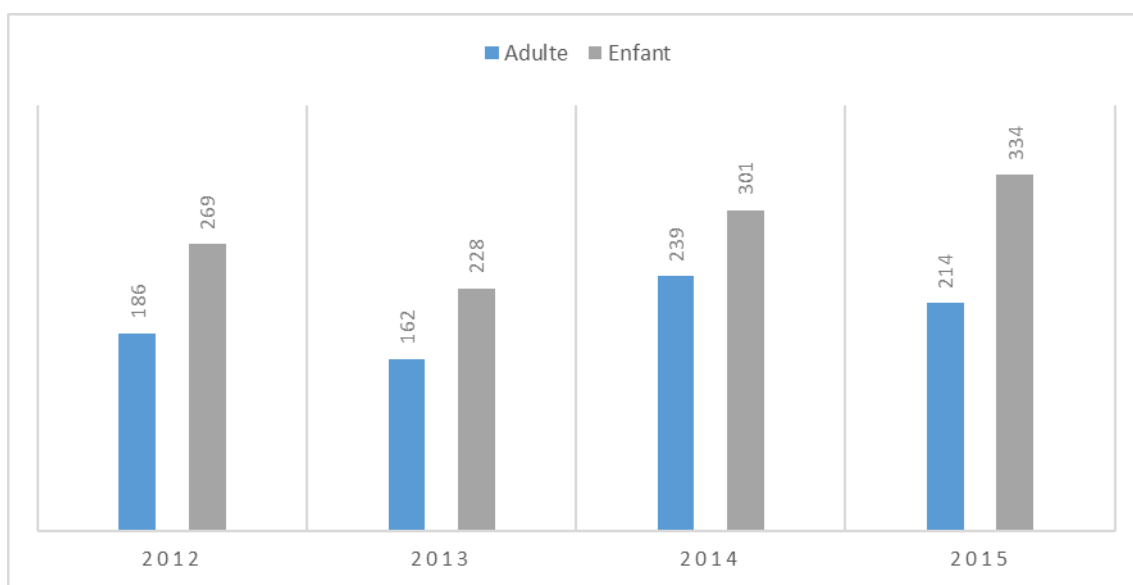


Figure 2 : Nombre de cas de LC enregistrés entre 2012 et 2015

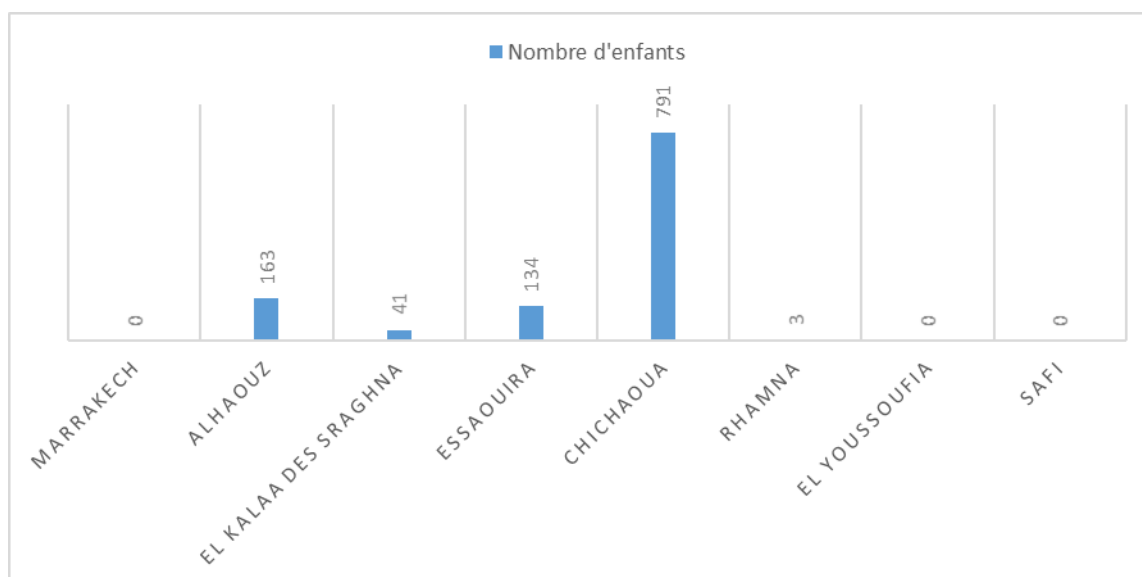


Figure 3: Nombre d'enfants atteints de LC par province (2012-2015)

3. Résultats de notre série :

3.1. Répartition selon l'âge :

L'âge des patients variait entre 7 mois et 14 ans avec une moyenne de 5,8 ans.

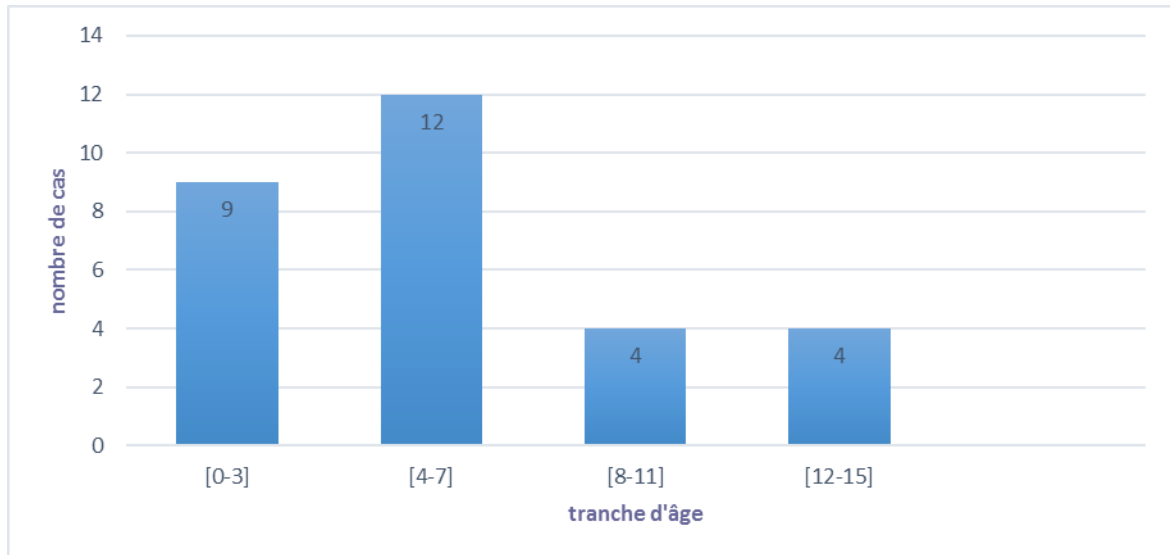


Figure 4: Nombre de cas selon la tranche d'âge

3.2. Répartition selon le sexe :

29 cas ont été colligés dont 14 filles et 15 garçons, le sexe ratio étant de 1,07.

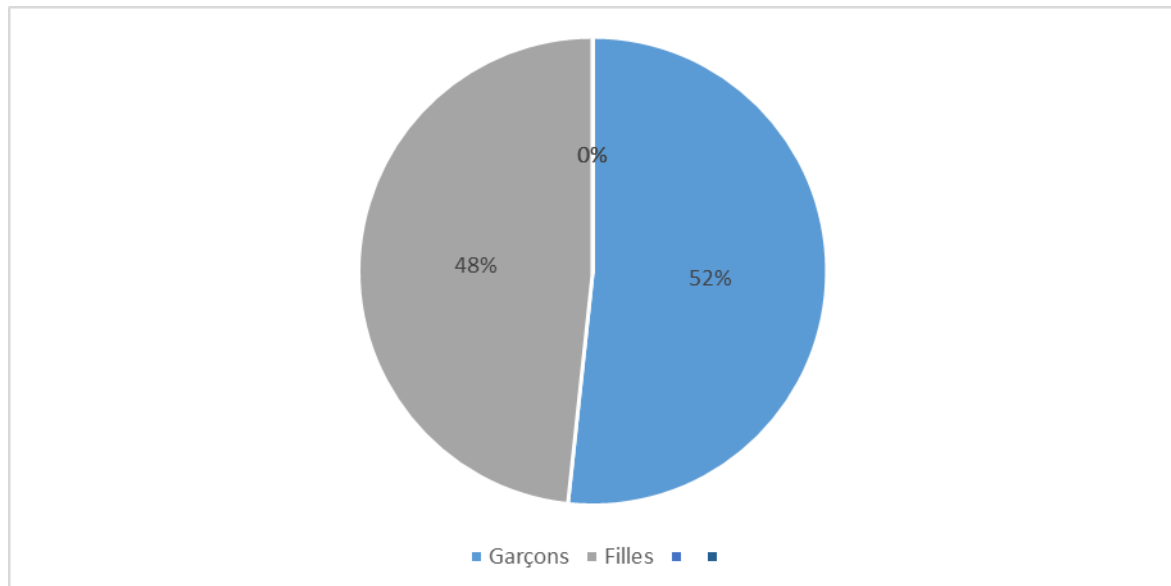


Figure 5: Répartition des cas selon le sexe

3.3. Répartition géographique :

La majorité de nos patients sont originaires de Marrakech-Safi (83%).

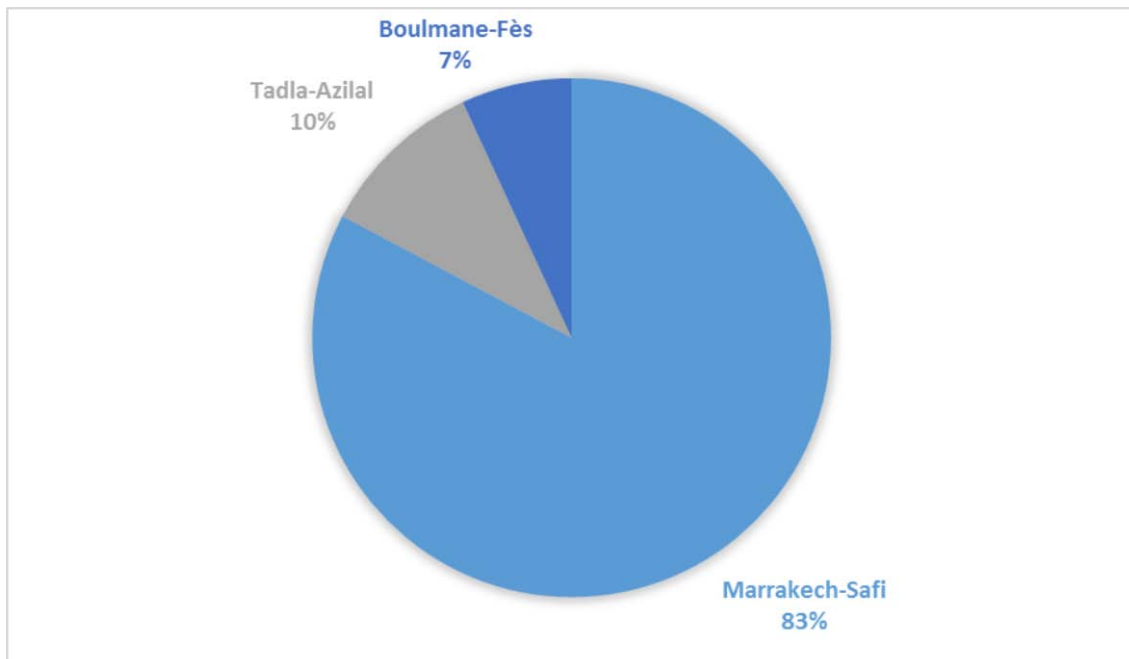


Figure 6: Origine géographique des patients

La plupart de nos patients, soit 69 %, résident dans le milieu urbain.

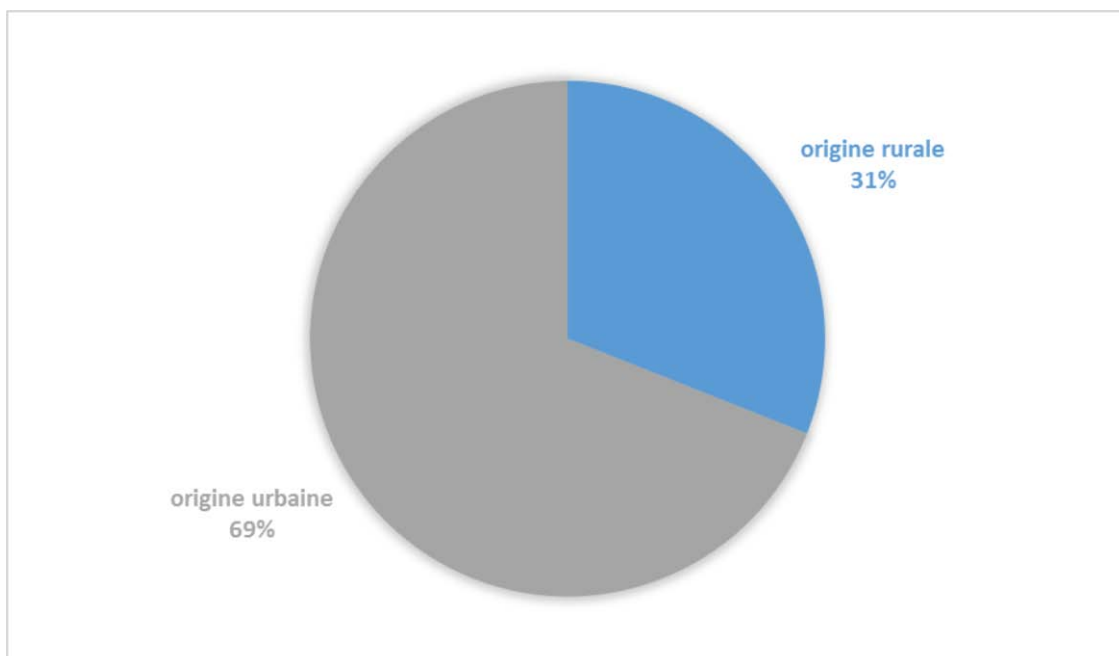


Figure 7: Répartition géographique

II. La Clinique:

1. Répartition selon le nombre des lésions:

La majorité des patients (79,3%) ont présenté une seule lésion, les autres avaient des lésions multiples (20,7%).

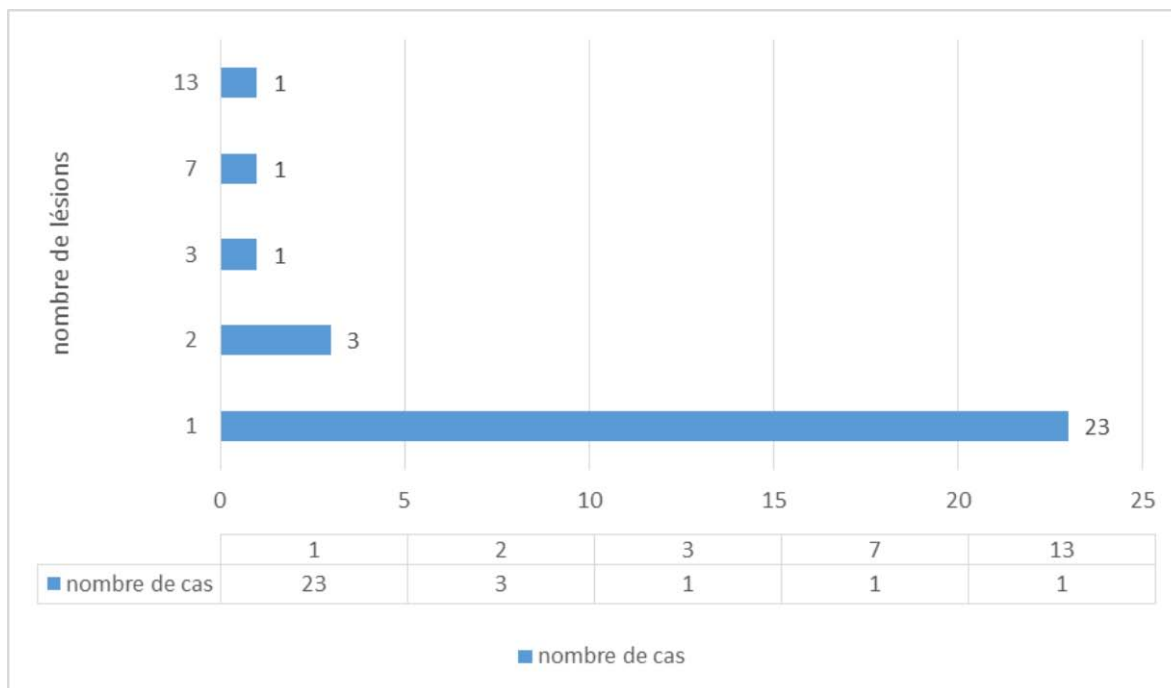


Figure 8: Répartition selon le nombre des lésions

2. Répartition selon la localisation des lésions :

Les lésions siégeaient pour la plupart des patients au niveau du visage (67,3%), et des membres supérieures (28,8%)

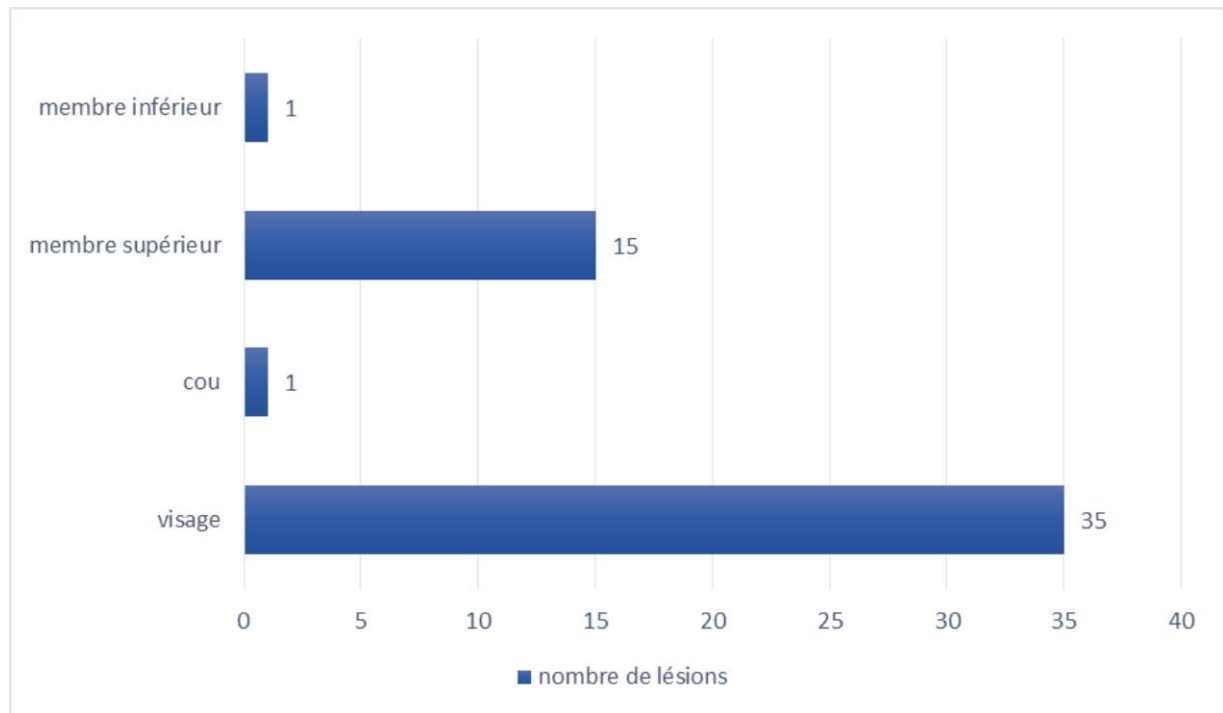


Figure 9: Répartition selon la localisation des lésions

3. Répartition selon la durée d'évolution des lésions :

La durée moyenne d'évolution des lésions était de 7 mois, avec des extrêmes de 2 mois et 3 ans.

Tableau I : La durée d'évolution des lésions

Durée d'évolution des lésions	fréquence	Pourcentage (%)
2 mois	8	27,6
3 mois	11	38
6 mois	2	6,8
7 mois	1	3,4
12 mois	3	10,4
15 mois	1	3,4
24 mois	2	6,8
36 mois	1	3,4
Total	29	100

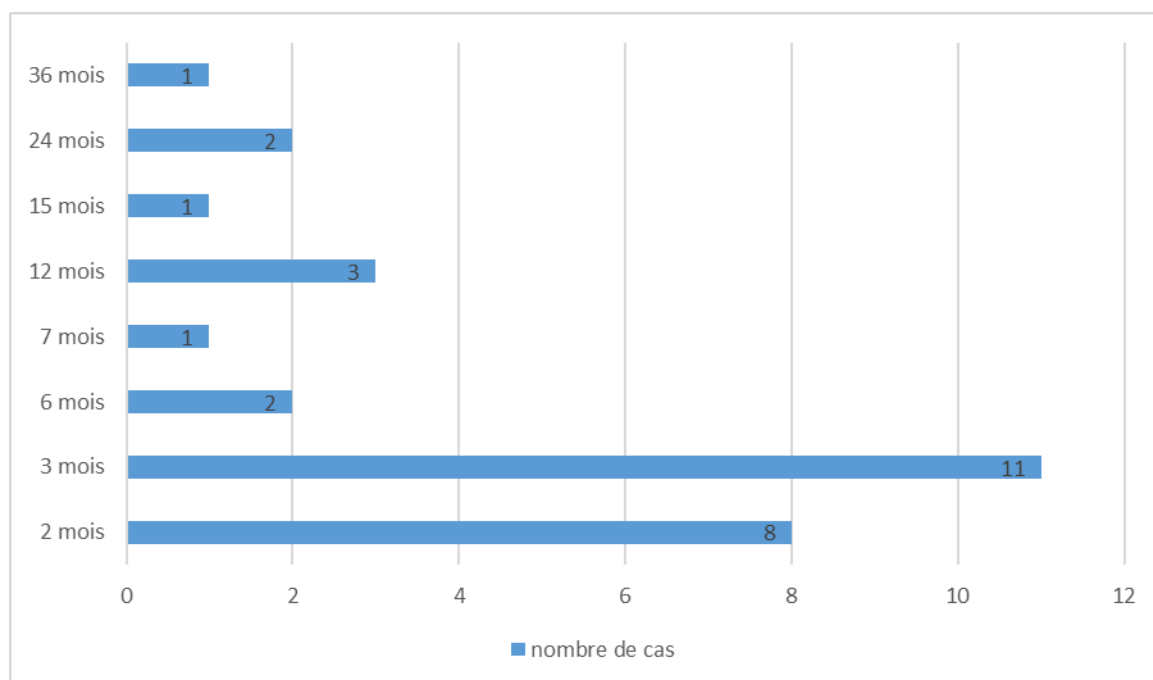


Figure 10: Répartition selon la durée d'évolution des lésions

4. Répartition selon le type des lésions :

L'aspect clinique des lésions était polymorphe avec une prédominance de la forme nodulaire ulcéro-croûteuse (48,3 %).

Tableau II : les types des lésions

Type de lésion	Fréquence	Pourcentage (%)
Nodule ulcéro-croûteux	14	48,3
Nodulaire	6	20,7
Erythémato-croûteuse	2	6,9
Papuleuse	6	20,7
Lupoïde	1	3,4
Total	29	100

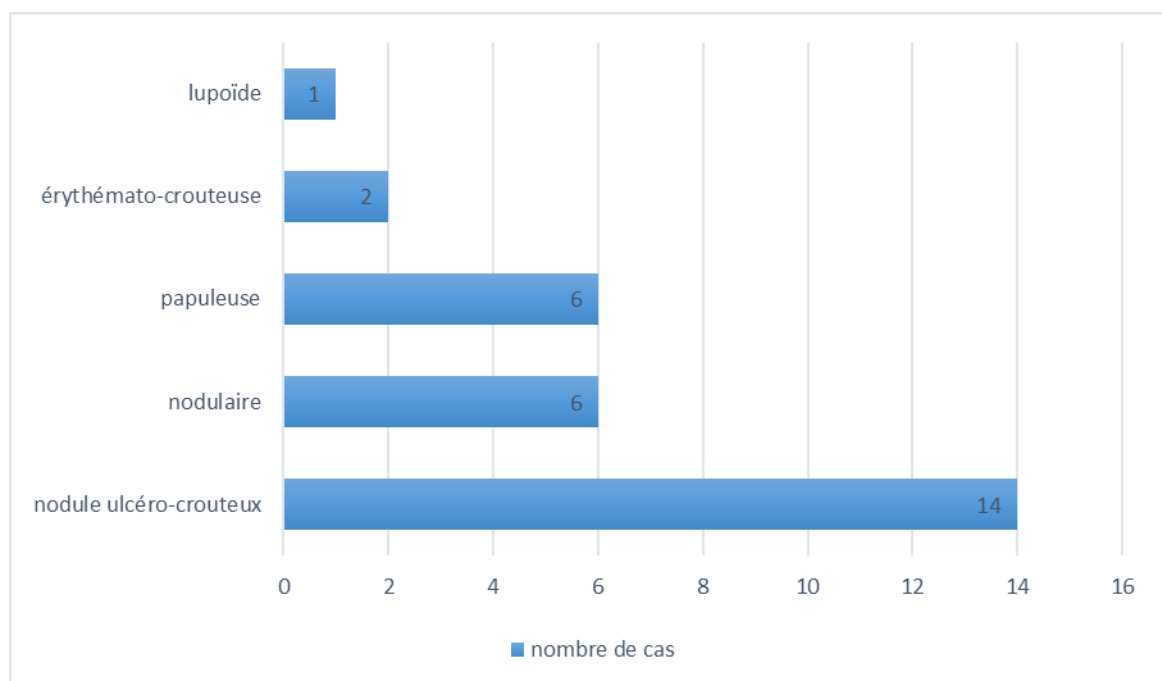


Figure 11: Répartition selon le type de la lésion

5. Répartition selon la taille des lésions :

La taille des lésions variait entre 10 et 15 mm, avec une moyenne de 11,3 mm.

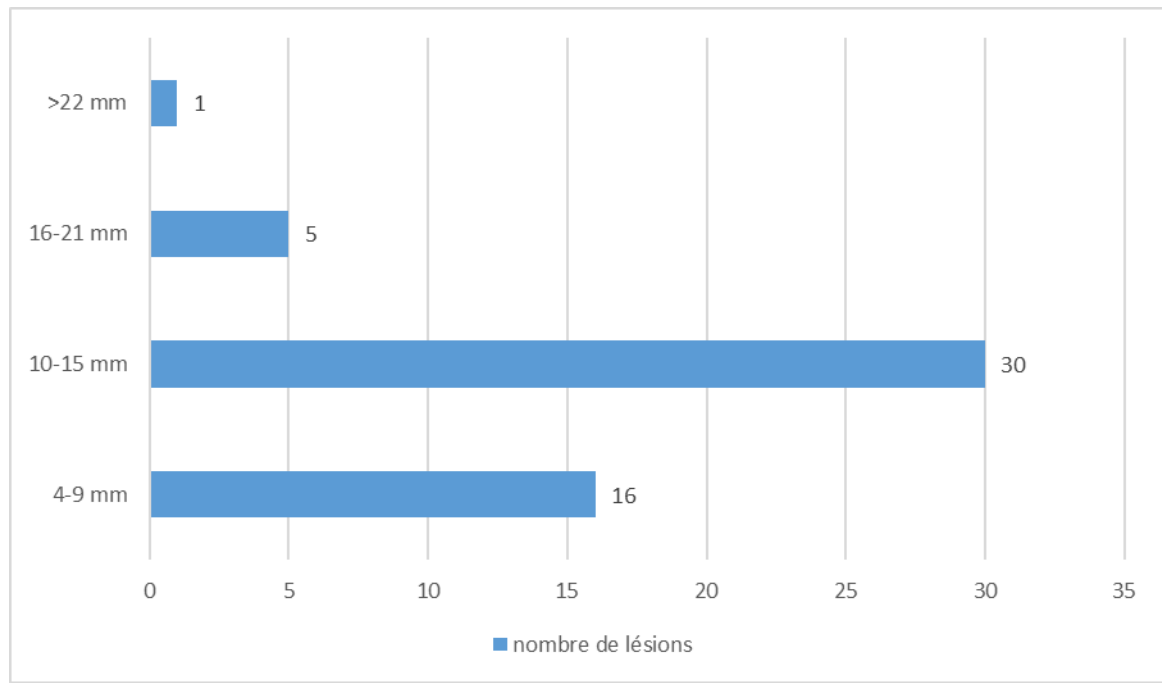


Figure 12: Répartition selon la taille des lésions

III. Le diagnostic paraclinique:

Tous nos patients ont eu un frottis cutané avec un examen direct à la recherche des corps de leishmanies sur prélèvement de sérosités péri-lésionnelles. L'examen était positif chez 23 patients soit 79,3%.

La biopsie cutanée a été réalisée chez 6 patients devant un aspect clinique trompeur et un examen direct négatif. Elle a objectivé chez 5 patients un granulome épithélio-gigantocellulaire sans nécrose caséuse avec présence de corps de leishmanies en intra-macrophagique, et un infiltrat dermique épithélio-gigantocellulaire sans agent pathogène chez un seul patient.

Par ailleurs aucun de nos patients n'avait eu de typage iso-enzymatique ou de PCR pour l'identification de l'espèce de leishmanie.

IV. Traitement:

16 patients, soit 55.2%, ont été mis sous clarithromycine en première intention devant le refus des injections intramusculaires ou intra-lésionnelles du MA par leurs parents. Tandis que 13 autres, soit 44.8%, l'ont reçu en deuxième intention après l'utilisation du MA en intra-lésionnel pour les lésions localisées ou intramusculaire pour celles diffuses. 11 d'entre eux n'ont présenté aucune amélioration clinique ni parasitologique, un a refusé de continuer le traitement à cause des injections douloureuses, et un autre patient, chez qui le MA a été arrêté à cause d'une toxicité médicamenteuse à type d'œdème jugal important.

La dose de la clarithromycine était de 15mg/kg/j pendant 10 jours par mois, pendant 3 mois.

V. Evolution:

Après les trois mois du traitement, 28 patients, soit 96.5% ont eu une évolution cliniquement et parasitologiquement favorable. Un seul patient chez qui l'évolution était défavorable, a été mis sous MA en intra lésionnel.

Tous les patients ont bien tolérés la clarithromycine et n'ont présenté aucun effet indésirable sauf un qui a rapporté des douleurs abdominales modérées, mais qui n'a pas nécessité l'arrêt du traitement.



Figure 13: bonne évolution d'une LC chez une fille de deux ans sous clarithromycine après refus du MA intralésionel



Figure 14: guérison d'une LC sous clarithromycine après échec du MA intra-lésionnel



Figure 15: bonne évolution sous clarithromycine
chez une fille de 5 ans après échec du MA intra-lésionnel



Figure 16: amélioration remarquable de la LC sous clarithromycine chez deux enfants



Figure 17: bonne évolution d'une LC chez un enfant mis sous clarithromycine



Figure 18: LC diffuse chez un garçon et sa soeur



Figure 19: absence d'amélioration clinique et parasitologique de la LCD chez les deux enfants après 15 jours sous MA intramusculaire



Figure 20: guérison clinique et parasitologique des lésions
chez les deux enfants après 3 cycles de clarithromycine



DISCUSSION

I. Définition:

Les leishmanioses sont un ensemble d'affection commune à l'homme et aux animaux (zoonoses et anthroponoses), dues à des protozoaires flagellés du genre leishmania.

C'est un parasite intracellulaire du système macrophage-monocyte, transmis par un moucheron hématophage appelé phlébotome.

Les leishmanies ont acquis au cours de la dernière décennie une notoriété augmentée, en tant que cause de morbidité et mortalité que ce soit chez les militaires, les réfugiés ou les touristes, ainsi que chez les gens résidents dans les zones endémiques.

Les leishmanioses incluent la forme viscérale (LV), la forme cutanéomuqueuse (LCM) qui est très grave et peut être à l'origine de mutilations, la forme cutanée diffuse (LCD) rebelle au traitement et la forme cutanée localisée (LCL) quant à elle, curable spontanément.

Cette multiplicité des tableaux cliniques dépend des interactions entre la virulence de l'agent causal et la réponse immunitaire de l'hôte infecté.

II. Historique: (14)

Parmi les historiques de toutes les parasitoses, celui des leishmanioses est un de ceux qui remontent au plus loin et se trouvent des fertiles en événements.

Les leishmanioses tégumentaires constituent des parasitoses connues depuis bien longtemps.

Une tablette remontant au second ou troisième millénaire avant notre ère, et faisant évoquer une ulcération de la face, fut découverte et étudiée par Boissier en 1894.

Au Xème siècle, le médecin arabe Alboukhari, décrit cette affection cutanée, puis c'est Avicenne qui l'attribuait à une piqûre de moustique.

La première description clinique fut par McNaught en 1883, puis en 1885 Cunningham découvrit le parasite sur un bouton d'orient, mais n'apporta aucune précision sur sa position taxonomique.

Firth et Borosowsky découvrirent en 1891 et 1898 respectivement un protozoaire (Sporozoa Furunculosa) dans les prélèvements d'ulcères sans pouvoir déterminer son statut taxonomique.

En 1903, ce même protozoaire fut étudié par Wright chez un enfant arménien vivant à Boston.

La première culture fut obtenue par Nicolle et Sicre en 1908, en comparant les organismes de la peau avec ceux de la rate découverts en 1903 par Sir William Leishman et Charles Donovan.

En 1980, Rioux identifia le parasite grâce à l'analyse isoenzymatique en reprenant les techniques biochimiques mises au point par Chance en 1970.

III. Rappel parasitologique:

1. Le parasite :

1.1. Classification :

Depuis la première description du genre leishmania en 1903 par Ross (15), le nombre d'entités taxonomiques décrites n'a cessé d'augmenter pour atteindre une trentaine d'espèces distinctes (16). Les leishmanies appartiennent au règne des protozoaires, embranchement des sarcomastigophora, classe des zoomastigophora, ordre des kinetoplastidae, famille des trypanosomatidae.

Le genre de leishmanie se divise en deux sous-genres selon le site du développement du promastigote dans l'intestin du phlébotome:

- *Leishmania stricto*, à développement supra-pylorique, occupe le nouveau et ancien monde (16,17).
- *Viannia* qui se localise au niveau péri-pylorique, occupe uniquement le nouveau monde (16,17).

Cette classification se basait en premier lieu sur des caractères extrinsèques tels les manifestations cliniques, la distribution géographique, le cycle épidémiologique ainsi que le comportement du moucheron vecteur. Actuellement, l'approche taxonomique numérique, basée sur l'électrophorèse isoezymatique des parasites, constitue la méthode de référence la plus utilisée dans la mise à jour de la classification du genre *leishmania* (15).

Plusieurs classifications ont été établies, mais celle retenue est la classification donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (figure 21).

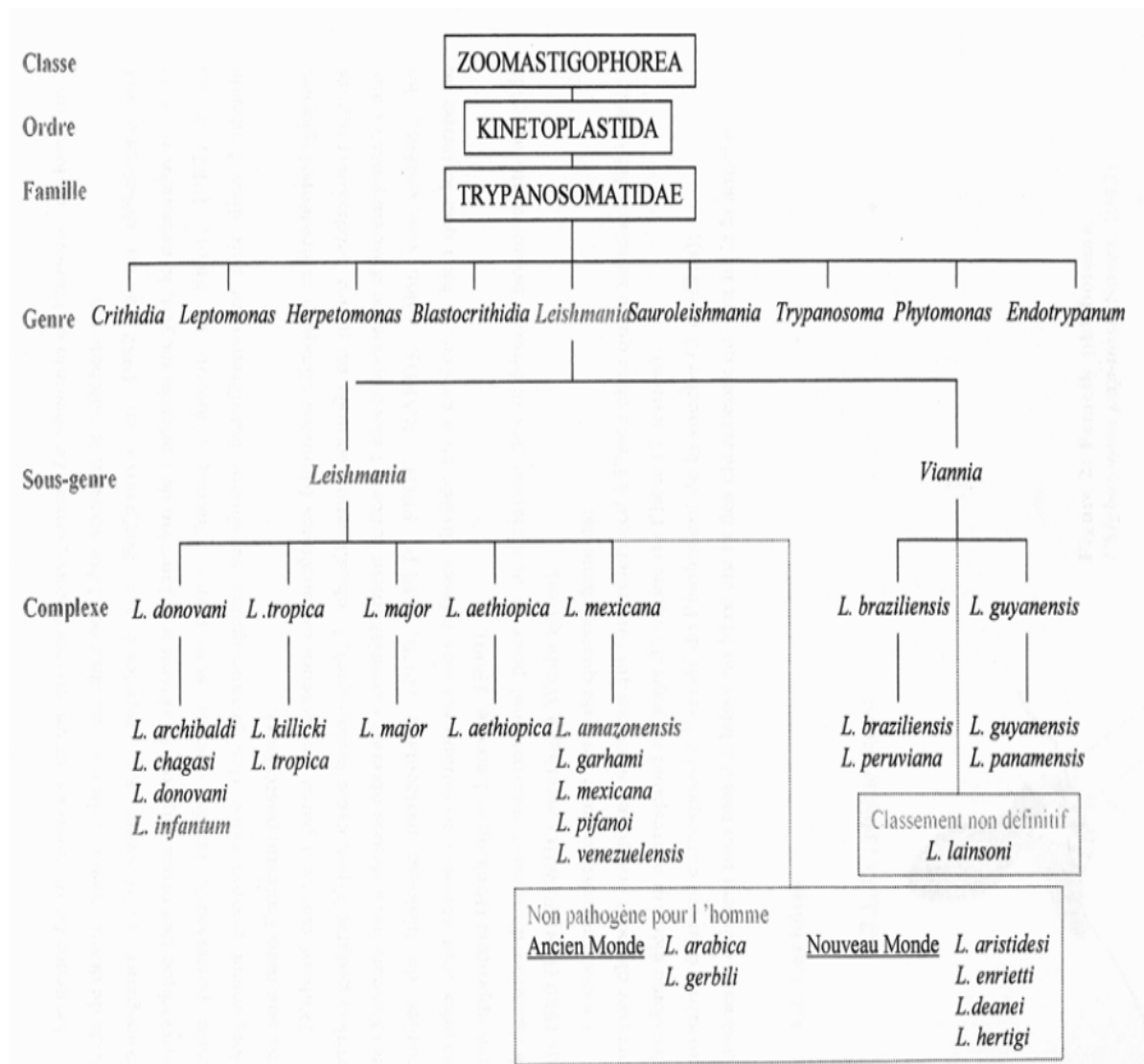


Figure 21: taxonomie des leishmanies (OMS, 1990) (1)

1.2. La morphologie :

Les leishmanies sont des eucaryocytes unicellulaires, se présentant sous deux formes successives durant leur cycle évolutif :

- La forme promastigote (figure 22), très mobile, présente dans le tube digestif du phlébotome et en culture, qui est un organisme allongé d'environ 10 à 25 µm de longueur, et 2 à 3 µm de largeur. Le noyau est approximativement central, le kinétoplaste est situé en position antérieure et le flagelle libre s'échappant à l'extrémité antérieure, Ils poussent dans une température ambiante allant de 22 à 26 °C. (16,17)



Figure 22: forme promastigote MGG x 1000 (18)

- La forme amastigote (figure 23), immobile, présente dans les cellules du système des phagocytes mononucléés de l'hôte vertébré, qui est un petit corpuscule ovalaire ou arrondi de 2 à 6 μm de diamètre, il se compose d'un large noyau excentrique, d'une mitochondrie en barre, d'un kinétoplaste contenant de l'ADN extranucléaire sous deux formes les maxi et mini-cercles et d'une ébauche de flagelle qui ne fait pas saillie dans l'extérieur, ces amastigotes sont adaptés à la température de l'hôte infesté ainsi que celle du milieu acide des phagocytes où ils sont localisés (16,17).



Figure 23: forme amastigote MGG x 1000 (18)

2. Le vecteur :

C'est un insecte diptère nématocère de petite taille, appelé phlébotome (Figure 24), qui se nourrit sur le sang d'une large gamme d'hôtes. Ces vecteurs sont des transmetteurs communs de bactéries (*Bartonella*), de virus (*Phlebovirus*, *Vesiculovirus*), et de protozoaires (*leishmanies*) (19). La sous-famille des phlebotominae contient plus de 800 espèces et sous-espèces, dont seulement 98 sont incriminées dans la transmission de la leishmaniose humaine (20).



Figure 24: Phlébotome femelle prenant son repas de sang (21)

2.1. Classification :

Les phlébotomes appartiennent à la famille des Psychodidea et sont subdivisés en deux genres, *Phlebotomus* qui est localisé dans l'ancien monde, et *Lutzomyia* dans le nouveau monde (22).

Les phlébotomes incriminés dans la transmission de la leishmaniose cutanée au Maroc sont les deux sous genres *Paraphlebotomus sergenti* et *Phlebotomus papatasi* (4).

Tableau III : Sous-genres et principales espèces de Phlebotominae impliqués dans la transmission des diverses leishmanies dans le monde (22)

Genres	Sous-genres	Espèces incriminées	Espèces de leishmania transmises
Ancien monde Phlebotomus	Phlebotomus	Papatasi, duboscqi	Major
	Paraphlebotomus	Sergenti Alexandri Alexandri	Tropica Donovani (Major)
	Synphlebotomus	Martini Ansarii	Donovani (Major)
	Larrousius	Perniciosus, ariasi, perfiliewi, neglectus, langeroni Longipes, pedifer	Infantum Aethiopica
	Adlerius	Chinensis	Infantum
	Euphlebotomus	Argentipes	donovani
Nouveau monde Lutzomyia	Lutzomyia	Longipalpis Diabolica	Chagasi Mexicana (souche texane)
	Nyssomyia	Olmeca olmeca Flaviscutellata Olmeca bicolor Intermedia Umbratilis, anduzei, whitmani Trapidoi	Mexicana Amazonensis Venezuelensis Braziliensis Gyuanensis Panamensis
	Psychodopygus	Wellcomei Panamensis	Braziliensis (panamensis)
	Helcocyrtomyia	Peruensis	Peruviana
	Pintomyia	Pessoai	(braziliensis)

2.2. Biologie et cycle :

La biologie de chaque espèce des phlébotomes est unique et complexe, concernant leur reproduction, alimentation, dispersion et d'autres activités qui ont un impact sur l'épidémiologie et le programme de lutte contre la maladie de la leishmaniose.

Le cycle du phlébotome (figure 25) passe par trois stades pré imaginaires qui sont difficilement trouvés dans la nature : Les œufs, les larves et les nymphes, qui se développent dans des micro-habitats humides (terriers, anfractuosités des roches ou des murs et tronc de

vieux arbres) riches en matières organiques. Les durées du développement de ces stades restent imprécises puisqu'elles dépendent de la température ambiante. Une température élevée allonge la durée du stade, alors qu'une température basse la raccourcit. Au laboratoire, les œufs éclosent généralement dans 7 à 10 jours, tandis que le développement des larves dure au moins 3 semaines avant la nymphose. Puis vient le stade imaginal ou du phlébotome adulte, suivant cette dernière après 10 jours, avec une prédominance masculine au début (1).

Le phlébotome adulte est de 1,5 à 4 μm de longueur, de couleur jaune paille, avec de ailes lancéolées dressées, ils sont présents durant toute l'année en zone intertropicale, et en été en zones tempérées, ce qui confère à la maladie de la leishmaniose un caractère saisonnier (16).

Seules les femelles adultes sont hématophages, Leur vol est silencieux et leur piqûre est douloureuse (4). La plupart des espèces vectrices sont anthrozoophiles et leur activité est principalement crépusculaire et nocturne.

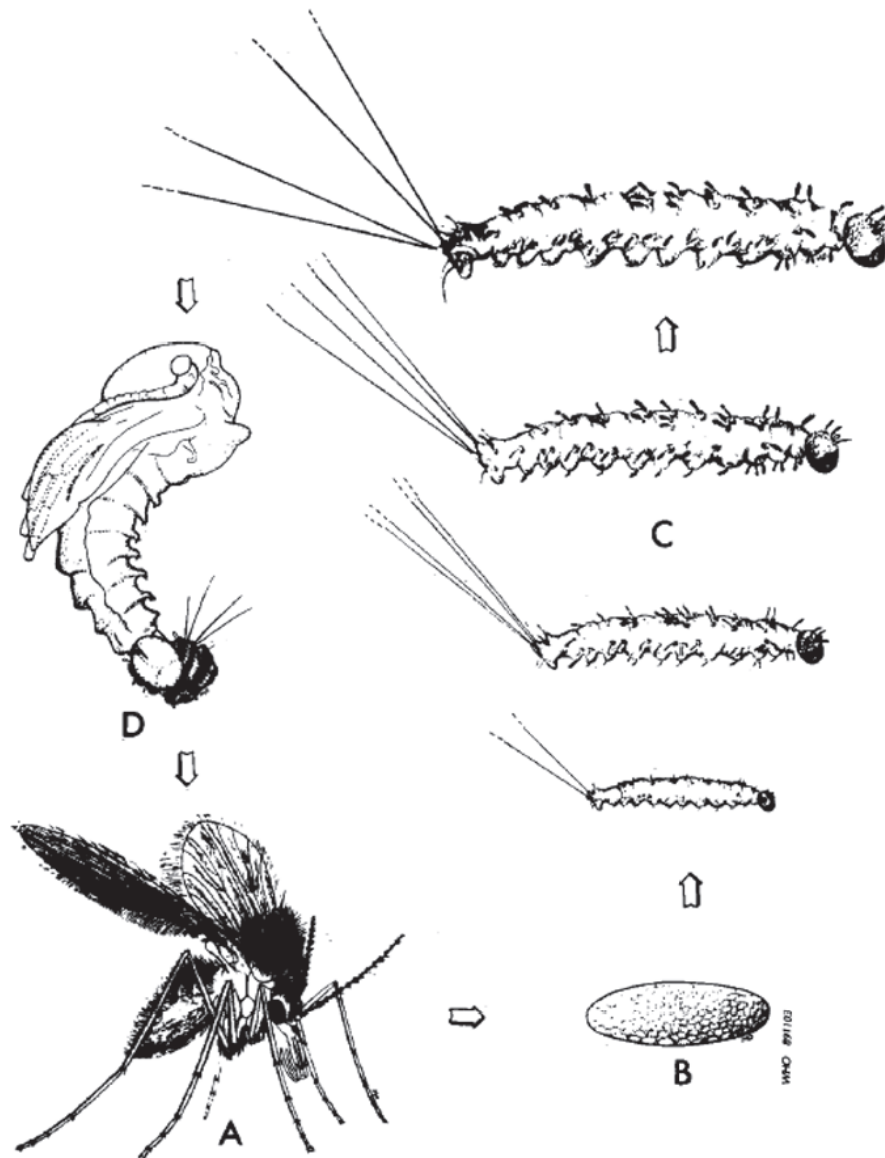


Figure 25: schéma du cycle de vie du phlébotome
(A : phlébotome adulte ; B : œuf ; C : larve ; D : nymphe) (1)

3. Le réservoir (4,23):

Les hôtes réservoirs de la LC sont représentés par plusieurs espèces de mammifères qui sont responsables du maintien de la maladie dans la nature à long terme. Ils peuvent être, en fonction du foyer, soit un mammifère sauvage ou domestique, ou même dans des cas particuliers des êtres humains. La majorité des réservoirs sont bien adaptés à la leishmaniose et

développent uniquement des infections bénignes pouvant persister pendant de nombreuses années, sauf le chien qui représente une exception puisqu'il développe une forme généralisée et mortelle.

Les réservoirs sont inclus dans sept ordres de mammifères: marsupiaux, primates, édentés, rongeurs, carnivores, damans et périssodactyles.

Dans l'ancien monde, les rongeurs et les damans sont des réservoirs de la LCZ sauvage due respectivement à *L. major* et *L. aethiopica*. Différents rongeurs constituent le principal réservoir de *L. major* tel que *Rhombomys opimus* dans les régions arides de l'Asie centrale ou le gros mérione des sables *Psammomys obesus* dans le Proche-Orient et l'Afrique du Nord. Les damans sont les principaux hôtes réservoirs de *L. aethiopica* en Ethiopie et au Kenya.

Dans le nouveau monde, divers mammifères selvatiques sont des réservoirs de la LC. L'être humain ne peut être contaminé que lorsqu'il fait intrusion dans le biotope de ces animaux réservoirs. Ils incluent les mammifères de la canopée, comme *Choleopus didactylus* pour *L. guyanensis* et *C. hoffmanni* pour *L. panamensis*, et les rongeurs comme le rat épineux *Proechimys guyanensis* et *P. cuvieri* pour *L. amazonensis*, le rat grim pant *Ototylomys phyllotis* pour *L. mexicana*. Des chiens ont été trouvés infectés par *L. infantum*, *L. tropica*, *L. peruviana* et *L. braziliensis*, mais ne sont actuellement considérés comme de véritables réservoirs que de *L. infantum* et *L. peruviana*, deux espèces qui ont une transmission péri-domestique ou domestique. Certains carnivores sauvages, comme des espèces de renards *Vulpes*, *Cerdocyon thous*, chacals *Canis aureus*, loups de *C. lupus* et les chiens viverrins *Nyctereutes procyonoides* hébergeaient *L. infantum*, et pourraient être considérés comme des hôtes ancestraux d'une LCZ sauvage selon l'hypothèse de Garnham.

Les humains sont l'hôte réservoir communément reconnue de *L. tropica*. Le cycle de vie de cette espèce correspond au type épidémiologique tertiaire. Elle est fondamentalement anthroponotique, mais a été isolée chez les chiens dans certains pays, où le rôle de réservoir a été discuté.

Au Maroc, *L. major* n'a qu'un seul réservoir : *Meriones Shawi* (figure 26), chez qui l'infestation dure toute sa vie (1 à 3 ans), il vit en contact étroit avec l'homme dans les palmeraies, son développement et sa multiplication sont favorisés par l'existence d'ordures ménagères à proximité des maisons, alors que l'homme représente le seul réservoir actuel de *L. tropica*.



Figure 26: *Meriones shawi* (4)

4. Le cycle et transmission : (figure 27)

La contamination animal-homme ou interhumaine se fait par l'intermédiaire de la piqûre d'un phlébotome infecté qui va régurgiter les parasites lors de son effort de succion ou par écrasement sur une lésion cutanée.

Les formes amastigotes des leishmanies sont présentes au niveau intracellulaire du vertébré infecté. En piquant ces vertébrés, le phlébotome ingère les formes amastigotes qui se multiplient et se transforment en formes flagellées promastigotes, qui gagnent à leur tour la trompe de l'insecte après une semaine environ. Lors de la piqûre d'un autre mammifère, le phlébotome injecte les formes promastigotes qui repassent à l'état amastigote. Ces derniers se multiplient au sein de la cellule macrophagique et la détruisent, puis se disséminent dans le sang et la lymphe avant de pénétrer d'autres nouvelles cellules. (24)

La transmission non vectorielle des leishmanies est très rare : transfusion, passage transplacentaire, accident de laboratoire, de seringue chez les toxicomanes ou transplantation d'organe (2).

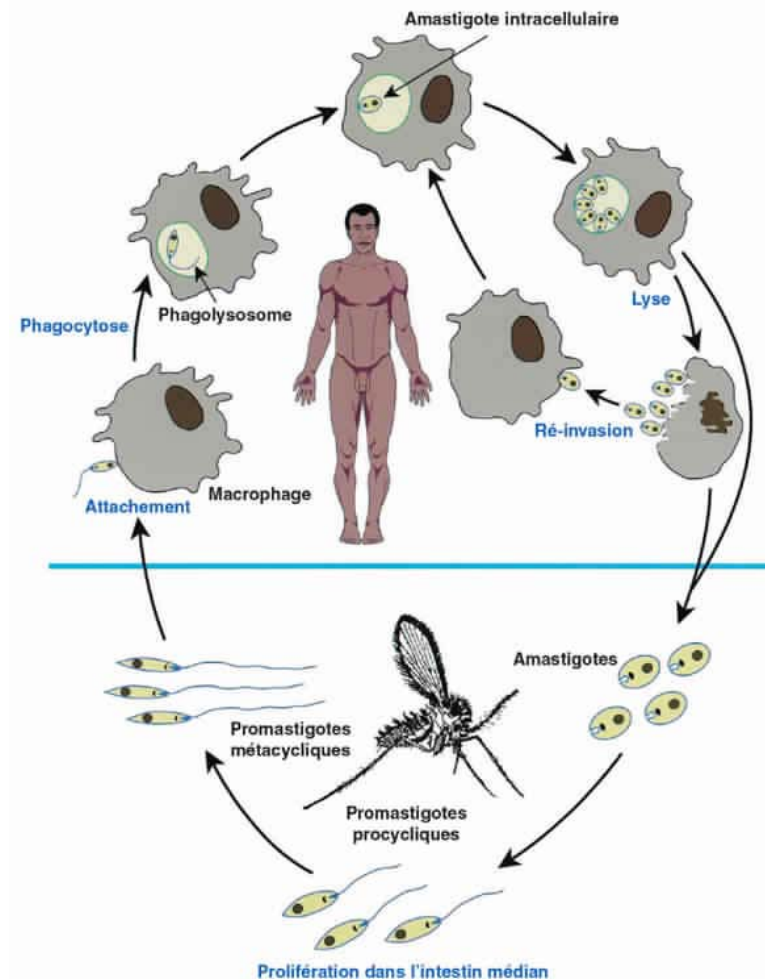


Figure 26 : cycle de vie des leishmanies (25)

IV. Épidémiologie:

1. La répartition géographique dans le monde :

La LC est endémique dans 98 pays du monde entier (26), dont 90% des cas se concentrent dans seulement 7 pays : Afghanistan, Algérie, Brésil, Iran, Pérou, Arabie Saoudite et

Syrie (27). Sa prévalence mondiale arrive jusqu'à 12 millions de cas par an (28). La population mondiale exposée au risque de la maladie est estimée à 350 millions (1).

Dans l'ancien monde, la LC est due principalement à quatre espèces de leishmania : L. major, L. tropica, L. aethiopica et L. infantum. La LCZ à L. major se trouve dans les zones désertiques rurales de l'Asie centrale, le Moyen-Orient et l'Afrique du nord, La LCA ou urbaine due à L. tropica est endémique dans les régions urbaines de la Méditerranée, le Moyen-Orient, l'Inde, le Pakistan et l'Asie centrale (29). la LC à L. aethiopica responsable à la fois de la LCL et LCD, occupe les hauts plateaux d'Éthiopie, du Kenya et de Tanzanie, la LC à L. infantum se localise dans le bassin Méditerranéen, le Moyen-Orient et l'Asie centrale (24).

Dans le nouveau monde, la LC est provoquée par plusieurs espèces qui se dispersent de façon importante dans le centre et le sud de l'Amérique (29).

Tableau IV : Distribution des leishmanies du nouveau monde (29)

Espèce de leishmania	Pays d'endémie
L. mexicana	Centre et sud d'Amérique
L. braziliensis	Amérique latine
L. chagasi	Amérique latine
L. peruviana	Pérou, Argentine
L. panamensis	Panama, Costa Rica, Colombie
L. venezuelensis	Centre et sud d'Amérique

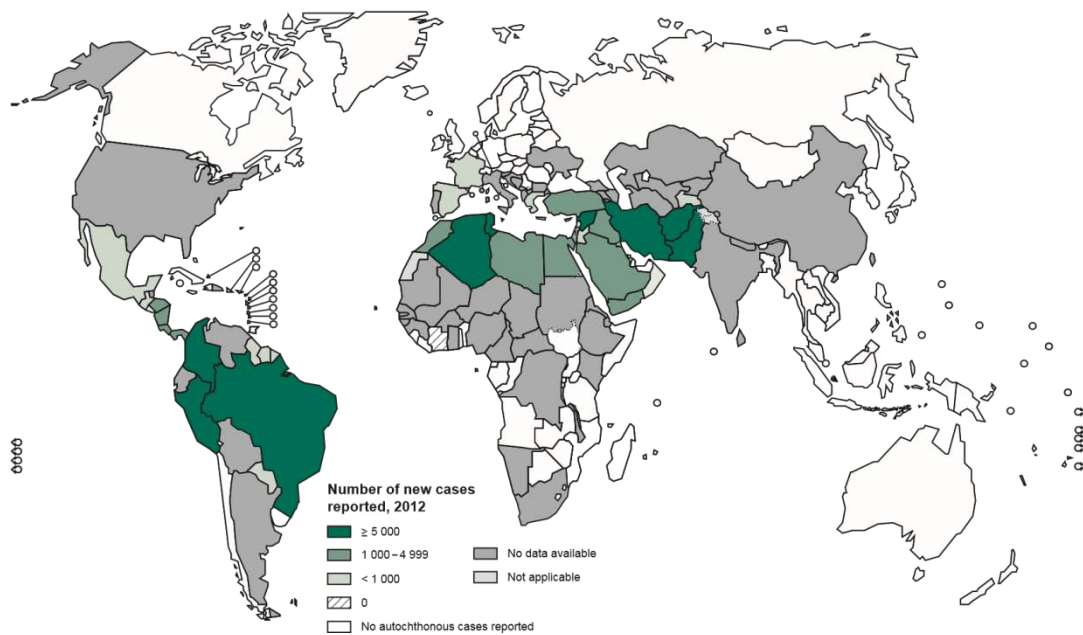


Figure 27: répartition géographique de la LC dans le monde en 2012 (30)

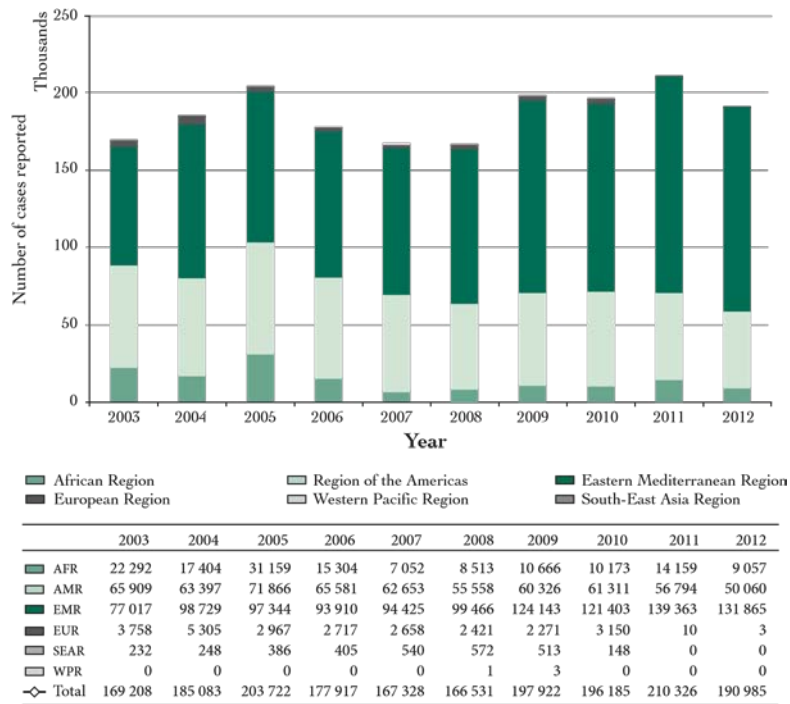


Figure 28 : nombre de cas de LC dans le monde rapportés par L'OMS 2003–2012 (30)

2. La répartition géographique dans le Maroc :

La LC constitue un vrai problème de santé publique au Maroc où elle sévit de manière endémo-épidémiologique. Une augmentation remarquable de son incidence a été rapportée dans les années 1980 suite à l'émergence de nouveaux foyers endémiques (6).

En 1998, 566 cas ont été rapportés, plus de 3000 cas en 2005 et 8707 cas en 2010 montrant ainsi une nette augmentation durant la dernière décennie (31).

Elle est due à trois espèces de leishmanies qui sont responsables de trois différentes formes nosogéographiques.

La LC à *L. tropica* a été détectée pour la première fois en France chez un enfant marocain ayant séjourné dans la province d'Azilal en 1987 (32). Elle est largement répandue au Maroc en comparaison avec les autres pays du Maghreb (Tunisie, Algérie et Lybie) (6). Elle se localise dans les régions semi-arides, dans les provinces centrales et occidentales des montagnes de l'Atlas, à partir d'Azilal dans le centre jusqu'à Essaouira à l'ouest et Agadir-Guelmim dans le Sud (33). Les foyers les plus actifs sont ceux de Fès et Taza au nord, Boulmane et Béni Mellal au centre et Chichaoua et Taroudant au sud (5,34,35). Un nouveau foyer à *L. tropica* est apparu à Ouarzazet en 2010 avec 256 cas (36). La région de Marrakech-Safi fait partie de cette zone endémique à *L. tropica*.

La LC à *L. major* a été identifiée au Maroc depuis 1914 dans une zone semi-aride au sud du pays par Foley et Vialate (3). Au cours des dernières décennies, et en dépit du programme national de lutte contre la leishmaniose, il y a eu une réactivation endémique de nouveaux foyers zoonotiques à *L. major*, qui s'étendent sur la longueur de la côte atlantique et le sud des montagnes de l'Anti-Atlas jusqu'au Nord-Est en passant par les zones sahariennes au sud des montagnes de l'Anti-Atlas, du Haut Atlas, ainsi que l'Est du Moyen Atlas (5).

La LC à *L. infantum* reste une forme rare au Maroc, se localise au Nord du royaume. Le premier cas fut découvert en 1996 à Sidi Kacem (3).

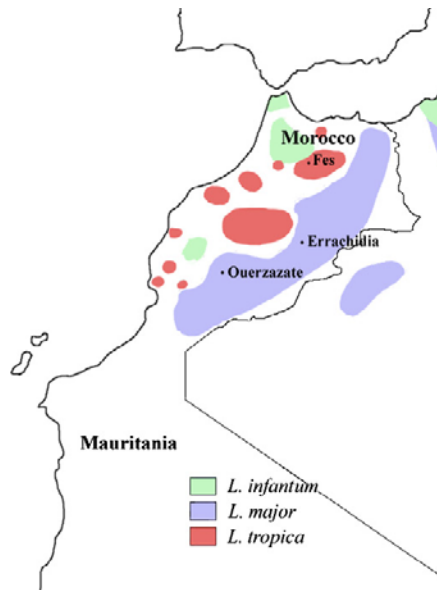


Figure 29: Répartition géographique de la LC au Maroc (6)

3. Les facteurs influençant la répartition géographique de la LC (1,37):

Les LC sont actuellement plus propagées dans le monde et plusieurs nouveaux cas furent signalés dans des régions auparavant indemnes. Parmi les principaux facteurs qui influencent la répartition géographique de la maladie :

- Le mouvement humain, principalement, l'urbanisation : liée étroitement à la forte intensification des migrations vers les zones urbaines en périphérie des villes et les banlieues pauvres (où l'absence de gestion des déchets et la présence d'égouts ouverts) augmentant ainsi la reproduction des phlébotomes.
- Le climat.
- La pauvreté.
- La promiscuité.
- Les activités militaires.
- La déforestation.
- La dynamique des populations des vecteurs et des réservoirs.

Peu nombreuses sont les données et les études effectuées chez les enfants atteints de LC sur le plan mondial et national. Mais vu que les caractéristiques démographiques de la LC sont similaires chez les enfants et les adultes (7,38), nous allons nous baser sur des études réalisées chez les deux pour discuter nos résultats.

4. Age :

Dans une étude tunisienne rétrospective réalisée entre 1984 et 2004 chez 60 enfants, l'âge moyen était de 9,2 ans (8 mois à 16 ans) (34). Une autre étude tunisienne rétrospective réalisée entre 2001 et 2006 englobant 59 enfants, chez qui l'âge moyen était de 10 ans (38). Selon Qasmi et al. l'âge moyen des enfants était de 10,2 ans dans une étude rétrospective de 30 cas (39).

Alors que dans une autre étude transversale iranienne de Pouran Layegh, intéressant 689 enfants, réalisé sur 4 ans (2008–2011), l'âge moyen était de 6,48 ans (40). En Algérie, la tranche d'âge la plus touchée était particulièrement les enfants de moins de 5 ans, et représentait 65% du total des enfants atteints (41). Nous avons trouvé des résultats similaires dans notre série, où l'âge moyen était de 5,8 ans.

Tableau V : Moyenne d'âge selon la littérature

Série	Publication	Age moyen (année)
Notre série	2016	5,8
Zait (41)	2009	< de 5
Fennich (34)	2006	9,2
Zaraa (38)	2010	10
Quasmi (39)	2008	10,2
Layegh (40)	2013	6,48

5. Sexe:

Un essai clinique réalisé par P. Layegh sur une période de 12 mois, a montré une légère prédominance masculine de 51.8% (27).

Talari et al. ont rapporté dans une étude descriptive (2001–2003) faite à propos de 117 enfants atteints de LC une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,2, cette différence a été expliquée par l'exposition fréquente des garçons aux piqûres des phlébotomes durant leurs activités de travail ou de voyage dans les zones endémiques (42). Nous avons obtenu les mêmes résultats dans notre série, le sexe ratio étant de 1,07.

6. Origine géographique :

L'incidence la plus élevée de la leishmaniose anthroponotique au Maroc, a été observée à Chichaoua (96,96 cas / 100 000 habitants / étude décennie), suivie par Azilal (69,83 cas / 100 000 habitants / étude décennie) (43). 3806 cas de LC à *L. tropica* ont été enregistrés dans la province de chichaoua sur une période de dix ans (36). La LC à *L. tropica* est endémique dans les zones surtout urbaines (44,45). La majorité de nos patients ont été originaires des zones urbaines de Marrakech–Safi et plus précisément de la province de Chichaoua.

V. Clinique:

1. Rappel:

La LC représente la forme la plus répandue dans le monde (46) et bénigne de l'affection. Les lésions sont limitées à la peau et évoluent généralement vers la guérison spontanée. Toutes les espèces de leishmanie peuvent être responsables de cette forme, dont l'incubation varie en principe entre 1 et 4 mois, mais elle peut être moins ou plus longue dans certains cas (47).

1.1. Phase d'invasion :

La lésion cutanée débute par une petite papule inflammatoire, à peine surélevée ou franchement vésiculeuse, recouverte de fines squames blanchâtres, elle augmente progressivement de taille pour atteindre en quelques semaines ses dimensions définitives (47).

Elle se localise généralement au niveau des parties découvertes du corps : visage, membres supérieurs, extrémités inférieures.

1.2. Phase d'état :

Cette papule forme ultérieurement un ulcère indolore arrondi ou ovalaire bien limité, à bordure surélevée régulière mesurant 0,5 à 10 centimètre de diamètre (48). La lésion a rarement un contour irrégulier géographique. Le nombre des lésions est variable et proportionnel au nombre de piqûres infectantes. La lésion est souvent unique, mais peut être multiples et dans ce cas le nombre est en principe moins de 5 lésions. Des cas présentant plus de 100 lésions ont été rapportés mais restent très rare (49). Les types lésionnels se retrouvent avec une fréquence variable chez toutes les espèces de leishmanies (47).

- La forme ulcéro-croûteuse est de loin la plus prédominante, à fond sanieux irrégulier, sa bordure inflammatoire congestive rose-rouge ou violacée sur peau claire, hypopigmentée sur peau noire, représente la zone la plus active de la lésion, comme elle peut être de type papulo-squameux (47). Ce type de lésion, sujet aux surinfections bactériennes, dit « forme humide ou exsudative », fait partie, en principe, de la forme leishmanienne zoonotique causée par *L. major*, dont les lésions sont généralement multiples et se localisent au niveau des membres (6). Lorsque le phlébotome est dérangé au cours de son repas sanguin, il peut le compléter en piquant le même hôte et être à l'origine de cette multiplicité lésionnelle, ceci est observé fréquemment chez *Phlebotomus papatasi*, vecteur de *L. major* (50). Le pic d'émergence de ce type de lésions est atteint en automne, notamment durant la période qui s'étend entre Septembre et novembre (51).
- La « forme sèche » correspond à la LCA due au genre *L. tropica*, dont la lésion est recouverte de squames qui fournissent en les grattant une sérosité riche en parasites (47). La lésion est unique dans la majorité des cas et se localise principalement au niveau du visage, cette forme se caractérise par sa chronicité puisqu'elle peut

persister pendant plus d'une année (6). L'évolution de l'infection à *L. tropica* a l'intention d'être plus insidieuse en comparaison avec celle de *L. major*, par une durée d'incubation plus longue et un caractère inflammatoire moins franc (50,52).

- La forme sporotrichoïde ou lymphangitique disséminée se voit dans le territoire de drainage d'une lésion, la palpation met facilement en évidence un cordant lymphangitique régulier large contenant des nodules ronds fermes et indolores riches en parasites, qui peuvent s'ulcérer ultérieurement et donner des lésions secondaires, ce type de lésions est principalement dû à *L. major*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis* et *L. panamensis* (23).
- D'autres formes rares de la LC ont été rapportées : la forme lupoïde mimant le lupus vulgaris, la forme érysipéloïde avec un aspect inflammatoire atypique, la forme verruqueuse ou xanthomateuse nodulaire vue essentiellement dans la LCD, les formes tuberculoïde, lépromateuse, psoriasiforme, zosteriforme et mycetomateuse (48). Ce polymorphisme clinique rend le diagnostic clinique parfois inévident, ainsi d'autres pathologies doivent être recherchées.

2. Le nombre des lésions:

Au sud-est de l'Iran, dans la province de Kermén où sévit la leishmaniose anthroponotique, 82,3% des enfants ont eu une seule lésion (53). Bousslimi et Chiheb ont rapporté, respectivement, les mêmes résultats chez 83,8% et 74% des cas de LC à *L. tropica* (50,52). Ces résultats sont comparables aux nôtres, où 79,3% des patients ont présenté une seule lésion.

3. La localisation des lésions :

Selon Shoab et al. les lésions leishmaniennes à *L. tropica* se localisent au niveau des zones découvertes du corps notamment la face (54). L'étude iranienne réalisée par Sharifi et al.

en 2008, a montré également une atteinte préférable de la face (55). Dans une étude d'Ali et al. à peu près 62,5% des patients ont eu des lésions exclusivement faciales, plus particulièrement au niveau des joues et nez (56). Nous avons trouvé les mêmes résultats dans notre série, avec une atteinte prédominante du visage chez 67,3% des cas. Les membres supérieurs représentent la deuxième localisation des LCA (54-56). La localisation palmo-plantaire a été également rapportée chez l'enfant mais elle reste rare (57). Killick-kendrick a expliqué la prédominance de cette localisation par l'attraction des phlébotomes aux visages des personnes, en raison de la richesse en dioxyde de carbone de l'air respiré (58).

Tableau VI : localisation des lésions selon la littérature

Série	Publication	Face	Membre supérieur	Membre inférieur
Shoiab (54)	2007	44,3 %	31,89 %	23,78 %
Sharifi (55)	2011	42 %	42 %	6 %
Ali (56)	2016	62,5 %	19,4 %	12,4 %
Notre série	2016	67,3 %	28,8 %	1,9 %

4. La durée d'évolution des lésions :

Dans une étude prospective incluant 265 cas faite par Khatri M, la durée d'évolution des lésions variait entre 3 semaines et 18 mois avec une moyenne de 5 mois, à l'exception d'un patient chez qui la durée d'évolution était de 8 ans (59). Inci et al. ont rapporté une durée d'évolution de 2 à 3 mois (60). Chez nos patients, elle variait entre 2 à 24 mois avec une moyenne de 7 mois. Elle était de 3 ans chez un seul patient.

5. Le type des lésions :

Une série de cas de Bari A, a révélé que la forme clinique la plus prédominante est la psoriasiforme sèche, le reste des lésions était sous forme d'ulcères, nodules ou papules ainsi que d'autres formes inhabituelles (chéilite, perlèche, furonculoïde, verruqueuse) (61). Aktürk et

al. ont rapporté chez deux enfants des lésions érythémato-croûteuses compatibles avec la forme sèche (62). Dans notre série, le nodule ulcéro-croûteux était la forme prépondérante (48,3%) suivi de la forme nodulaire, papuleuse et érythémato-croûteuse. La forme lupoïde a été retrouvée chez un seul patient. Cette diversité clinique peut être expliquée par la réponse immunitaire différente de chaque patient face aux piqûres des phlébotomes.

6. La taille des lésions :

Selon Chiheb S et Khatri M, la taille des lésions variaient entre 0,5 à 10 cm (50,59). Amarir et al. ont rapporté que 87% des lésions étaient petite de taille mesurant 10 mm de diamètre dans une étude faite à propos de 356 cas au niveau de la province de Settat (63), nous avons trouvé les mêmes résultats avec une moyenne de 11,3 mm de diamètre.

VI. Le diagnostic positif:

La LC doit être suspectée devant les caractères cliniques de la lésion cutanée, l'origine géographique ou la notion de séjour dans une zone d'endémie. Mais le diagnostic n'est pas toujours aussi évident, en raison du polymorphisme clinique et la non-spécificité des aspects lésionnels. D'autres affections peuvent simuler les lésions leishmaniennes, telles la syphilis, le psoriasis, la lèpre, la tuberculose cutanée. Par conséquent le diagnostic positif de la LC repose sur la clinique, l'épidémiologie, la parasitologie et l'histopathologie.

1. Le frottis cutané :

Le frottis cutané reste l'examen le plus sensible, et le meilleur dans le diagnostic de toutes les formes de la LC, grâce à sa grande spécificité (100%) (64,65). Le prélèvement se fait essentiellement au niveau de la bordure inflammatoire de la lésion. Il est effectué par grattage à l'aide d'une lame chirurgicale (vaccinostyle ou curette). Pour les lésions non ulcérées, des

aspirations sont pratiquées à l'aide de seringues jetables contenant 0,3 à 0,5 ml de solution saline. Le frottis sera coloré par la méthode de May-Grünwald-Giemsa à fin de mettre en évidence les parasites qui apparaissent, au microscope optique, sous la forme amastigote, particulièrement intracellulaire. Les amastigotes extracellulaires peuvent être détectés également. Un frottis cutané négatif ne doit pas écarté le diagnostic d'une LC.

Dans une étude descriptive transversale d'Espir TT, l'examen direct était positif chez 70% des patients (66). Chraiet-Rezgani et al. rapportent que, parmi 390 cas colligés, 93,6% ont eu un frottis positif (67). D'autres auteurs ont trouvé une sensibilité moyenne du frottis, et l'ont attribué à une évolution chronique de la lésion ou la présence d'une charge parasitaire faible (68). Dans notre série, tous les patients ont eu un frottis cutané, devant la forte suspicion clinique et épidémiologique de la LC. Les corps de leishmanies ont été détectés chez 23 patients, soit 79,3%.

Tableau VII : sensibilité du frottis cutané selon la littérature

Série	Publication	Sensibilité de l'examen direct
Espir (66)	2016	70 %
Ali (56)	2016	100 %
Chraiet-Rezgani (67)	2016	93,6 %
Bousslimi (52)	2010	54,2 %
Notre série	2016	79,3 %

2. La culture :

Le prélèvement du tissu s'effectue sur la bordure inflammatoire d'une lésion active. Il peut êtreensemencé sur gélose au sang (milieu Novy Macneal Nicolle) ou sur divers milieux liquides supplémentés de sérum de veau fœtal. L'incubation se fait à 26 °C. La culture est lente et nécessite cinq repiquages, à une semaine d'intervalle, avant de conclure qu'elle est négative. Le parasite est observé au microscope optique sous la forme promastigote flagellée et mobile. La positivité de la culture dépend des potentiels de multiplication in vitro de l'espèce de leishmanie et des zymodèmes impliqués (65). Sa spécificité est de 100%, avec une faible sensibilité de 40%

selon Masmoudi A et Farahmand M (48,69). La culture n'a été pratiquée chez aucun de nos patients.

3. La biopsie :

La biopsie cutanée doit être réalisée sur de la bordure inflammatoire lésionnelle, soit par un punch de 2 à 4 mm, ou un scalpel. Elle est colorée, après avoir été incluse et coupée, par technique de coloration classique à l'hématoxyline-éosine. L'aspect histopathologique le plus prépondérant, est le granulome épithéliogiganto-cellulaire sans nécrose caséuse. Les corps de leishmanie apparaissent, notamment au stade de début de la maladie, après coloration au Giemsa, sous forme d'amastigotes, le plus souvent à l'intérieur des macrophages.

Selon Mokni M (70), au stade initial de la maladie, on note un infiltrat dermique dense, fait de macrophages associés à des lymphocytes et cellules géantes. On peut aussi observer des éosinophiles et des neutrophiles. A ce stade, le granulome épithélioïde est rarement observé. Plus tardivement, l'infiltrat dermique devient plus dense et diffus, et s'approche de l'épiderme. Il se compose de granulomes épithéliogigantocellulaires plus ou moins bien organisés, sans nécrose, entourés de lymphocytes.

Selon Izri A, les meilleurs résultats sont obtenus par la biopsie cutanée (71). Dans notre série, 20,7% de nos patients ont eu une biopsie cutanée devant un aspect clinique trompeur et un examen direct négatif. Elle a objectivé chez eux un granulome épithéliogigantocellulaire sans nécrose caséuse. La présence de corps de leishmanies en intra-macrophagique a été positive chez 83,3%.

4. La PCR:

L'identification des espèces de leishmanies se fait principalement par l'électrophorèse isoenzymatique ou par des techniques moléculaires, dont la plus utilisée actuellement est la PCR. C'est une méthode très sensible qui peut détecter l'ADN parasitaire, ainsi que l'espèce de

leishmanie et par conséquent, une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la maladie. Bien que les résultats soient obtenus rapidement, cette technique coûte très cher et n'est utilisée que dans les laboratoires les plus sophistiqués. Selon Di Muccio (72), la PCR a permis de détecter l'agent de leishmania causal chez 80% des patients. Sa sensibilité et sa spécificité vont de 86,6 à 100 % et de 73,8 à 100 % respectivement (73). La PCR n'a été réalisée chez aucun de nos patients.

5. Le test d'hypersensibilisation retardée :

Appelé aussi le test de Montenegro, il consiste en une injection intradermique, au niveau de la face antérieure de l'avant-bras, de 0,1 ml de l'antigène de leishmanie. La lecture se fait après 48 à 72 heures, et dite positive lorsque l'induration est supérieure ou égale à 5 mm de diamètre. Ce test se positive généralement 4 mois après l'apparition de la lésion. Il a une forte sensibilité notamment pour les LC du nouveau monde, aussi présent-il une corrélation significative entre la taille de l'induration et le degré de l'échec thérapeutique (74). Un faux positif peut se produire au cours d'une infection asymptomatique ou ancienne (48). Ce test ne se pratique pas au Maroc.

VII. Traitement:

La LC est une affection bénigne, spontanément curable. Mais l'abstention thérapeutique est rarement recommandée à cause de la localisation inesthétique des lésions au niveau des zones découvertes du corps, leur longue durée d'évolution et les cicatrices indélébiles qu'elles peuvent laisser. Le traitement dépend du genre de leishmanie en cause, mais son identification est coûteuse et rarement effectuée. C'est pourquoi le traitement ne doit pas être retardé, et doit prendre en considération les paramètres cliniques de la lésion cutanée, aussi bien la répartition géographique de la maladie au niveau du pays. Le MA demeure le traitement de référence de

toutes les formes de la leishmaniose à l'échelle mondiale et nationale, mais, malgré son efficacité, ce médicament induit plusieurs effets secondaires parfois très graves. Ceci a fait pousser plusieurs recherches afin de trouver d'autres alternatives thérapeutiques plus accessibles et tolérables. Le but du traitement est d'assurer une bonne et rapide guérison des lésions, aussi doit-il prévenir et réduire la transmission de la maladie.

1. Le méglumine d'antimoine :

Les dérivés pentavalents de l'antimoine sont utilisés, depuis 1940, comme traitement de première intention des LC (75). Il existe actuellement deux sels de pentavalent de l'antimoine, le méglumine d'antimoine (Glucantime®) utilisé dans les pays francophones, et le stibogluconate (Pentostam®) utilisé dans les pays anglophones. Ils ont une formule chimique presque similaire, mais diffère en matière d'efficacité et de toxicité (29). Yesilova a montré que le MA est significativement plus efficace que le stibogluconate (76). Le MA a une masse moléculaire est de 364 DA, il est très soluble dans l'eau (75). Son mécanisme d'action reste mal élucidé. Il possède une action inhibitrice sur oxydation des voix de la glycolyse et des acides gras des amastigotes (77).

Le MA est disponible sous forme d'ampoule injectable de 5 ml, contenant 425 mg de pentavalent d'antimoine. Il peut être administré par infiltration locale au niveau de la base et la bordure de la lésion jusqu'à blanchiment, la dose recommandée est de 1 ml/cm² (78). En ce qui concerne le nombre et l'intervalle des injections, différents schémas posologiques ont été publiés avec des résultats variables (79). Les contre-indications de cette voie d'administration sont :

- ✓ le nombre des lésions cutanées est supérieur ou égal à 5.
- ✓ Le diamètre de la lésion dépasse 4 centimètres.
- ✓ La localisation péri-orificielle ou péri-articulaire de la lésion.

La voie systémique est indiquée en cas de contre-indication à la voie locale. Les injections intramusculaires profondes sont administrées à une dose de 20 mg/Kg/j, sans

dépasser 850 mg/j, pendant 2 à 3 semaines. Cette voie est contre indiquée en cas de : Cardiopathie, hépatopathie ou néphropathie.

Bien que de MA soit le traitement de première intention de la LC, son efficacité demeure variable surtout chez l'enfant. Deux études tunisienne et marocaine ont rapporté une guérison complète, par traitement local, chez 55,9% et 61,5% des enfants respectivement (38,39). Un taux de curabilité de 82% a été enregistré par Yesilova (76). Palacios (80) a montré, d'après un essai clinique randomisé, une efficacité variable du MA systémique chez des enfants de différentes tranches d'âges: 25% chez les moins de 5ans, 75% enfants âgés entre 5 et 14 ans, et 83% chez les plus de 15ans. Cruz et al., à travers une étude comparant la pharmacocinétique du MA chez les enfants et adultes, ayant tous les deux reçu les mêmes doses, ont objectivé une concentration plasmatique de la molécule significativement faible dans le groupe des enfants, due principalement à sa forte élimination rénale (81).

En outre, le MA systémique a une forte toxicité, et peut engendrer plusieurs effets indésirables parfois très graves mettant en jeu le pronostic vital des patients, nécessitant ainsi, une hospitalisation et une surveillance étroite et rigoureuse sur le plan clinique et biologique (tableau VIII). Dans une étude tunisienne rétrospective (82), parmi 67 patients qui ont reçu le MA systémique, 17 (25%) ont développé des effets secondaires de stibio-intolérance survenant au septième jour du traitement : fièvre, toux, rush cutané, vomissements, asthénie, arthromyalgie et un érythème en regard du site d'injection, ainsi que des signes de stibio-intoxication après dix jours de traitement : cytolysé hépatique, augmentation asymptomatique de l'amylasémie, insuffisance rénale aigue, anémie et leuconéutropénie. Les mêmes effets secondaires ont été rapportés par Layegh P chez 20% des enfants, les signes de stibio-intoxication étaient présents mais sans manifestation clinique (7). Il peut également occasionner une cardiotoxicité, notamment une élongation du segment QT, ou un aplatissement ou inversion de l'onde T (77).

Tableau VIII : Paramètres à surveiller au cours du traitement par le MA (48)

	Lipasémie	Amylasémie	ECG	NFS	Transaminases
Jour 3	+	+			
Jour 7	+	+	+	+	+
Jour 14	+	+	+	+	+
Jour 20	+	+	+	+	+

Les injections intra-lésionnelles du MA sont très douloureuses et nécessitent une anesthésie locale (39,83), et parfois même une sédation (84). Les effets indésirables fréquemment notés sont : prurit, brûlure, érythème, œdème, hyperpigmentation, desquamation périphérique, céphalées et l'infection locale (48,85,86). L'un des patients de Mohammadzadeh M a présenté, suite à la douleur engendrée par l'injection locale, un effet secondaire potentiellement sévère : syncope et hypotension, et trois autres ont eu un zona (87).

Le traitement de la LC par le MA a un coût très élevé. Il induit plusieurs effets indésirables parfois graves, que ce soit par voie systémique ou intra-lésionnelle. La prise en charge est parfois lourde. Le traitement par voie systémique impose une hospitalisation et un monitoring des patients, les injections intra-lésionnelles nécessitent également des consultations bihebdomadaires en hôpital du jour, donc augmentation du taux d'absentéisme scolaire et par conséquent absentéisme du travail par les parents, ceci ne les encourage pas à suivre le traitement. Ajoutant à cela, que les patients ainsi que leurs parents refusent les injections locales. Ce qui était le cas dans une étude iranienne, 9 patients ont abandonné le traitement pour cette raison (87). En outre, son efficacité reste faible chez l'enfant par rapport aux adultes (8,80,88). Ainsi, certains auteurs proposent que, les doses du MA chez l'enfant, soient plus élevées que celles des adultes (42,89), ce qui peut majorer les effets secondaires induits. En ce qui concerne la région de notre étude « Marrakech-Safi », l'agent causal de la LC est *L. tropica*, qui développe une certaine résistance croissante au MA par rapport aux autres agents de l'ancien monde (27,90). A ce sujet, plusieurs recherches ont été effectuées dans le but de

trouver d'autres alternatives thérapeutiques avec une voie d'administration plus facile et acceptable par les patients, induisant moins d'effets secondaires, efficaces et moins chères.

2. Amphotéricine B :

L'amphotéricine B (AB) est un antifongique systémique très efficace, utilisé dans le traitement des mycoses. Depuis 1955, il a servi de traitement de deuxième intention de la leishmaniose, en cas d'échec du MA, avec un taux de guérison élevé (77). Il est préconisé normalement pour le traitement de la LV et LCM, mais vu sa très haute efficacité, il s'utilise de plus en plus dans le traitement de la LC, pourtant les données cliniques publiées sur ce sujet demeurent restreintes. Il agit sur les leishmanies en se fixant sur leurs stérols membranaires, induisant des modifications de la perméabilité des membranes parasitaires, provoquant ainsi une perte létale de substances, il agit également sur les macrophages en stimulant leur production et en majorant leurs capacités phagocytaires (16). Il existe sous deux formes :

- Amphotéricine B désoxycholate (Fungisone®) : disponible en flacons de 50 mg, administré en perfusion intraveineuse lente de sérum glucosé 5%. La dose recommandée est de 1 mg/kg un jour sur deux, à atteindre progressivement afin de minimiser les effets secondaires. Il ne faut pas dépasser 25 mg par jour. La durée du traitement est en fonction de la réponse clinique. Il a montré une efficacité puissante contre la LC, qui a pu dépasser les 95 % (91,92). Récemment, une étude iranienne faite à propos de 92 patients a montré un taux de guérison de 61,4 %, ils ont reçu des injections intra-lésionnelles de l'AB à une dose de 2 mg/ml par semaine pendant 3 mois successifs (93).
- Amphotéricine B liposomale (ABL) (Ambisome®) : il se présente sous forme de poudre en suspension de liposomes pour perfusion à 50 mg à dissoudre dans du sérum glucosé 5 %. Il est administré en 6 perfusions intraveineuses lentes à une dose de 3 mg/kg/jour. Les cinq premières perfusions doivent être consécutives, et la sixième

s'effectue au dixième jour, réduisant ainsi la durée d'hospitalisation par rapport à la forme non liposomale. La dose cumulative recommandée est de 18 à 24mg/kg. Il a montré son efficacité chez deux enfants âgés respectivement de 4 mois et 9 ans, dans une étude de Del Rosal, sans effets secondaires notables (94). Deux cas rapportés par Paradisi et Yesilova respectivement ont également bien répondu à l'ABL (76,95). Dans une étude américaine réalisée par Wortmann, 84 % des patients ont eu une réponse favorable à la fin du traitement, et le reste des cas ont été traité avec succès par un deuxième cycle de l'ABL, ceci prouve que son schéma posologique optimal dans le traitement de la LC n'est pas encore bien défini (96). Une nouvelle voie d'administration intra-lésionnelle, en cours d'essai, a montré son efficacité dans une étude iranienne faite à propos d'un cas de leishmaniose oculaire (97).

L'AB est certes un traitement efficace mais induit plusieurs effets secondaires parfois graves. Les plus communs sont la fièvre, les frissons, les nausées, les vomissements et les malaises, liés essentiellement à la perfusion rapide du médicament. D'où la nécessité d'une surveillance rigoureuse lors de son administration qui doit être faite en une durée moyenne de 30 à 60 minutes. Il engendre également une anémie et des troubles hydroélectrolytiques notamment l'hypokaliémie. Une numération formule sanguine (NFS) et un bilan hydroélectrolytique sont à pratiqué donc deux fois par semaines. La gravité de l'utilisation de ce médicament réside dans son pouvoir néphrotoxique majeur. Il peut engendrer une insuffisance rénale aigue réversible à son arrêt, mais il persiste fréquemment une dysfonction rénale, prolongeant ainsi la durée de l'hospitalisation (98). Ces effets secondaires ont été réduits avec l'apport de la forme liposomale, mais son coût très cher limite son utilisation.

3. Pentamidine :

La pentamidine est une diamine aromatique, employé depuis longtemps (1940) dans le traitement de la LV, principalement en cas de résistance au MA. L'iséthionate de pentamidine

(Pentacarinat®) est actuellement utilisé suivant plusieurs protocoles pour traiter la LC, notamment celle du nouveau monde du à *L. panamensis* et *L. guyanensis* (99). Son mécanisme d'action, encore mal expliqué, consiste à interférer avec la synthèse de l'ADN et l'ARN des leishmanies, provoquant ainsi leur décès. Il se présente sous forme de flacons de 300 mg. Il est administré par voie intramusculaire ou intraveineuse lente, à une dose de 2 à 4 mg/kg chaque deux ou trois jours, avec un total de 2 à 7 injections ce qui permet de raccourcir la durée du traitement par rapport à celle du MA. La pentamidine est également efficace (73%) dans le traitement de la LC de l'ancien monde du à *L. major*, *L. tropica* et aussi *L. infantum* (100). Ce médicament a plusieurs effets indésirables, à savoir, l'hypoglycémie suivi d'un diabète sucré ou la décompensation d'un diabète déjà installé, suite à une toxicité pancréatique, l'hépatotoxicité, la leucopénie, l'anémie, la néphrotoxicité, l'élévation des enzymes musculaires, les troubles digestifs et la cardiotoxicité pouvant se manifester par l'hypertension, l'insuffisance cardiaque ou des troubles de rythmes (17,99). Par conséquent, tout patient mis sous pentamidine doit être surveillé de près sur le plan clinique, biologique et électrocardiographique. Le risque toxique majeur de ce médicament ainsi que sa faible diffusion tissulaire, limite son utilisation dans le cas des LC.

4. Métronidazole :

Le métronidazole ou méthyl-2 nitro-5 imidazole-1 éthanol, (Flagyl®) est un antibiotique et antiparasitaire appartenant à la famille des nitroimidazolés. Il se fixe sur l'ADN des agents leishmaniens en inhibant ainsi leurs synthèses, mais son mécanisme d'action exacte n'est pas encore bien connu. Pourtant il s'utilise depuis longtemps dans le traitement de la LC, à une dose de 25 mg/kg chez l'enfant, réparti sur deux ou trois prises par jour, per os. La durée du traitement varie entre 15 à 30 jours selon l'étude. Il se présente sous forme d'un flacon 4 % de 120 ml. Strobel et al. ont rapporté un échec clinique et parasitologique de 72 %, une autre étude conduite au Moyen-Orient chez 6 patients a montré un échec du métronidazole de 100 % et

même un élargissement et une apparition d'autres lésions secondaires (101,102). Une étude tunisienne, faite à propos de 30 cas incluant des enfants traités par le métronidazole pendant 15 jours, a rapporté un taux de guérison de 56,7 % (103). Masmoudi a également rapporté une efficacité aux alentours de 53,3% dans une série de 15 patients atteints de LC originaires du centre et du sud tunisien (104). Deux cas de LC, contractée au Panama et en Afghanistan respectivement, ont bien répondu au métronidazole à une dose de 250 mg, trois fois par jour, pendant deux cycles de 10 jours, à 10 jours d'intervalle (105,106). Ceci démontre l'efficacité de ce médicament contre la LC du nouveau et ancien monde. Aussi, un deuxième cycle dans le protocole thérapeutique doit être préconisé, afin d'améliorer les résultats. Mais le caractère spontanément résolutif, notamment de la LC de l'ancien monde, doit nous inciter à reconsidérer l'efficacité du métronidazole en effectuant d'autres études contrôlées, pour établir sa place exacte dans l'arsenal thérapeutique de la LC.

Le métronidazole est généralement bien toléré, mais peut induire quelques effets secondaires, surtout à type d'urticaire, de troubles digestifs et de leucopénie modérée réversible (106).

5. Miltéfosine :

La miltéfosine est un phospholipide alkylé (hexadécylphosphocholine), elle a été utilisée comme antitumoral oral, découverte en 1980, mais rapidement abandonnée à cause de sa toxicité hématologique. C'est un nouveau traitement oral de la LC, notamment du nouveau monde. En plus de son activité immunomodulatrice sur les cellules T et les macrophages, la miltéfosine (Impavido®), agit sur la membrane cellulaire des leishmanies et intervient essentiellement sur la synthèse de leurs phospholipides (16). La miltéfosine se présente sous forme de capsule de 50 mg. Elle est administrée par voie orale, à une dose de 2,5 mg/kg par jour chez l'enfant pendant 28 jours (89).

Les données disponibles sur l'efficacité de la miltéfosine dans l'ancien monde sont rares. Elle a montré un taux de curabilité clinique de 51 à 91 %, et de 86 à 92 %, dans le nouveau et l'ancien monde respectivement, variant selon l'origine géographique et l'agent de leishmanie causal (107). Dans un essai clinique randomisé conduit en Colombie, la miltéfosine a prouvé que son efficacité (82 %) chez l'enfant n'est pas inférieure à celle du MA intra-lésionnel, avec moins d'effets secondaires (89). Une lésion de LC à *L. infantum* évoluant depuis 20 mois, chez une fille de deux ans, a été traitée par la miltéfosine, une régression évidente de la lésion observée après 8 semaines, la guérison totale a été obtenue au bout de 6 mois (108). Rahman et al. ont prouvé, dans un essai clinique, une efficacité de la miltéfosine de 86 % contre 66,6 % du MA systémique (109). Parmi 6 soldats canadiens, ayant importé la LC (*L. tropica*) en étant en mission en Afghanistan, 5 ont été mis sous miltéfosine, et ont présenté une nette amélioration clinique sauf un, qui n'a pas pu continuer le traitement à cause des effets secondaires (douleurs abdominales et diarrhées) (110). La miltéfosine a également prouvé son efficacité (81,3 %) contre *L. major* (111).

Les effets secondaires les plus rapportés sont les troubles digestifs à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, ainsi que les céphalées, les malaises, l'élévation des transaminases et de la créatininémie, mais ils demeurent généralement tolérables, et induisent exceptionnellement l'arrêt du traitement (48,89,112).

Sa tolérance, son efficacité, ainsi que son administration par voie orale font de la miltéfosine une bonne alternative du MA, mais son coût très élevé le rend difficilement accessible.

6. Doxycycline :

La doxycycline ou α -6-déoxy-5-oxytétracycline (Vibramycin®) est un isomère semi-synthétique de la tétracycline. C'est un antibiotique bactériostatique ayant un large spectre d'action incluant : les bacilles Gram positif et négatif, les bactéries intracellulaires, mais également doté d'une activité antiparasitaire sur le Plasmodium. Par ailleurs, les tétracyclines ont

une action anti-inflammatoire, d'où leur utilisation dans certaines pathologies dermatologiques telles la rosacée et l'acné (113,114).

La doxycycline est rapidement absorbée au niveau du tube digestif à 95 %, et a une bonne diffusion tissulaire et intracellulaire. Son mécanisme d'action consiste à inhiber la synthèse protéique du germe en se fixant sur son ribosome. Elle est disponible sous formes de comprimés de 50 et 100 mg. Elle est administrée par voie orale à une dose de 4 mg/kg et de 200 mg par jour chez l'enfant et l'adulte respectivement. Une étude prospective faite en Tunisie chez des patients atteints de LC, ils ont été traités par la doxycycline pendant une durée de 15 à 30 jours, le taux de guérison rapporté, était de 71 % (10). Un cas de LC sporotrichoïde, rapporté par Masoumoudi et al. a bien évolué sous doxycycline reçu en deux cycles de 21 jours à un intervalle de 7 jours (115).

Les effets indésirables de la doxycycline (116) sont peu fréquents : les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les céphalées, les troubles du sommeil, les œsophagites sont devenues quasi absentes avec la suppression de la forme gélule (mais il est toujours recommandé de prendre le médicament avec un grand verre d'eau en position debout ou assise), la photosensibilité et plus rarement une toxicité hématologique. D'autres effets secondaires graves et exceptionnels ont été également décrits : la pustulose exanthématique aiguë généralisée et le syndrome de Stevens-Johnson.

La doxycycline reste un bon choix pour traiter de la LC, vu son efficacité, son coût accessible, et sa voie d'administration orale, mais elle est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de huit ans, parce qu'elle altère sa croissance osseuse, aussi peut-elle entraîner une dyschromie irréversible des dents et une hypoplasie de l'émail dentaire.

7. Azithromycine :

L'azithromycine (Zithromax®) est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine, appartenant à la famille des macrolides. Il est utilisé dans le traitement de plusieurs infections. Il

est complètement absorbé au niveau intestinal, et diffuse aisément dans les secteurs vasculaires et extravasculaires, avec une concentration tissulaire très élevée notamment au niveau intracellulaire, il a une demi vie d'élimination plasmatique et tissulaire très élevée (2 à 4 jours) (117). C'est un antibiotique bactériostatique, avec une activité immunomodulatrice, mais son mécanisme d'action sur les leishmanies est encore inconnu. Il est administré par voie orale, à distance des repas, à une dose de 10 mg/kg par jour chez l'enfant âgé de plus de 3 ans, pendant 5 à 10 jours par mois en 3 à 4 cycles.

L'azithromycine s'est montrée efficace in vivo contre la LC du nouveau monde à *L. braziliensis* mais sans pouvoir complètement stériliser la lésion (118). Ceci a encouragé les auteurs (11) à effectuer d'autres essais cliniques, qui ont rapporté un taux de guérison de 85 % suivant des protocoles thérapeutiques différents. La guérison clinique a été observée dès le début du traitement, ce qui explique son efficacité et non la résolution spontanée des lésions. Silva et al. ont également rapporté un cas de LC traité avec succès par l'azithromycine (119). En revanche, Teixeira et al. ont rapporté, à travers deux essais cliniques, des résultats décevants après l'utilisation de l'azithromycine, de 12,5 % et 7,3 % respectivement, avec même quelques cas d'aggravation clinique (120,121).

L'azithromycine a été également utilisée dans le traitement de la LC de l'ancien monde, où elle a prouvé son efficacité, in vivo et in vitro, contre la LC à *L. major* (122). Une enfant âgé de 10 ans atteint d'une LC à *L. major* a bien répondu à l'azithromycine (123). Daoud et al. ont rapporté une curabilité chez 8 patients (18,6 %) qui étaient tous âgés de moins de 12 ans (124). Un essai clinique randomisé incluant des enfants, a été conduit par Pouran et al. (125) à Machhad en Iran, où l'agent de leishmanie le plus répandu est *L. tropica*. La guérison complète n'a été rapportée que chez 10,3 % des patients. Des résultats similaires (11,8 %) ont été rapportés par Momeni et al. (126).

L'azithromycine est généralement bien tolérée à part quelques effets secondaires modérés rapportés : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, céphalées et vertiges. Et conduisent rarement à l'interruption du traitement (120,121,124,125).

Les résultats obtenus par cet antibiotique chez les enfants, sont prometteurs et méritent d'être affirmés par la réalisation d'autres essais cliniques plus contrôlés et randomisés.

8. Clarithromycine :

La clarithromycine est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine, appartenant à la famille des macrolides. Elle est complètement stable dans les liquides gastriques contrairement aux autres macrolides, son absorption rapide et complète se fait au niveau du duodénum et n'est pas modifiée par la prise alimentaire (117). Son activité est essentiellement bactériostatique, elle bloque la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur leurs fractions 50S et 70S des ribosomes (127). Elle a une excellente concentration et diffusion tissulaire cutanée, d'où son utilisation dans certaines affections cutanées comme l'impétigo et l'érythrasma (127). Cet antibiotique agit sur les agents extracellulaires comme ceux intracellulaires : legionella et Toxoplasma gondii (12). Sa demi-vie est de 3 à 4 heures, elle est éliminée par le foie et le rein.

Les contre-indications absolues de la clarithromycine sont :

- Hypersensibilité connue aux macrolides.
- Association avec des médicaments contenant le cisapride, la mizolastine, le bépridil, l'ivabradine, la colchicine, la dronédarone, la pimozide, la simvastatine, l'ergotamine ou la dihydroergotamine.

Généralement la clarithromycine est bien tolérée, les effets secondaires sont bénins et dose-dépendants. Les plus fréquents sont les troubles digestifs à type de vomissements (1 %), nausées (3 à 4 %), douleurs abdominales (2 à 4 %) et diarrhées (3 à 4%) (128). Les autres effets indésirables sont les troubles neurosensoriels (vertiges, céphalées, bourdonnement des oreilles), les réactions allergiques sont rares. Une perturbation bénigne et transitoire des transaminases peut exceptionnellement subvenir, elle est liée à l'action du médicament sur le cytochrome P 450 (129). Elle peut également induire des troubles du rythme cardiaque (130).

Son activité antileishmanienne a été démontrée in vitro par Sazgarnia et al., mais le mécanisme d'action exacte n'est pas encore connu (12). Son administration se fait par voie per os, la dose recommandée chez l'enfant est de 15 mg/kg par jour. Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 250 mg et 500 mg et de suspension buvable pour l'enfant.

Le passage rapide dans le secteur intracellulaire, la forte concentration tissulaire notamment au niveau des cellules phagocytaires, ainsi que son efficacité antileishmanienne prouvée in vitro, nous ont incité à évaluer l'efficacité de cet antibiotique contre la LC de l'ancien monde chez l'enfant, à travers une série de 29 cas. A notre connaissance, notre série en est la première.

Dans notre série, 16 patients, soit 55.2%, ont été mis sous clarithromycine en première intention devant le refus des injections du MA par leurs parents. Tandis que 13 autres, soit 44,8%, l'ont reçu en deuxième intention :

- Après l'échec du MA administré par voie intra-lésionnelle pour les lésions localisées ou intramusculaire pour celles diffuses chez 11 patients.
- Un patient a refusé de continuer le traitement à cause des injections douloureuses
- Un patient a eu une toxicité médicamenteuse au MA à type d'œdème jugal important.

Dès le premier mois du traitement, une réduction des lésions a été remarquée chez la plupart de nos patients. A la fin du traitement, la guérison clinique a été observée chez 28 patients soit 96,5 %. Cette guérison a été confirmée parasitologiquement par l'absence d'amastigotes sur frottis cutanée. Un seul patient, chez qui l'évolution était défavorable, a été mis sous MA intra-lésionnel avec une bonne évolution.

Tous nos patients ont bien tolérés la clarithromycine et n'ont présenté aucun effet indésirable sauf un qui a rapporté des douleurs abdominales mais, n'a pas nécessité l'interruption du traitement.

La tolérance, la voie d'administration orale facile, le coût accessible, ainsi que l'efficacité démontré à travers notre série, font de la clarithromycine une très bonne alternative du MA dans

le traitement de la LC notamment de l'ancien monde. D'autres essais cliniques plus contrôlés doivent être effectués afin d'affirmer nos résultats.

VIII. La prévention:

La prévention de la leishmaniose est difficile à acquérir vu la multiplicité des vecteurs et des agents et même des réservoirs impliqués. Les moyens préventifs doivent être adaptés à la situation locale. Plusieurs systèmes et stratégies d'intervention doivent être mobilisés pour cette cause. Le programme de lutte contre la LC dans notre pays a été instauré en 1997, et consiste à agir sur le parasite, le phlébotome et le réservoir afin d'arrêter la transmission de la maladie.

L'éradication du parasite se fait par :

- Le dépistage passif ou actif dans les régions endémiques.
- Le traitement précoce et efficace des personnes atteintes afin de réduire la prévalence de la maladie.

L'éradication du vecteur consiste à :

- Eliminer les gîtes larvaires.
- Utiliser des moustiquaires de lits imprégnées d'insecticides puissants.
- Aménager les canaux d'irrigation.

L'éradication du réservoir porte sur :

- L'amélioration des conditions d'hygiène (évacuation hygiénique des déchets)
- L'utilisation de rodenticides anticoagulants au niveau péri domestique et de phosphure de zinc loin des habitations.

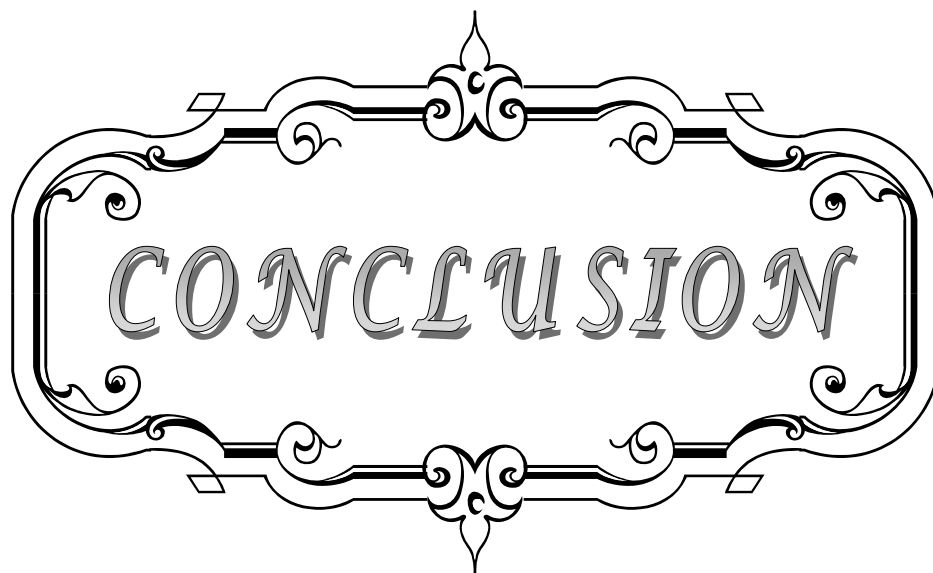
La prophylaxie individuelle reste le moyen le plus pratique pour éviter au maximum le contact avec les phlébotomes et consiste à :

- Eviter les activités extérieures durant la période d'activité des phlébotomes (entre le crépuscule et l'aube).

- Utiliser des insecticides (pyréthrinaïde de synthèse) au niveau des zones découvertes du corps et sur les bords des vêtements.
- Ports de vêtements couvrants lors d'un séjour dans une zone d'endémie.
- Rester dans les zones ventilées et climatisées.

Ces activités doivent être faites en partenariats et en collaboration avec les différentes parties intéressées, notamment la population qui doit bénéficier de séances d'éducation et de sensibilisation afin qu'elle apporte un soutien à ces activités de surveillance et de lutte.

Il existe à présent, plusieurs perspectives technologiques de fabrication de vaccins anti-leishmanien. Récemment des essais utilisant des antigènes parasitaires purifiés *in vivo*, ont montré un taux de protection significatif contre les espèces de leishmanies de l'ancien et du nouveau monde (131). Ces observations suggèrent qu'il est seulement une question de temps jusqu'à ce qu'un vaccin efficace devienne disponible pour les humains.



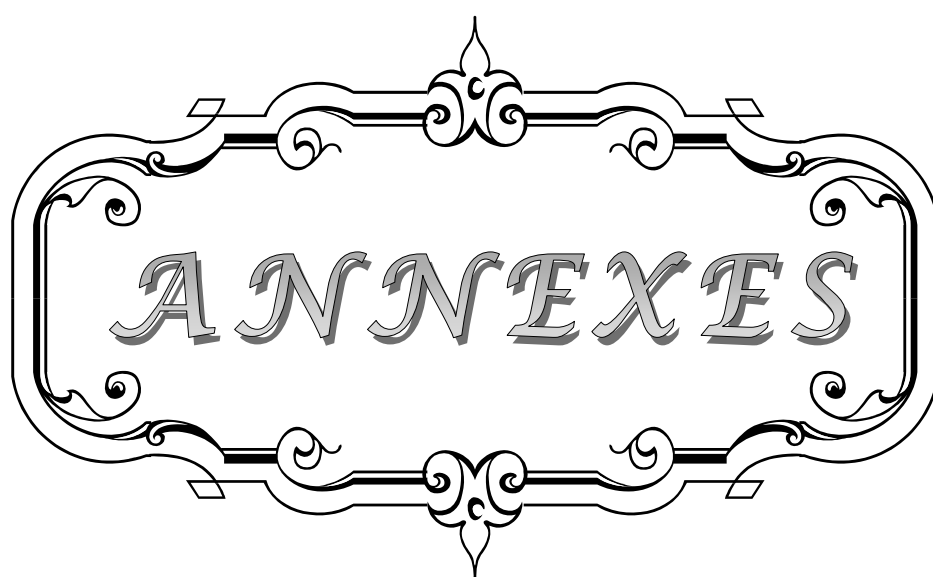
CONCLUSION

La LC de l'enfant est relativement fréquente et représente un problème de santé publique majeur tant à l'échelle mondiale qu'au niveau du Maroc. Le MA est le traitement de référence des LC au Maroc, mais il induit beaucoup d'effets secondaires parfois graves.

La clarithromycine, un antibiotique bien toléré, accessible, à bonne diffusion intracellulaire, utilisé comme alternative thérapeutique du MA, a fait preuve de son efficacité contre la LC de l'enfant.

Les résultats obtenus sont très satisfaisants et méritent d'être confirmés par d'autres essais cliniques plus contrôlés et randomisés.

L'émergence de formes sévères et résistantes à travers le monde doit inciter à multiplier et renforcer les mesures prophylactiques à travers la lutte contre les réservoirs et les vecteurs du parasite.



ANNEXES

Fiche d'exploitation

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

F

M

Origine géographique :

Enfant scolarisé :

Oui

Non

Date de consultation :

Durée d'évolution des lésions :

Utilisation de médicament : Glucantime local

Intramusculaire

Cyclines

Autres

Non

Types de lésions :

Localisation des lésions : -Visage

-Cou

-Membre Inférieur

-Membre supérieur

-Tronc

-Dos

Nombre de lésions :

Taille des lésions :

Moyens de diagnostic positif : Frottis

Biopsie

PCR

Traitement :

Durée :

Suivi :

M1

.....
.....
.....

M2

.....
.....
.....

M3

.....
.....
.....

Effets secondaires :

-Digestifs

.....

-Autres

.....

-Non



ROYAUME DU MAROC
MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉGION MARRAKECH TENSIFT AL HAOUZ
DIRECTION REGIONALE

المملكة المغربية
وزارة الصحة
جهة مراكش تانسيفت الحوز
الديرة الجهوية للصحة

AUTORISATION ADMINISTRATIVE

29 JUIL 2016

977

Dans le cadre de la préparation de sa thèse, **Mlle. BIH ZINEB**, étudiante en 7^{ème} année de la FMPM ; est autorisée à accéder aux données épidémiologiques relatives à la Leishmaniose Cutanée au niveau de la Région Marrakech Tensift Al Haouz.

A cet effet, l'intéressée doit se présenter à Monsieur le Chef du Service de Santé Publique et Surveillance Epidémiologique pour éventuels éclaircissements.

Le Directeur Régional

Ampliations :

- ✓ SRS/PS
- ✓ O.N.I (Observatoire)
- ✓ SREN
- ✓ l'intéressée
- ✓ EG



RESUMES

Résumé

La leishmaniose cutanée est une parasitose due à l'infestation des phagocytes par un protozoaire flagellé transmis par un vecteur dit phlébotome. Elle présente un problème de santé publique majeur dans notre pays.

Elle induit des lésions cutanées généralement ulcéro-coûteuses, qui laissent des cicatrices indélébiles et inesthétiques, se localisant au niveau des zones découvertes du corps.

Le méglumine de l'antimoine représente le traitement de référence de la leishmaniose cutanée au Maroc. Sa toxicité majeure, son administration intra-lésionnelle ou intramusculaire douloureuse notamment pour l'enfant, ainsi que la résistance croissante des espèces de leishmanies, ont fait pousser plusieurs essais cliniques à fin de trouver une meilleure alternative thérapeutique. La clarithromycine est un antibiotique très efficace contre plusieurs germes intracellulaires. Nous allons évaluer, à travers cette étude, son efficacité contre la leishmaniose cutanée de l'enfant.

Il s'agit d'une étude évaluative prospective, étudiant 29 enfants ayant une leishmaniose cutanée. Ils ont été colligés sur une période de deux ans, au service de dermatologie au CHU Mohamed VI.

Nos critères d'inclusion étaient les suivants : enfants âgés de moins de 15 ans, traités par le méglumine de l'antimoine sans amélioration clinique et parasitologique ou ayant présenté des signes de stibio-intolérance ou de stibio-toxicité, ou patients refusant le méglumine de l'antimoine à cause de sa voie d'administration, et les patients qui ne présentent aucune contre-indication ou intolérance aux macrolides. Tous les patients ont été mis sous clarithromycine per os à une dose de 15 mg/kg par jour pendant 10 jours par mois pendant 3 mois.

L'âge moyen de nos patients était de 5,8 ans, avec une légère prédominance masculine, le sexe ratio étant de 1,07. 83 % des patients sont originaires de la région de Marrakech-Safi, et 69 % résident dans le milieu urbain. Dans 79,3 % des cas la lésion était unique et se localise surtout au niveau du visage. La durée moyenne d'évolution des lésions était de 7 mois, le nodule

ulcéro-croûteux était la forme la plus prédominante (48,3 %), avec une taille moyenne de 11,3 mm. Le frottis cutané a été réalisé chez tous nos patients et a été positif dans 79,3 % des cas, pour le reste, nous avons effectué des biopsies cutanées.

Le taux de guérison était de 96.5%, sans effets secondaires notables.

La clarithromycine, par son efficacité, son administration orale facile, son coût accessible et son innocuité représente ainsi une très bonne alternative thérapeutique contre la leishmaniose cutanée de l'ancien monde. D'autres essais cliniques doivent être réalisés afin de déterminer la place de la clarithromycine dans l'arsenal thérapeutique de la leishmaniose cutanée.

Summary

Cutaneous leishmaniasis is a parasitic disease, due to the infestation of skin cells by different groups of protozoans belonging to the genus leishmania, which are transmitted by the bite of a sandfly (phlebotomine). It represents a major public health issue in our country.

It induces generally an ulcer-crusted skin lesion that leaves a depressed scar as the final result after healing, which constitutes the main problem of this disease. These lesions usually appear on uncovered areas of the body.

In Morocco, the classical treatment of cutaneous leishmaniasis is the meglumine antimoniate. Its major toxicity, painful intramuscular or intra-lesional injections especially for children, and the increasing resistance of leishmania species are all factors that have led to conduct several researches and studies in order to find a better therapeutic option. Clarithromycin is an efficacious antibiotic against several intracellular germs. Through this case series, we are going to evaluate its efficiency in the treatment of childhood cutaneous leishmaniasis.

This evaluative prospective study was conducted from December 2013 to December 2015 in the region of Marrakech-Safi in the department of dermatology at Mohamed VI University hospital. About 29 patients with skin lesions compatible with the diagnosis of cutaneous leishmaniasis, were included in this study. The inclusion criteria were as follow: patients under the age of 15, treated by meglumine antimoniate without any clinical and parasitological improvement, or presenting any of stibio-intolerance or stibio-toxicity signs, patients refusing the meglumine antimoniate because of the painful injections, also those who have no intolerance or allergy history to macrolides. Clarithromycin was administered by oral route according to a schedule of 15 mg/kg per day for 10 days. This cycle was repeated for three successive months.

The mean age of our patients was 5,8 years old, with a sex ratio of 1,07. Most of them (83 %) were from the region of Marrakech–Safi. 69 % were from urban areas. Nearly 2/3 of the patients had only one lesion. The lesions were localized in 67,3 % of cases on the face. On average, the evolutionary duration of the lesions was around 7 months. The predominant form was the ulcer–crusted nodule (48,3 %), with a mean diameter of 11,3 mm. in order to confirm the disease diagnosis, all the patients have had skin smear, which was positive in 79,3 % cases, for the rest of them, we practiced skin biopsies.

The cure rate was 96,5 %, with no major side effects.

According to our case series, the efficacy of clarithromycin, its easy oral administration, low price and safety make of this antibiotic a good therapeutic option against old world cutaneous leishmaniasis. Still, further clinical trials and researches should be carried out to establish the real place of clarithromycin in the therapeutic arsenal of cutaneous leishmaniasis.

ملخص

داء اللشمانيا الجلدي هو مرض طفيلي ناجم عن إصابة الخلايا الجلدية بأنماط مختلفة من الأوليات السوطية التي تنتقل عن طريق لدغة حشرات تسمى ذبابة الرمل. و يمثل هذا الداء إشكالية حقيقية للصحة العمومية في بلادنا.

وهو يؤدي إلى ظهور ندوب جلدية التي تكون عامة عبارة عن تقرحات قشرية على مستوى الأماكن المكشوفة من الجسم، تاركة بعد شفائها أثارا يصعب التخلص منها مع الوقت.

يعتبر أنتيمون الميغلويمين الدواء المعتمد لعلاج داء اللشمانيا الجلدي في المغرب. و نظرا للأعراض الجانبية الخطيرة التي يخلفها و الحقن المؤلمة خاصة بالنسبة للأطفال، إضافة إلى المقاومة النامية لأنواع اللشمانيا، فقد تم القيام بعدة تجارب سريرية للبحث عن بديل علاجي أفضل. الكلاريثروميسين مضاد حيوي جد فعال ضد عدة جراثيم خاصة تلك التي تكون داخل الخلايا. سنقوم من خلال دراستنا هذه، بتقييم فعاليته في علاج داء اللشمانيا الجلدي لدى الأطفال.

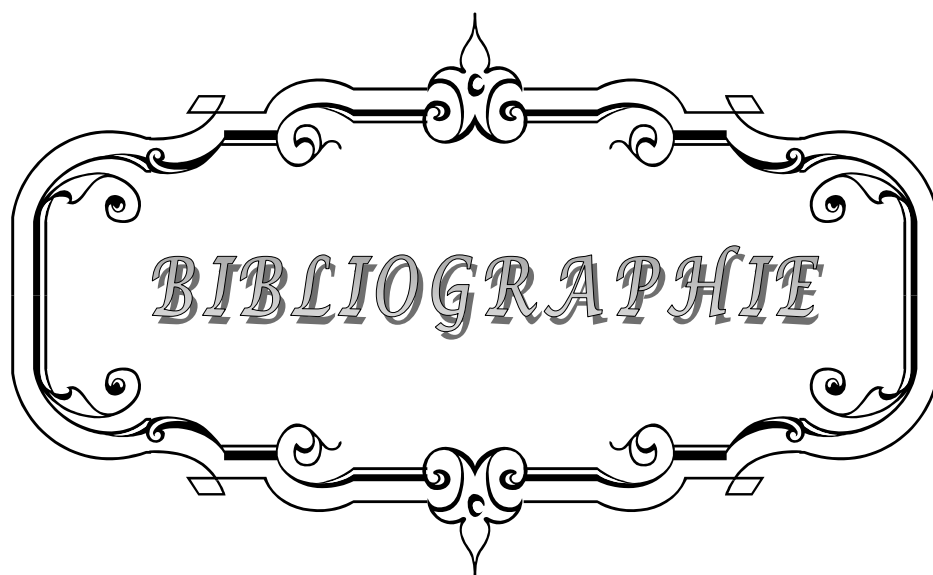
لقد قمنا بإجراء دراسة تقييمية مستقبلية لدى تسع و عشرين طفل مصابين بتقرحات جلدية، و التي تتوافق مع تشخيص داء اللشمانيا الجلدي. و هذا، على مدى سنتين في مصلحة الأمراض الجلدية التابعة للمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

و لقد أشركنا في هذه الدراسة من توفرت فيهم الشروط الآتية: أطفال تقل أعمارهم عن 15 سنة، و ليس لديهم أي مانع أو حساسية ضد الماكروليدات، الذين تم علاجهم بالأنتيمون الميغلويمين دون ملاحظة أي تحسن على المستويين السريري و الطفيلي، أو ظهور مضاعفات جانبية أدت إلى إيقاف العلاج، إضافة إلى المرضى الذين رفضوا هذا الدواء بسبب الآلام الناتجة عن الحقن. تم إعطاء الكلاريثروميسين لجميع مرضانا عن طريق الفم بجرعة 15 ملغ / كغ يوميا لمدة 10 أيام في الشهر لمدة 3 أشهر.

وكان متوسط عمر المرضى لدينا 5.8 سنة، مع سيادة طفيفة للذكورة بنسبة جنسية تقارب 1,07. 83% من المرضى كانوا من منطقة مراكش-آسفي، و 69% ينحدرون من مناطق حضرية. كان معدل عدد الأفات هو

واحدة لكل مريض لدى 79,3% من الحالات، و متمركزة أساسا في الوجه لدى 67,3% من الحالات. فيما كان متوسط مدة تطور المرض 7 أشهر. أما بالنسبة للمظهر السريري السائد للندوب، فقد كانت العقيدات التقرحية القشرية غالبية لدى 48,3% من المرضى، و بلغ متوسط قطر الآفة 11,3 ملم. تم تأكيد التشخيص من خلال تحليل الجلد عبر أخذ عينات من المسح الجلدي، و قد هذا كان الفحص ايجابيا لدى 79,3% من الحالات، أما بالنسبة لباقي المرضى فالتشخيص كان بخزعات الجلد.

ووصل معدل الشفاء لدى مرضانا إلى 96,5%، دون أي آثار جانبية ملحوظة. و بالتالي ففعالية الكلاريثروميسين، تكلفته المعقولة وسلامته تجعل منه بديلا علاجيا جيدا جدا ضد داء الليشمانيا الجلدي في العالم القديم. ومع ذلك، ينبغي إجراء المزيد من التجارب السريرية و الأبحاث لتحديد الفعالية الحقيقية للكلاريثروميسين ضد داء الليشمانيا الجلدي.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Organization WH, others.**
Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis
Geneva 22–26 March 2010.
2. **Gentilini M, Duflo B.**
Médecine tropicale
(5 e ed) Flammarion Médecine–Sciences. Paris; 1993.
3. **Rhajaoui M, Fellah H, Pralong F, Dedet JP, Lyagoubi M.**
Leishmaniasis due to *Leishmania tropica* MON-102 in a new Moroccan focus.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 2004;98(5):299–301.
4. **Laamrani A, El Idrissi LM, Ayoujil M, Mikou B, Barkai A, others.**
Lutte contre les leishmanioses.
Guide Act. 1997
5. **Rhajaoui M.**
Les leishmanioses humaines au Maroc: une diversité nosogéographique.
Pathol Biol. 2011;59(4):226–229.
6. **Aoun K, Bouratbine A.**
Cutaneous leishmaniasis in North Africa: a review.
Parasite. 2014;21:14.
7. **Layegh P, Khademi Z, Aghae MA, Moghiman T.**
Systemic Meglumine Antimoniate in Cutaneous Leishmaniasis of Children: Clinical and
Laboratory Complications.
J Pediatr Infect Dis Soc. 2014;piu021.
8. **Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, Naviafar P, Moghiman T.**
Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for
treatment of cutaneous leishmaniasis in children.
Am J Trop Med Hyg. 2009;80(2):172–175.
9. **Toledo Junior A, Daher AB, Amaral TA, Carvalho SFG, Romero GAS, Rabello A.**
Poor response to azithromycin in cutaneous leishmaniasis leading to a premature
interruption of a multicentric phase III clinical trial in Brazil.
Rev Soc Bras Med Trop. 2014;47(6):756–762.

10. **Masmoudi A, Dammak A, Chaaben H, Maalej N, Akrouf F, Turki H.**
Doxycycline for the treatment of cutaneous leishmaniasis.
Dermatol Online J. 2008;14(8).
11. **Prata A, Silva-Vergara ML, Costa L, Rocha A, Krolewiecki A, Silva JC, et al.**
Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis.
Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(1):65-69.
12. **Sazgarnia A, Zabolinejad N, Layegh P, Rajabi O, Berenji F, Javidi Z, et al.**
Antileishmanial activity of liposomal clarithromycin against *Leishmania major* Promastigotes.
Iran J Basic Med Sci. 2012;15(6):1210.
13. **safi ville.com**
Disponible sur: (<http://www.safi-ville.com/administration.php>)
14. **Jarry DM.**
Historique des leishmanioses et de leurs complexes pathogènes.
Leishmanioses Paris Ellipses AupelfUref. 1999;13-20.
15. **Chara D, Ravel C, Bañuls A-L, Haouas N, Lami P, Talignani L, et al.**
Evolutionary history of *Leishmania killicki* (synonymous *Leishmania tropica*) and taxonomic implications.
Parasit Vectors. 2015;8(1):198.
16. **Dedet JP.**
Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique.
Encycl Méd Chir Elsevier Paris. 2001;11.
17. **Pearson RD, de Queiroz Sousa A.**
Clinical spectrum of leishmaniasis.
Clin Infect Dis. 1996;1-11.
18. **Leishmanioses.**
Disponible sur:
(<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/1.html>)
19. **Tesh RB.**
The genus Phlebovirus and its vectors.
Annu Rev Entomol. 1988;33(1):169-181.

20. **Rossi E, Bongiorno G, Ciolli E, Di Muccio T, Scalone A, Gramiccia M, et al.**
Seasonal phenology, host–blood feeding preferences and natural Leishmania infection of *Phlebotomus perniciosus* (Diptera, Psychodidae) in a high–endemic focus of canine leishmaniasis in Rome province, Italy.
Acta Trop. 2008;105(2):158–165.
21. **Clementi A, Battaglia G, Floris M, Castellino P, Ronco C, Cruz DN.**
Renal involvement in leishmaniasis: a review of the literature.
NDT Plus. 2011;sfr008.
22. **Léger N, Depaquit J.**
Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses.
Rev Francaise Lab. 2001;2001(338):41–48.
23. **Farrar J, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ.**
Manson's tropical diseases.
Elsevier Health Sciences; 2013
24. **Oierard GE, Caumes J, Franchimont E, Gentilini C, others.**
Dermatologie tropicale. 1993
25. **Handman E.**
Leishmaniasis: current status of vaccine development.
Clin Microbiol Rev. 2001;14(2):229–243.
26. **Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, Zaatour A, Ben Alaya N, Bettaieb J, et al.**
Topical Paromomycin with or without Gentamicin for Cutaneous Leishmaniasis.
N Engl J Med. 7 févr 2013;368(6):524-32.
27. **Layegh P, Rahsepar S, Rahsepar AA.**
Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults.
Am J Trop Med Hyg. 2011;84(4):539–542.
28. **López L, Cruz C, Godoy G, M Robledo S, D Vélez I.**
Thermotherapy effective and safer than miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia.
Rev Inst Med Trop São Paulo. 2013;55(3):197–204.
29. **Lee SA, Hasbun R.**
Therapy of cutaneous leishmaniasis.
Int J Infect Dis. 2003;7(2):86–93.

30. **Organisation mondiale de la Santé.**
Investir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées
Troisième rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées. 2015
31. **Organization WH, others.**
Report of the consultative meeting on cutaneous leishmaniasis.
WHO Geneva. 2008
32. **Marty P, Le Fichoux Y, Pratlong F, Rioux JA, Rostain G, Lacour JP.**
Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania tropica* in a young Moroccan child observed in Nice, France.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1989;83(4):510.
33. **Pratlong F, Rioux J-A, Dereure J, Mahjour J, Gallego M, Guilvard E, et al.**
Leishmania tropica au Maroc. IV: Diversité isozymique intrafocale.
Ann Parasitol Hum Comparée. 1991;66(3):100-104.
34. **Fenniche S, Souissi A, Benmously R, Jannet SB, Marrak H, Mokhtar I.**
La leishmaniose cutanée de l'enfant en Tunisie: étude rétrospective de 60 cas.
Médecine Trop. 2006;66(5):456-460.
35. **Ajaoud M, Es-sette N, Hamdi S, El-Idrissi AL, Riyad M, Lemrani M.**
Detection and molecular typing of *Leishmania tropica* from *Phlebotomus sergenti* and lesions of cutaneous leishmaniasis in an emerging focus of Morocco.
Parasit Vectors. 2013;6:217.
36. **El Alami S, Aoufi S.**
Quatre-vingt-huit années de leishmaniose cutanée au Maroc.
Médecine Santé Trop. 2015;25(1):97-101.
37. **Organization WH, others.**
Weekly epidemiological record: relevé épidémiologique hebdomadaire.
World Health Organization; 2002
38. **Zaraa I, Ishak F, Kort R, El Euch D, Mokni M, Chaker E, et al.**
Childhood and adult cutaneous leishmaniasis in Tunisia.
Int J Dermatol. 2010;49(7):790-793.
39. **Qasmi S, Elguelbazouri N, Belgnaoui FZ, Marcil T, Bouhllab J, Senouci K, et al.**
Childhood cutaneous leishmaniasis: Experience of a Moroccan unit of dermatology.
Dermatol Online J. 2008;14(12).

40. **Layegh P, Moghiman T, Hoseini SAA.**
Children and cutaneous leishmaniasis: a clinical report and review.
J Infect Dev Ctries. 2013;7(8):614–617.

41. **Zait H, Hamrioui B.**
Leishmanioses cutanées en Algérie Bilan de 386 cas diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger de 1998 à 2007.
Rev Francoph Lab. 2009;2009(412):33–39.

42. **Talari SA, Talaei R, Shajari G, Vakili Z, Taghaviardakani A.**
Childhood cutaneous leishmaniasis: report of 117 cases from Iran.
Korean J Parasitol. 2006;44(4):355–360.

43. **Kahime K, Boussaa S, Laamrani–El Idrissi A, Nhammi H, Boumezzough A.**
Epidemiological study on acute cutaneous leishmaniasis in Morocco.
J Acute Dis. 2015

44. **Amin TT, Al–Mohammed HI, Kaliyadan F, Mohammed BS.**
Cutaneous leishmaniasis in Al Hassa, Saudi Arabia: epidemiological trends from 2000 to 2010.
Asian Pac J Trop Med. 2013;6(8):667–672.

45. **Mihoubi I, Picot S, Hafirassou N, de Monbrison F.**
Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Algeria.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008;102(11):1157–1159.

46. **Elmahallawy EK, Martinez AS, Rodriguez–Granger J, Hoyos–Mallecot Y, Agil A, Mari JMN, et al.**
Diagnosis of leishmaniasis.
J Infect Dev Ctries. 2014;8(8):961–972.

47. **Dedet J–P.**
Médecine tropicale: Les leishmanioses.
Ellipses Marketing; 1999. 253 p.

48. **Masmoudi A, Hariz W, Marrekchi S, Amouri M, Turki H.**
Old World cutaneous leishmaniasis: diagnosis and treatment.
J Dermatol Case Rep. 2013;7(2).

49. **Rashid AM.**
Diagnosis of Leishmaniasis in Children. 2015
50. **Chiheb S, Slaoui W, Mouttaqui T, Riyad M, Benchikhi H.**
Les leishmanioses cutanées à *Leishmania major* et à *Leishmania tropica* au Maroc: aspects épidémiolo-cliniques comparatifs de 268 cas.
Pan Afr Med J. 2014 ;19.
51. **Aoun K, Abda IB, Bousslimi N, Bettaieb J, Siala E, Abdallah RB, et al.**
Caractérisation comparative des trois formes de leishmaniose cutanée endémiques en Tunisie.
Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Elsevier; 2012. p. 452-458.
52. **Bousslimi N, Aoun K, Ben-Abda I, Ben-Alaya-Bouafif N, Raouane M, Bouratbine A.**
Epidemiologic and clinical features of cutaneous leishmaniasis in southeastern Tunisia.
Am J Trop Med Hyg. 2010;83(5):1034-1039.
53. **Sharifi I, Fekri AR, Aflatoonian MR, Nadim A, Nikian Y, Kamesipour A.**
Cutaneous leishmaniasis in primary school children in the south-eastern Iranian city of Bam, 1994-95.
World Health Organ. 1998;76(3):289.
54. **Shoaib S, Tauheed S, Hafeez A.**
Cutaneous leishmaniasis: an emerging childhood infection.
J Ayub Med Coll Abbottabad. 2007;19(4):40-41.
55. **Sharifi I, Poursmaelian S, Aflatoonian MR, Ardakani RF, Mirzaei M, Fekri AR, et al.**
Emergence of a new focus of anthroponotic cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania tropica* in rural communities of Bam district after the earthquake, Iran.
Trop Med Int Health. 2011;16(4):510-513.
56. **Ali A, Rehman TU, Qureshi NA, Rahman HU.**
New endemic focus of cutaneous leishmaniasis in Pakistan and future epidemics threats.
Asian Pac J Trop Dis. 2016;6(2):155-159.
57. **Kidar A, Essahbi I, Kourda M, Abboud A, Hachani R, Haouas N, et al.**
Localisation palmoplantaire des leishmanioses cutanées de l'enfant. Étude de 12 cas.
Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Elsevier Masson; 2012. p. B155.

58. **Killick-Kendrick R, Peters W, others.**
Appendix II. Methods for the study of phlebotomine sandflies.
Leishmaniasis Biol Med Vol Biol Epidemiol. 1987;473-497.
59. **Khatri ML, Di Muccio T, Gramiccia M.**
Cutaneous leishmaniasis in North-Western Yemen: A clinicoepidemiologic study and Leishmania species identification by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis.
J Am Acad Dermatol. 2009;61(4):e15-e21.
60. **Inci R, Ozturk P, Mulayim MK, Ozyurt K, Alatas ET, Inci MF.**
Effect of the Syrian Civil War on Prevalence of Cutaneous Leishmaniasis in Southeastern Anatolia, Turkey.
Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2015;21:2100.
61. **Bari AU.**
Childhood cutaneous leishmaniasis.
J Clin Diagn Res. 2008;2:973-978.
62. **Aktürk H, Apa H, Kundak S, Bayram N, Sorguç Y, Ayhan FY, et al.**
Two Pediatric Cases with Cutaneous Leishmaniasis in İzmir. 2015
63. **Fatima A, Faiza S, Hajiba F, Francine P, Dedet J-P, Asmae H, et al.**
Epidemiological characteristics of a new focus of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania tropica in Settat, Morocco.
Acta Trop. 2015;150:116-121.
64. **de Vries HJ, Reedijk SH, Schallig HD.**
Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management.
Am J Clin Dermatol. 2015;16(2):99-109.
65. **Chouihi E, Amri F, Bouslimi N, Siala E, Selmi K, Zallagua N, et al.**
Les cultures sur milieu NNN dans le diagnostic biologique des leishmanioses.
Pathol Biol. 2009;57(3):219-224.
66. **Espir TT, Guerreiro TS, de Farias Naiff M, de Paula Figueira L, Soares FV, da Silva SS, et al.**
Evaluation of different diagnostic methods of American Cutaneous Leishmaniasis in the Brazilian Amazon.
Exp Parasitol. 2016

67. **Chraiet-Rezgani K, Alaya NB-B, Habboul Z, Hajjej Y, Aoun K.**
Aspects épidémiologiques et cliniques de la leishmaniose cutanée à Kairouan-Tunisie et particularités chez l'enfant.
Société Pathol Exot. 2016;1-4.
68. **Vega-López F.**
Diagnosis of cutaneous leishmaniasis.
Curr Opin Infect Dis. 2003;16(2):97-101.
69. **Farahmand M, Nahrevanian H, Shirazi HA, Naeimi S, Farzanehnejad Z.**
An overview of a diagnostic and epidemiologic reappraisal of cutaneous leishmaniasis in Iran.
Braz J Infect Dis. 2011;15(1):17-21.
70. **Mokni M, Mebazaa A, Boubaker S.**
Histology of cutaneous leishmaniasis.
Ann Dermatol Vénérologie. 2011;138(4):354-6.
71. **Izri A, Belazzoug S.**
Diagnostic de laboratoire des leishmanioses rencontrées en Algérie.
Rev Francoph Lab. 2007;2007(396):3-10.
72. **Di Muccio T, Scalone A, Bruno A, Marangi M, Grande R, Armignacco O, et al.**
Epidemiology of Imported Leishmaniasis in Italy: Implications for a European Endemic Country.
PloS One. 2015;10(6):e0129418.
73. **Koltas IS, Eroglu F, Uzun S, Alabaz D.**
A comparative analysis of different molecular targets using PCR for diagnosis of old world leishmaniasis.
Exp Parasitol. 2016;164:43-48.
74. **Antonio L de F, Fagundes A, Oliveira RVC, Pinto PG, Bedoya-Pacheco SJ, Vasconcellos É de CF, et al.**
Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis.
Rev Inst Med Trop São Paulo. 2014;56(5):375-380.
75. **Frézard F, Demicheli C, Ribeiro RR.**
Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs.
Molecules. 2009;14(7):2317-2336.

76. **Yesilova Y, Surucu HA, Ardic N, Aksoy M, Yesilova A, Oghumu S, et al.**
Meglumine antimoniate is more effective than sodium stibogluconate in the treatment of cutaneous leishmaniasis.
J Dermatol Treat. 2015;1-5.
77. **Berman JD.**
Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies.
Rev Infect Dis. 1988;10(3):560-586.
78. **Kharfi M, Benmously R, Fekih NE, Daoud M, Fitouri Z, Mokhtar I, et al.**
Childhood leishmaniasis: report of 106 cases.
Dermatol Online J. 2004;10(2).
79. **Boecken G, Sunderkötter C, Bogdan C, others.**
Diagnostik und Therapie der kutanen und mukokutanen Leishmaniasis in Deutschland.
J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9(Suppl 8):1-51.
80. **Palacios R, Osorio LE, Grajalew LF, Ochoa MT.**
Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species.
Am J Trop Med Hyg. 2001;64(3):187-193.
81. **Cruz A, Rainey PM, Herwaldt BL, Stagni G, Palacios R, Trujillo R, et al.**
Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate.
J Infect Dis. 2007;195(4):602-608.
82. **Mlika RB, Hamida MB, Hammami H, Jannet SB, Badri T, Fenniche S, et al.**
Should we continue to indicate meglumine antimoniate as first-line treatment for cutaneous leishmaniasis in Tunisia.
Dermatol Ther. 2012;25(6):615-618.
83. **Monge-Maillo B, López-Vélez R.**
Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis.
Drugs. 2013;73(17):1889-1920.
84. **Solomon M, Schwartz E, Pavlotsky F, Sakka N, Barzilai A, Greenberger S.**
Leishmania tropica in children: a retrospective study.
J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):271-277.

85. **Iraji F, Vali A, Asilian A, Shahtalebi M–A, Momeni AZ.**
Comparison of intralesionally injected zinc sulfate with meglumine antimoniate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis.
Dermatology. 2004;209(1):46–49.
86. **Khatami A, Talaei R, Rahshenas M, Khamesipour A, Mehryan P, Tehrani S, et al.**
Dressings combined with injection of meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled clinical trial.
PloS One. 2013;8(6):e66123.
87. **Mohammadzadeh M, Behnaz F, Golshan Z.**
Efficacy of glucantime for treatment of cutaneous leishmaniasis in Central Iran.
J Infect Public Health. 2013;6(2):120–124.
88. **Karamian M, Bojd MF, Salehabadi A, Hemmati M, Barati DA.**
Effectiveness of meglumine antimoniate against *L. tropica* in a recently emerged focus of cutaneous leishmaniasis in Birjand, eastern Islamic Republic of Iran
East Mediterr Health J. 2015;21(4):280.
89. **Rubiano LC, Miranda MC, Arenas SM, Montero LM, Rodríguez–Barraquer I, Garcerant D, et al.**
Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children.
J Infect Dis. 2012;jir816.
90. **Izri A, Bendjaballah A, Andriantsoanirina V, Durand R.**
Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania killicki*, Algeria.
Emerg Infect Dis. 2014;20(3):502.
91. **Croft SL, Yardley V.**
Chemotherapy of leishmaniasis.
Curr Pharm Des. 2002;8(4):319–342.
92. **Alvar J, Croft S, Olliaro P.**
Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis.
Adv Parasitol. 2006;61:223–274.
93. **Goyonlo VM, Vosoughi E, Kiafar B, Nahidi Y, Momenzadeh A, Taheri AR.**
Efficacy of intralesional amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis.
Indian J Dermatol. 2014;59(6):631.

94. **Del Rosal T, Artigao FB, Miguel MJG, De Lucas R, Del Castillo F.**
Successful treatment of childhood cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B: report of two cases.
J Trop Pediatr. 2010;56(2):122-124.
95. **Paradisi A, Capizzi R, Zampetti A, Proietti I, De Simone C, Feliciani C, et al.**
Atypical multifocal cutaneous leishmaniasis in an immunocompetent patient treated by liposomal amphotericin B.
J Infect. 2005;51(5):e261-e264.
96. **Wortmann G, Zapor M, Ressler R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, et al.**
Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis.
Am J Trop Med Hyg. 2010;83(5):1028-1033.
97. **Nikandish M, Goyonlo VM, Taheri AR, Kiafar B, others.**
Ocular leishmaniasis treated by intralesional amphotericin B.
Middle East Afr J Ophthalmol. 2016;23(1):153.
98. **Deroure B, Charpentier B, Saliba F, Dürrbach A.**
Néphrotoxicité de l'amphotéricine B: mise au point.
J Mycol Médicale Journal Med Mycol. 2006;16(2):82-86.
99. **McGwire BS, Satoskar AR.**
Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment.
Qjm. 2013;hct116.
100. **Hellier I, Dereure O, Tournillac I, Pratlong F, Guillot B, Dedet J-P, et al.**
Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis by pentamidine isethionate.
Dermatology. 2000;200(2):120-123.
101. **Strobel M, d'Diaye B, Renault-Steens C, Dedet JP, Marchand JP.**
Traitement de la Leishmaniose cutanée par le Métronidazole.
Médecine Mal Infect. 1978;8(3):98-101.
102. **Wahba A, Cohen C.**
Cutaneous leishmaniasis: inefficacy of treatment with metronidazole.
Arch Dermatol. 1977;113(9):1299.
103. **Belhadjali H, Elhani I, Youssef M, Babba H, Zili J.**
Traitement de la leishmaniose cutanée par le métronidazole: étude de 30 cas.
Presse Med. 2009;38(2):325-326.

- 104. Masmoudi A, Dammak A, Bouassida S, Elleuch N, Akrouf F, Turki H, et al.**
Intérêt du métronidazole dans le traitement de la leishmaniose cutanée.
Thérapie. 2007;62(1):68-69.
- 105. Long PI.**
Cutaneous leishmaniasis treated with metronidazole.
JAMA. 1973;223(12):1378-1379.
- 106. Pedersen JK, Sawicki S.**
Metronidazole therapy for cutaneous leishmaniasis.
Arch Dermatol. 1975;111(10):1343-1344.
- 107. Machado PR, Penna G.**
Miltefosine and cutaneous leishmaniasis.
Curr Opin Infect Dis. 2012;25(2):141-144.
- 108. Neub A, Krahl D, Stich A, Amon U.**
Cutaneous infection with *Leishmania infantum* in an infant treated successfully with miltefosine.
JDDG J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6(12):1061-1064.
- 109. Rahman SB, ul Bari A, Mumtaz N.**
Miltefosine in cutaneous leishmaniasis.
J Coll Physicians Surg Pak. 2007;17(3):132-5.
- 110. Yoav Keynan MD, Keynan Y, Larios OE, Wiseman MC, Plourde M, Ouellette M.**
Use of oral miltefosine for cutaneous leishmaniasis in Canadian soldiers returning from Afghanistan.
Can J Infect Med Microbiol. 2008;19(6):394-396.
- 111. Mohebbi M, Fotouhi A, Hooshmand B, Zarei Z, Akhoundi B, Rahnema A, et al.**
Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran.
Acta Trop. 2007;103(1):33-40.
- 112. Kevric I, Cappel MA, Keeling JH.**
New world and old world *Leishmania* infections: a practical review.
Dermatol Clin. 2015;33(3):579-593.

- 113. Sapadin AN, Fleischmajer R.**
Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications.
J Am Acad Dermatol. 2006;54(2):258-265.
- 114. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology.**
Australas J Dermatol. 2014;55(2):111-118.
- 115. Masmoudi A, Boudaya S, Bouzid L, Frigui F, Meziou TJ, Akrouf F, et al.**
Leishmaniose sporotrichoïde de la verge.
Société Pathol Exot. 2005;98(5):380-381.
- 116. Trop M.**
La Doxycycline.
Médecine Trop. 2009;69(6):556-558.
- 117. Fourtillan JB.**
Propriétés pharmacocinétiques des nouveaux macrolides. A propos de l'azithromycine.
Médecine Mal Infect. 1995;25(11):1142-1152.
- 118. Sinagra Á, Luna C, Abraham D, Iannella M del C, Riarte A, Krolewiecki AJ.**
The activity of azithromycin against *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in the golden hamster model.
Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(6):627-630.
- 119. Silva HDM, Arturo CB.**
Uso de azitromicina en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.
Piel. 2011;26(7):361-362.
- 120. Teixeira AC, Paes MG, Guerra J de O, Prata A, Silva-Vergara ML.**
Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil.
Rev Inst Med Trop São Paulo. 2008;50(3):157-160.
- 121. Teixeira AC, Paes MG, Guerra J de O, Prata A, Silva-Vergara ML.**
Low efficacy of azithromycin to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil.
Rev Inst Med Trop São Paulo. 2007;49(4):235-238.
- 122. Krolewiecki A, Leon S, Scott P, Abraham D.**
Activity of azithromycin against *Leishmania major* in vitro and in vivo.
Am J Trop Med Hyg. 2002;67(3):273-277.

- 123. Minodier P, Zambelli L, Mary C, Faraut F, Garnier J-M, Berbis P.**
Cutaneous leishmaniasis treated with azithromycin in a child.
Pediatr Infect Dis J. 2008;27(1):80-81.
- 124. Daoud S, Boushi L.**
Azithromycin, ineffective in the treatment of old-world cutaneous leishmaniasis.
Int J Dermatol. 2006;45(9):1126-1128.
- 125. Layegh P, Yazdanpanah MJ, Vosugh EM, Pezeshkpoor F, Shakeri MT, Moghiman T.**
Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis.
Am J Trop Med Hyg. 2007;77(1):99-101.
- 126. Momeni AZ, Shafiei A, Emamjoh M, Aminjavaheri M, Momeni A.**
Azithromycin is not effective in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis.
Eur J Dermatol. 2006;16(6):701-702.
- 127. Buxeraud J.**
Clarithromycine.
Actual Pharm. 2008;47(475):35-38.
- 128. Cornish P.**
Les nouveaux macrolides: l'azithromycine et la clarithromycine.
Can J Clin Pharmacol. 1995;2(4):153-166.
- 129. Lecomte F, Benhamou D.**
Les nouveaux macrolides.
Rev Médecine Interne. 1998;19(4):255-261.
- 130. ZECLAR 50 mg/ml glé p susp buv – Vidal.fr.**
Disponible sur: (https://www.vidal.fr/Medicament/zeclar_50_mg_ml_gle_p_susp_buv-18054.htm)
- 131. Zhang W-W, Matlashewski G.**
Immunization with a Toll-like receptor 7 and/or 8 agonist vaccine adjuvant increases protective immunity against *Leishmania major* in BALB/c mice.
Infect Immun. 2008;76(8):3777-3783.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسترَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدلاً رِعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ،

للسالِحِ والطالِحِ، والصدِيقِ والعدوِ.

وأن أثنى على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاهِ.

وأن أوقِرَ من علّمني، وأعلّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أحياناً لِكُلِّ زميلٍ في

المهنةِ الطبيّةِ مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهَ على ما أقولَ شهيد

داء الليشمانيا الجلدي لدى الأطفال: فائدة الكلاريثروميسين

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية 30 / 06 / 2016

من طرف

الآنسة زينب به

المزداة في 09 شتنبر 1990 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الليشمانيا الجلدي، الطفل، الكلاريثروميسين.

اللجنة

الرئيس	السيد	س. أمل
المشرف	السيدة	و. حكار
الحكام	السيدة	نورة طاسي
	السيدة	ع. بورهوات
	السيدة	غزلان ضريس
	السيدة	أستاذة مبرزة في طب الأطفال