

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 87

ACTUALITES SUR LA LEISHMANIOSE
VISCERALE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2018

PAR

Mme. Khadija AARAB
Née le 24 Mai 1990 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Leishmaniose viscérale – Leishmania infantum – Leishmania donovani.

JURY

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENTE

Mme. Z. LEMKHENTE

Professeur de Parasitologie

RAPPORTEUR

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. M. BOUCHRIK

Professeur de Parasitologie Mycologie

JUGES

سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ الْعَلِيمُ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّا أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005 Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



Chief de Service des Ressources
Humaines
Abdellah KHALIL

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

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

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

*À MES TRÈS CHERS PARENTS,
Mohamed AARAB et Zahra HOUMMAD*

*Pour leur patience et tous les sacrifices qu'ils ont consentis pendant mes
longues années d'étude.*

*Votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour
persévérer et pour prospérer dans la vie.*

*Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime
et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime
que je ressens.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous procurer santé, bonheur et longue vie afin
que je puisse vous combler à mon tour.*

Je vous aime Papa et Maman.

À MES TRÈS CHERS ET ADORABLES frère et soeurs

Abdelkarim, Sara et Meriem AARAB

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A TAREK BOURICHI

Mon époux et compagnon de route, pour son infailible soutien, son implication totale, et son enthousiasme à l'égard de mes travaux comme de la vie en général. Notre couple a grandi en même temps que mon projet scientifique, le premier servant de socle solide à l'épanouissement du second.

Merci de m'avoir tenu la main jusqu'aux dernières lignes de cette thèse.

***A MES DEUX ADORABLES FILLES
OUMAYMA ET MALAK***

J'ai été loin de vous ces dernières années, mais vous avez toujours été là.

Pour tous les moments d'évasions et de bonheur que vous me procurez.

Trouvez ici l'expression de mon profond amour.

***À TOUTE MA FAMILLE AARAB,
HOUMMAD ET BOURICHI***

Je vous dédie ce travail en témoignage du

Respect, des liens familiaux et

De l'amour qui nous rassemblent.

À MES AMIES DE TOUJOURS :

Jihane BENAMRANE, Chaimae ABICH et Hajar AZRIB

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables
que nous avons passés ensemble*

*Vous avez rayonné merveilleusement dans ma vie et vous le resterez
toujours.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond,
mon affection la plus sincère et ma grande reconnaissance.*

A tous les professeurs auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.

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



Remerciements

A notre Maitre et Présidente de thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la
présidence de notre jury de thèse.*

*J'ai été très touchée par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de
juger ce travail.*

*Veillez trouver, chère maitre, dans ce modeste travail, l'expression de ma
très haute considération et ma profonde gratitude.*

*A notre Maitre et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur Zohra LEMKHENTE
Professeur de Parasitologie*

*Cher professeur, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre
encadrement.*

*Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles ainsi
que votre entière disponibilité.*

Ce fut un honneur et un privilège de travailler avec vous.

*Aucun remerciement ne saurait être suffisant pour vous témoigner ma
reconnaissance la plus profonde.*

*A notre Maitre et Juge de thèse
Madame le professeur Mouna NAZIH
Professeur d'Hématologie*

*Je suis particulièrement touchée par la spontanéité et la gentillesse avec
laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.
Je Vous remercie pour ce grand honneur que vous me faites.
Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime et haute
vénération.*

A notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur le professeur Mourad BOUCHRIK
Professeur de Parasitologie

Cher maître, Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.
Votre compétence, votre gentillesse ainsi que votre modestie sont connus de
tous.
Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime et haute
vénération.



Liste des abréviations

Abréviations

« L. » infantum	: Leishmania infantum
Ac	: Anticorps
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AmB	: Amphotéricine B
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AP	: Agglutination passive
ARN	: Acide Ribonucléique
ATP	: Adénosine tri phosphate
CD4	: Cluster de différenciation 4
CRP	: Protéine C réactive
DAT	: Direct Agglutination Test
DDT	: Dichloro Diphényl Trichloroéthane
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra Acétique
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ES	: Electrosynérèse
HAI	: Hémagglutination indirecte
HLA	: Humain Leukocyte Antigen
IFI	: Immuno Fluorescence Indirecte
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
INF-γ	: Interféron gamma

LC	: Leishmaniose Cutanée
LCC	: Leucocytoconcentration
LV	: Leishmaniose Viscérale
LVI	: Leishmaniose viscérale infantile
MGG	: May-Grunwald- Giemsa
NK	: Naturel-Killer
NNN	: NovyMac-Neal-Nicolle
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PKDL	: post kala-azar dermal leishmaniasis
PMO	: Ponction de la moelle osseuse
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor Alpha
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine



Liste des illustrations

Listes des figures

Figure 1. Forme promastigote de <i>Leishmania</i> sp. (M.G.G *1000)	9
Figure 2. Forme amastigote de <i>Leishmania</i> sp sur un frottis de moelle chez un enfant atteint de LV (M.G.G *1000)	9
Figure 3. Femelle du phlébotome gorgée du repas sanguin	12
Figure 4 . Le cycle évolutif de la leishmaniose	14
Figure 5. Distribution des différentes formes de leishmanioses à travers le monde. (Handman., 2001)	18
Figure 6. Aires d'extension des deux taxons de <i>Leishmania</i> responsables de leishmaniose viscérale et localisation des principaux foyers d'endémie : foyers chinois(1), centre asiatique(2), méditerranéen(3), indien(4), Est-africain(5) et du Nord-Est brésilien(6)	20
Figure 7. Evolution du nombre de cas de leishmaniose viscérale enregistré au Maroc durant la période de 1995 à 2016	21
Figure 8. Présentation clinique selon l'importance relative de la prolifération parasitaire et de la réaction immunitaire. PKDL : post kala-azar dermal leishmaniasis	25
Figure 9. Aspect clinique d'un enfant atteint de la LV	30
Figure 10. Leishmaniose viscérale : forme évoluée	31
Figure 11. Manifestations cutanées du Kala azar indien	32
Figure 12. IFI positive (*400)	37
Figure 13. Résultats de diagnostic de leishmaniose par le western blot	40
Figure 14. Leishmaniose gastrique : plusieurs amas de formes amastigotes (hematoxyline-éosine - x 400)	43
Figure 15. Frottis de moelle osseuse : leishmanies intra-macrophagiques (MGG × 400) [37]	44
Figure 16. Myéloculture : formes promastigotes (× 1000)	45

Listes des tableaux

Tableau 1. Classification taxonomique des leishmanies selon les caractères isoenzymatiques	8
Tableau 2. Répartition, par région, du nombre de cas de Leishmaniose Viscérale enregistré au Maroc durant la période de 2011 à 2016	22
Tableau 3. Les principales molécules proposées pour le traitement des leishmanioses viscérales méditerranéennes et leurs cibles	61



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I) HISTORIQUE	3
1) Dans le Monde	4
2) Au Maroc	5
II) EPIDEMIOLOGIE	6
1) L'agent pathogène	7
1.1 Classification	7
1.2 Morphologie et structure de parasite	8
2) Vecteur	10
3) Réservoir	12
4) Le cycle de parasite	13
4.1 Chez le vecteur	13
4.2 Chez l'hôte définitif	13
5) Les différents modes de contamination	15
6) Les facteurs de risque de la leishmaniose viscérale.....	15
7) Répartition géographique.....	17
7.1 Répartition géographique des leishmanioses dans le monde.....	17
7.2 Epidémiologie de la leishmaniose viscérale dans le monde.....	18
7.3 Epidémiologie de la leishmaniose viscérale au Maroc	20
III) PHYSIOPATHOLOGIE	23
1) Réponse immunitaire	24
2) Symptomatologie.....	25

IV) LES ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	28
1) La leishmaniose viscérale infantile (LVI).....	29
2) La leishmaniose viscérale de l'adulte immunocompétent	31
3) La leishmaniose viscérale de l'adulte immunodéprimé	32
4) La leishmaniose cutanée	33
V) DIAGNOSTIC	34
1) Diagnostic de présomption	35
1.1 Arguments Épidémiologiques	35
1.2 Arguments Cliniques	35
1.3 Arguments Biologiques	35
1.3.1 Tests hémato-biochimiques	35
1.3.2 Tests immunologiques	36
2) Diagnostic de certitude	42
2.1 Prélèvements	42
2.2 Examen direct	44
2.3 La culture	44
2.4 Leucocytoconcentration (LCC).....	45
2.5 Inoculation à l'animal	46
2.6 La biologie moléculaire	46
2.7 La recherche d'antigénurie	47
VI) TRAITEMENT	48
1) Traitement parentéral.....	49
1.1 Les dérivés d'antimoine.....	49

1.2 L'amphotéricine B.....	51
1.3 La pentamidine.....	52
2) Traitement oral.....	55
2.1 Miltéfosine.....	55
2.2 La sitamaquine.....	55
2.3 L'allopurinol.....	56
3) Immunothérapie.....	57
4) Facteurs influençant le choix de la thérapie.....	58
5) Stratégies thérapeutiques.....	59
5.1 Chez le patient immunocompétent.....	59
5.2 Chez l'immunodéprimé.....	60
6) Optimisation.....	62
VII) PREVENTION.....	64
1) Action sur le vecteur.....	65
2) Action sur le réservoir.....	65
3) Vaccination.....	66
CONCLUSION.....	67
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	



Les leishmanioses sont des maladies communes à l'homme et à certains mammifères. Elles sont dues à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania* qui sont transmis par la piquûre d'un insecte diptère vecteur hématophage de 2 à 4mm de long, le phlébotome femelle.

La plupart de ces infections se présentent comme des zoonoses, c'est-à-dire, impliquent un vertébré réservoir autre que l'homme : marsupial, édenté, canidé, rongeur. Un petit nombre seulement se comportent comme des anthroponoses : l'homme constitue alors le seul réservoir connu [1].

On connaît actuellement plus de 20 espèces de leishmanies pathogènes chez l'homme, réparties dans 88 pays et quatre continents [2], et qui sont transmises par une trentaine d'espèces de phlébotomes, ce qui entraîne de grandes variations épidémiologiques et cliniques dont on distingue trois entités : la leishmaniose viscérale (LV), la leishmaniose cutanée et la leishmaniose cutanéomuqueuse.

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

L'objectif de ce travail est donc la mise en point d'une synthèse globale des données actuelles concernant la leishmaniose viscérale en particulier en discutant son profil épidémiologique ainsi que les importantes avancées enregistrées ces dernières années, tant sur le plan thérapeutique que diagnostique ou physiopathologique.



I) HISTORIQUE

1) Dans le Monde :

*Les leishmanioses étaient connues depuis longtemps, la première description clinique moderne est celle de McNaught en 1882 et c'est Cunningham en 1885 qui découvrit les parasites dans un prélèvement de bouton d'Orient [3].

* En 1898, en Ouzbékistan, le médecin militaire Borovsky mentionna un protozoaire dans des prélèvements d'ulcère, sans déterminer le statut taxonomique [4].

* Le parasite *Leishmania* fut découvert par Sir William Leishman en 1900 dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-Dum (l'un des anciens noms de la leishmaniose viscérale) en Inde, alors qu'il publiait ses résultats en 1903. La même année, Charles Donovan, identifia le même parasite dans une biopsie de rate [4]. Le parasite fut nommé *Leishmania donovani* et la forme promastigote est appelée corps de *Leishman donovani* [5].

*En 1904, Mesnil rapproche les agents des deux formes. La même année, Rogers décrit dans une culture in vitro de sang citraté des formes flagellées [4].

*En 1908, Nicolle et Comte découvrent les mêmes protozoaires chez le chien, puis chez le cheval et le chat. Ils font ainsi de cette infection une maladie commune à l'homme et aux autres mammifères et ouvrent la voie aux recherches épidémiologiques [3].

*En 1911, Carlos Chagas envisageait la présence de l'infection dans le bassin de l'amazone.

*En 1921, les frères Sergent et leurs collaborateurs établirent le rôle du vecteur des phlébotomes en réussissant la transmission du bouton d'orient par application des broyats de ses insectes sur les scarifications cutanées.

*La transmission par le phlébotome a été découverte en Inde en 1924 par les frères Sergent pour *L.donovani* et au Maghreb en 1926 par Parrot et Donatien pour *L.infantum*. Ces deux derniers ont démontré les huit années suivantes le rôle des chiens dans le cycle de *L.infantum* [6].

*Le cycle du parasite ainsi que sa répartition géographique furent étudiés de 1925 à 1928 par Alder, Théoder et Christopher.

*En 1937, Cunha et Chagas : isolement de *Leishmania chagasi*, agent de la leishmaniose viscérale en Amérique [7].

*En 1949, Eglisse donna une classification des leishmanioses d'après la morphologie, les caractéristiques de la culture, la clinique et les aspects épidémiologiques d'infection chez l'être humain et autres hôtes naturels [4].

*En 1974, Chance, Gardener et Peters reconnaissaient l'appartenance de *Leishmania chagasi* au complexe *donovani-infantum*. La synonymie était établie entre *Leishmania chagasi* et *Leishmania infantum* en 1980.

*La chimiotaxonomie, mise en place par Maazoom en 1981 s'est révélée performante en matière d'étude écoépidémiologique des foyers leishmaniens et d'un point de vue fondamental, elle a permis des études taxonomiques des leishmanies [8].

2) Au Maroc :

La LV est connue depuis plusieurs décennies. Le premier cas du kala-azar infantile a été décrit à Tanger en 1921. Alors qu'une LV chez l'adulte a été rapportée chez une infirmière à Meknès en 1922 [9].

*D'autres cas ont été rapportés aussi à Ouazzane par Fabien Luengo en 1929 et à Kalâat Sraghna par Blanc en 1933.

*A partir de 1957, plusieurs travaux ont été réalisés. En effet, Cadi Soussi M. et al. (1974) ont étudié la répartition géographique de la leishmaniose viscérale et cutanée au Maroc.

*Agoumi et al ont proposé de leur part une mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc pendant la période 1975-1989. Et à partir du 31 Mars 1995, les leishmanioses sont devenues des maladies à déclaration obligatoire ce qui a permis une meilleure connaissance de leur profil épidémiologique à l'échelle nationale [10,11].



II) EPIDEMIOLOGIE

1) L'agent pathogène :

1.1 Classification :

Les leishmanies sont des protozoaires appartenant au genre *Leishmania* (Ross, 1903) ; la place de ce genre dans la classification de Levine et al (1980) est la suivante :

Règne : *Protista* (Haeckel 1866)

Sous-Règne : *Protozoa* (Goldfuss 1817, emend Siebold 1848)

Embranchement : *Sarcomastigophora* (Honigberg et Balamuth 1963)

Sous-Embranchement : *Mastigophora* (Diesing 1866)

Classe : *Zoomastigophorea* (Calkins 1909)

Ordre : *Kinetoplastida* (Honigberg 1963, Emend Vickerman 1976)

Sous-Ordre : *Trypanosomatina* (Kent 1880)

Famille : *Trypanosomatidae* (Doflein 1901, Emend Grobben 1905)

Genre: *Leishmania* (Ross 1903)

Sous genre: *-Leishmania*

-Viannia [5].

Dans le genre *Leishmania*, on distingue deux sous-genres définis par le site de développement du parasite chez le vecteur:

*Le sous-genre *Leishmania* est caractérisé par un développement supra pylorique (Jonction intestin moyen-intestin postérieur du vecteur).

*le sous-genre *Viannia*, par un développement péri pylorique (n'importe quel point de l'intestin) [12].

On regroupe habituellement les espèces de *Leishmania* en complexes selon la similarité biochimique de leurs isozymes (Tableau 1).

Tableau 1. Classification taxonomique des leishmanies selon les caractères isoenzymatiques [13]

Tableau I : Classification taxonomique des leishmanies selon les caractères isoenzymatiques (OMS, 1990).		
Géographie	Complexe	Espèce
Nouveau monde	Sous-genre <i>Leishmania</i>	
	<i>L. mexicana</i>	<i>L. venezuelensis</i>
		<i>L. mexicana</i>
		<i>L. amazonensis</i>
	Sous-genre <i>Vianna</i>	
<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i> *	
	<i>L. peruviana</i>	
<i>L. guyanensis</i>	<i>L. guyanensis</i>	
	<i>L. panamensis</i>	
Ancien monde	<i>L. donovani</i>	<i>L. donovani</i> **
		<i>L. infantum</i> **
	<i>L. major</i>	<i>L. major</i>
	<i>L. tropica</i>	<i>L. tropica</i>
	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. aethiopica</i>

*Principale forme cutanéomuqueuse ; **forme viscérale .

1.2 Morphologie et structure de parasite :

Au cours de leur cycle, les Leishmanies présentent deux stades évolutifs distincts : le stade promastigote retrouvé dans le tube digestif du phlébotome et en culture, le stade amastigote est intracellulaire, à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononucléés chez l'hôte vertébré [14].

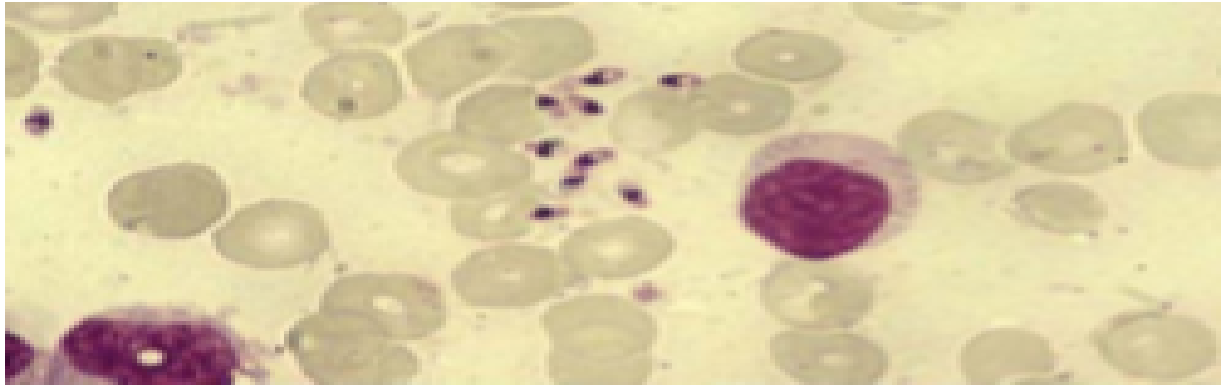
1.2.1 Le stade promastigote : est une forme allongée avec une longueur d'environ 10 à 25 µm. Le noyau est approximativement central, le kinétoplaste est situé au niveau de la partie antérieure de l'organisme d'où s'échappe un flagelle libre [15] (Fig. 1).

1.2.2 Le stade amastigote : est un petit corpuscule ovalaire ou arrondi mesurant 2 à 6 µm de diamètre, il contient un noyau, un kinétoplaste, et une ébauche de flagelle ne faisant

pas saillie à l'extérieur. C'est un stade intracellulaire obligatoire, retrouvé dans les tissus de l'hôte vertébré [15] (Fig. 2).



*Figure 1. Forme promastigote de Leishmania sp. (M.G.G *1000)[16]*



*Figure 2. Forme amastigote de Leishmania sp sur un frottis de moelle chez un enfant atteint de LV (M.G.G *1000) [17]*

Les différents stades du parasite *Leishmania* peuvent être identifiés selon leur morphologie ou leur emplacement dans le tube digestif du vecteur mais également selon les molécules qui composent leur surface.

Les promastigotes sont recouverts d'un glycocalyx variant entre 7nm et 17nm alors que les amastigotes en sont presque complètement dépourvus. Ce manteau est constitué de composés glycosylés et de protéines ayant tous une ancre de glycosylphosphatidylinositol (GPI).

Chez les promastigotes, la molécule de surface la plus abondante est le lipophosphoglycan (LPG). Sa structure varie d'une espèce de *Leishmania* à l'autre. La deuxième molécule en importance est la glycoprotéine gp63. C'est une métalloprotéinase qui requiert la présence de zinc et qui a une grande variété de substrats tels la caséine, la gélatine, l'albumine.

Certaines molécules peuvent être sécrétées par le parasite telles les phosphatases acides et les protéophosphoglycanes (PPG). Les phosphatases acides sont des enzymes hydrolytiques qui semblent jouer un rôle dans la résistance du parasite à son hôte de même que dans sa pathogénicité et sa nutrition.

Pour ce qui est des molécules retrouvées à la surface des amastigotes, on observe deux différences majeures : une diminution marquée de l'expression du LPG et une diminution (moindre que celle du LPG) de la gp63 [16].

2) Vecteur :

Les leishmanies sont des parasites transmis à l'homme par la pique des insectes vecteurs, ces derniers sont des moucheron piqueurs de petite taille (longueur du corps à l'état adulte : 1.5 à 4 mm), de couleur claire, en général jaune paille, leur corps est couvert de poils et ils présentent des ailes lancéolées dressées [14]. C'est un insecte, diptère, nématocère de la famille des *Psychodidae*, sous-famille de *Phlebotominae* avec deux genres, *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde et *Lutzomya* dans le Nouveau Monde [12] (Fig. 3).

Morphologiquement, les deux genres sont très similaires l'une par rapport à l'autre. Ils présentent une métamorphose complète, incluant la phase œuf, quatre stades de larve, un de pupes et la forme adulte. Le dépôt des œufs se fait dans des lieux sablonneux, peu illuminés, avec une humidité relative élevée, une température constante et des sables riches en matériel organique pour que les larves puissent se nourrir. Dans chaque dépôt, la femelle dépose de 50 à 100 œufs; Toutes les espèces de *Leishmania* sont transmises par la femelle du phlébotome, qui a besoin de sang afin d'obtenir les protéines nécessaires au développement de ses œufs.

Dans leur recherche de sang, les femelles couvrent un rayon de un à plusieurs centaines de mètres autour de son habitat. Elles piquent particulièrement la nuit et au crépuscule. Il existe des exceptions telles que *Lutzomyia wellcomei*, qui pique principalement pendant la journée.

Les vecteurs de *Leishmania* ne sont actifs que lorsque la température extérieure est supérieure à 19°C, ceci explique pourquoi les leishmanioses sont transmises principalement dans les régions tropicales [18].

Il existe plus de 600 espèces de phlébotomes réparties dans presque toutes les régions biogéographiques du monde. Parmi elles, sur environ 70 suspectées vectrices, une vingtaine seulement est des vecteurs prouvés [15].

Au Maroc, il existe quatre espèces de phlébotome responsables de la transmission de la leishmaniose, *Phlebotomus ariasi* et *Phlebotomus perniciosus* pour la Leishmaniose viscérale, et *Phlebotomus papatasi* et *Phlebotomus sergenti* pour la Leishmaniose cutanée [9].



Figure 3. Femelle du phlébotome gorgée du repas sanguin [19]

3) Réservoir :

Les réservoirs naturels des *Leishmania* sont des mammifères domestiques ou sauvages, chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononuclées. Ces mammifères appartiennent à divers ordres : carnivores, rongeurs, marsupiaux, édentés, primates ou périssodactyles [15].

Mise à part l'Inde, où l'homme est l'unique réservoir de l'infection, la LV est une zoonose domestique et/ou sauvage. Ses réservoirs animaux les plus courants sont représentés par divers canidés : chien (*Canis familiaris*) à peu près partout, chacal (*Canis aureus*) en Asie Centrale, divers renards (*Vulpes vulpes* dans le Sud de l'Europe ; *Lycalopex vetulus* et *Cerdocyon thous* en Amérique du Sud), chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*) en Chine. D'autres mammifères, principalement des félidés (*Felis catus* ; *Genetta genetta*) mais aussi des rongeurs (*Rattus rattus*, *Arvicanthis niloticus*) ont pu être trouvés spontanément infectés et peuvent être impliqués dans les cycles sauvages de LV [7].

La leishmaniose canine est très largement répandue dans le monde, depuis la Chine jusqu'en Amérique du Sud, en passant par l'Asie Centrale, le Bassin Méditerranéen, l'Afrique (de l'Est et de l'Ouest). Dans tous ces foyers l'enzootie a une prévalence nettement supérieure à la maladie humaine [7].

Il est à noter que le lièvre ibérique (*Iepus granatensis*) et un lapin sauvage (*Oryctolagus cuniculus*) ont été récemment impliqués comme réservoir de la LV à *L.infantum* en Espagne [20].

Au Maroc, le réservoir de la leishmaniose viscérale est principalement le chien qu'il soit malade ou porteur sain. Il assure la conservation du parasite et sa transmission par le vecteur [9].

4) Le cycle de parasite :

Il se déroule entre deux hôtes : un vertébré (homme, chien, rongeurs...) et l'insecte vecteur. La leishmaniose est transmise à l'homme par la piqûre des phlébotomes femelles infectés.

4.1 Chez le vecteur :

Le phlébotome, s'infeste en piquant un homme ou un animal malade. Il absorbe ainsi les macrophages infectés. Au niveau du tube digestif de l'insecte, les formes amastigotes se transforment en formes promastigotes dans les heures qui suivent, et s'échappent de la membrane péritrophique. Ils subissent un cycle complexe comportant de nombreuses divisions mitotiques, deux étapes de fixation à l'épithélium de la muqueuse intestinale et une phase de migration vers la partie antérieure du tube digestif, où a lieu la métacyclogenèse [15].

4.2 Chez l'hôte définitif :

Lors d'un prochain contact avec un mammifère sain, l'insecte injecte les formes promastigotes métacycliques suite aux efforts de succion au niveau du site de la piqûre, ces formes infestantes sont phagocytées par les macrophages du derme et se transforment dans

quelques minutes en amastigotes en perdant leur flagelle. Ces amastigotes se multiplient et survivent dans les phagolysosomes des cellules du système réticulo-endothélial infectées. La cellule hôte finit par éclater, libérant les parasites qui pénètrent aussitôt dans de nouvelles cellules [21] (fig.4).

La localisation du parasite dans les divers organes du patient est directement liée au tropisme des espèces de *Leishmania*. Il existe trois espèces à tropisme viscéral (*L.donovani*, *L.chagasi* et *L. infantum*) responsables de leishmaniose viscérale : les amastigotes vont infecter d'autres phagocytes mononucléés du système réticulo-endothélial et ainsi entraîner une infiltration de la moelle osseuse, une hépto-et splénomégalie et parfois des lymphadénopathies. Les phlébotomes s'infectent pendant les repas de sang sur un hôte infecté quand ils ingèrent des macrophages porteurs d'amastigotes. Dans l'intestin du phlébotome, les parasites se différencient en promastigotes, qui se multiplient et se différencient en promastigotes métacycliques et migrent dans la trompe du phlébotome [16].

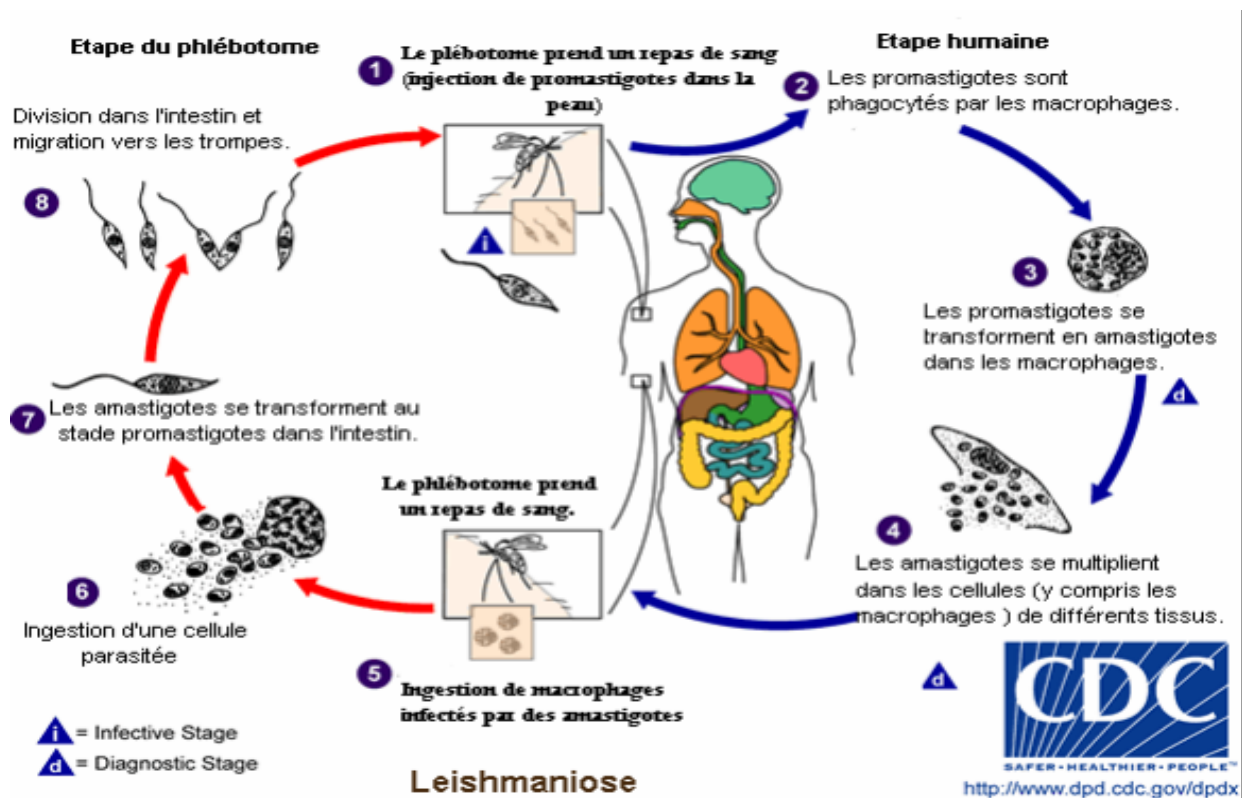


Figure 4. Le cycle évolutif de la leishmaniose [22]

5) Les différents modes de contamination

La transmission est essentiellement assurée par la piqûre de phlébotome infectieux. La transmission par contact direct avec les sécrétions nasales et oculaires du chien ou avec les lésions de rongeurs serait également possible. L'inoculation parentérale accidentelle et le partage de seringues contaminées constituent aussi des modes de contamination, mais beaucoup moins fréquents. La transmission congénitale de la mère à l'enfant reste exceptionnelle et on suggère que la contamination a probablement lieu lors de l'accouchement avec un contact entre le sang de la mère et du nouveau-né, plutôt qu'au cours de la grossesse, par passage transplacentaire.

La transmission lors de transfusions sanguines est très rare. Il est à noter qu'aucun test de dépistage n'est effectué en routine sur les dons de sang au Maroc, étant donné que les traitements physiques et chimiques réalisés sur les dons, permettent la destruction du parasite. Par ailleurs, dans la littérature, des cas de leishmaniose contractée au cours de greffes ont été recensés. La transmission sexuelle serait possible mais elle resterait vraiment très exceptionnelle [21].

6) Les facteurs de risque de la leishmaniose viscérale

Autrefois, on pensait que la plupart des formes de leishmaniose viscérale étaient symptomatiques. Cependant, des études de dépistages réalisées sur des dons de sang, ont révélé que le nombre de porteurs asymptomatiques était bien plus élevé qu'on ne le pensait.

Il semble désormais que l'homme infecté développe rarement la maladie. Les cas humains concernent essentiellement les sujets aux défenses immunologiques amoindries. La relation hôte-parasite est complexe. Elle dépend de:

- la virulence du parasite (quantité de parasites inoculée, espèce en cause, acquisition de résistance...);
- la susceptibilité génétique de l'hôte (HLA, gènes de cytokines impliqués...);
- la réponse immune de l'hôte, ce qui explique que les enfants, les personnes dénutries et immunodéprimées soient les plus touchés.

Certains facteurs peuvent accroître la susceptibilité de l'hôte :

-L'âge : jusqu'à la fin des années 1970 la LV était majoritaire chez le jeune enfant de un à 3 ans dans le sud de l'Europe. Ceci est toujours vrai dans le Maghreb (Maroc, Tunisie, Algérie) où 95% des cas pédiatriques (avant cinq ans) réalisant le classique Kala-azar méditerranéen infantile. Le nom de l'espèce «infantum » vient d'ailleurs du fait qu'elle touchait essentiellement les enfants;

-le sexe: il n'existe pas de réelle différence en fonction du sexe, en dehors du foyer indien où la prédominance masculine s'explique plutôt par une plus grande exposition des hommes aux piqûres (moins couverts) que par une sensibilité particulière;

– la dénutrition et la pauvreté: la dénutrition participe à l'affaiblissement du système immunitaire, ce qui favorise l'infection. Tout particulièrement, certaines études épidémiologiques ont souligné que les femmes et les enfants principalement touchés en Asie et en Afrique, avaient des régimes pauvres en protéines, en fer, en zinc et en vitamine A.

– de plus, dans les régions les plus pauvres comme en Asie, les familles des personnes atteintes sont obligées de vendre les biens (bétails, outils, rizière...) pour acheter les traitements et se retrouvent alors dans le cercle vicieux de la maladie, la pauvreté, la dénutrition, ce qui participe encore davantage à l'extension de l'infection .

– l'immunodépression (acquise ou iatrogène): des cas de plus en plus nombreux sont observés depuis les années 1980 chez des sujets adultes immunodéprimés. En effet, la défense contre le parasite, qui est intracellulaire, nécessite une parfaite coopération cellulaire entre le système monocytes-macrophages et les lymphocytes, particulièrement les lymphocytes CD4+, ce qui explique que les patients atteints par le VIH et les patients sous traitement immunodépresseur soient des cibles privilégiées.

– les hémopathies, les néoplasies peuvent aussi induire une immunodépression cellulaire et favoriser les manifestations de la maladie. Dans certains cas, une leishmaniose viscérale a même permis de révéler un cancer sous-jacent.

– les personnes âgées représentent aussi des cibles potentielles. Tout d'abord parce que leurs défenses immunitaires sont physiologiquement amoindries et en plus, parce qu'elles

reçoivent bien souvent des traitements au long cours, comme des corticoïdes, qui peuvent aussi fragiliser leurs systèmes de défense.

– la grossesse: la grossesse impose un certain état de «tolérance» du système immunitaire envers le fœtus et implique donc un état immunitaire assez particulier. [21]

7) Répartition géographique

7.1 Répartition géographique des leishmanioses dans le monde

Les leishmanioses humaines sont endémiques dans 88 pays. Ces parasitoses atteignent les hommes et les animaux et s'expriment selon deux modes: endémique ou épidémique (fig.5).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), près de 350 millions de personnes, soit 6% de la population mondiale sont exposées au risque de contamination et 12 millions de personnes sont infectées. Le nombre de nouveaux cas par an diagnostiqués cliniquement s'élève à deux millions (500 000 pour la LVH=leishmaniose viscérale humaine et 1500000 pour la LCH=leishmaniose cutanée humaine). Données OMS 2007.

En 2015, sur les 200 pays ayant communiqué des données à l'OMS, 75 pays étaient considérés comme pays d'endémie pour la leishmaniose viscérale (LV) et 87 comme pays d'endémie pour la leishmaniose cutanée (LC) [23].

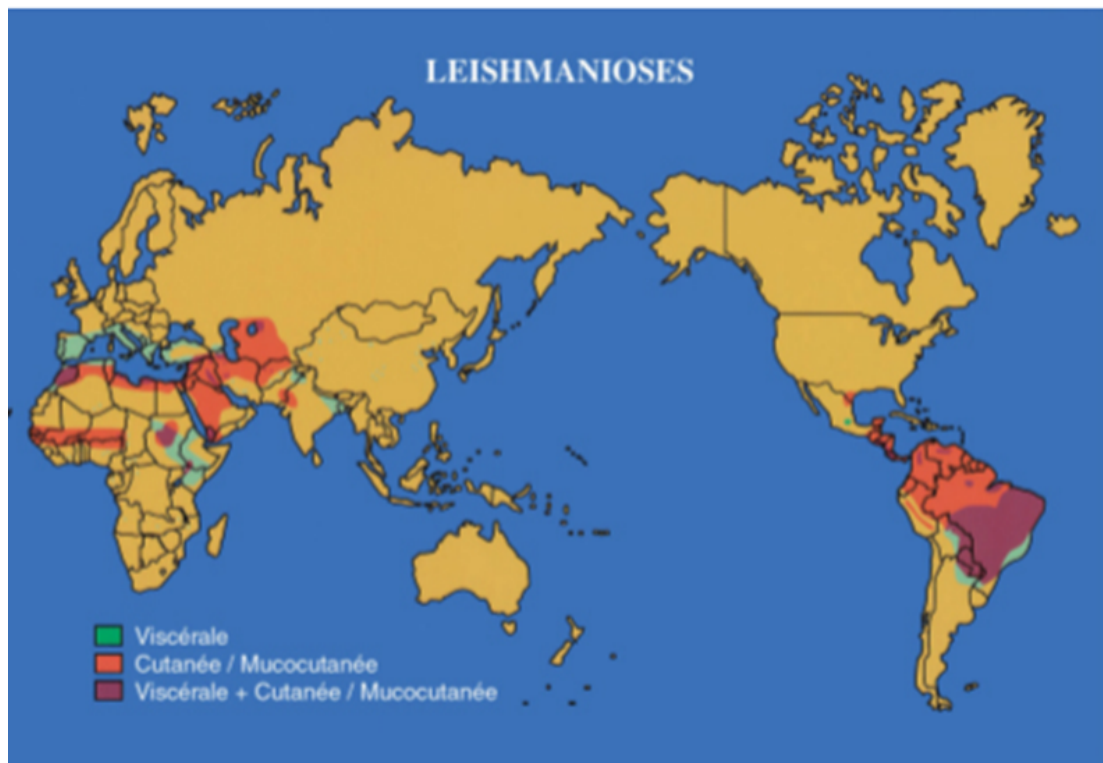


Figure 5. Distribution des différentes formes de leishmanioses à travers le monde. (Handman., 2001) [24]

7.2 Epidémiologie de la leishmaniose viscérale dans le monde

Soixante-quinze pays sont concernés et 200 millions d'individus sont exposés au risque de leishmaniose viscérale.

En 2015, 23 804 nouveaux cas de LV ont été notifiés à l'OMS. Ils étaient répartis en foyers dans tout le monde. Les principaux foyers sont : L'Asie du Sud -Est (Inde, Népal, Bangladesh), l'Afrique de l'Est (Éthiopie, Soudan), Le bassin méditerranéen (France, Italie, Espagne, Portugal, Maroc, Algérie, Tunisie, Libye, Egypte, Turquie) et l'Amérique du Sud (Brésil), dont 90% des cas de LV notifiés à l'OMS se sont produits dans sept pays : Brésil, Ethiopie, Inde, Kenya, Somalie, Soudan et Soudan du Sud.

La LV s'exprime occasionnellement sous forme d'épidémie meurtrière, comme en Inde où les auteurs rapportaient des flambées épidémiques environ tous les 20 ans et, depuis la fin des années 1980, des épidémies répétitives au Soudan [23].

En dehors de ces zones épidémiques, la LV se manifeste sous forme de cas sporadiques. L'épidémiologie de la LV dans ces différents foyers est conditionnée par le phlébotome vecteur, dont la distribution et le comportement sont des facteurs prépondérants.

La LV à *L.donovani* (ou kala-azar) est une anthroponose, présente dans les foyers du sous-continent Indien et de l'Afrique de l'Est. Par contre, la LV à *L.infantum*, dite «méditerranéenne», est essentiellement une zoonose domestique impliquant le chien, présente dans les foyers du pourtour méditerranéen, l'Asie centrale et de Chine, et de l'Amérique (fig.6).

Elle est habituellement causée par *L. donovani* dans le sous-continent indien et en Afrique de l'Est, et par *L. infantum* sur le pourtour méditerranéen, en Asie centrale, en Chine et en Amérique du Sud. Beaucoup plus rarement d'autres espèces peuvent donner des atteintes viscérales comme *L. tropica* au Moyen Orient ou en Amérique latine [25]. L'incidence annuelle de la leishmaniose viscérale méditerranéenne due à *Leishmania infantum* est estimée à 2000 cas par an [26].

Dans les pays sud européens, l'atteinte des adultes est fréquemment liée à l'infection par le VIH. En effet, dans ces pays, on estime que près de 9% des personnes infectées par le VIH développent une leishmaniose viscérale. Par ailleurs, la diminution du contact homme-parasite, en rapport principalement avec l'urbanisation, a fait que les populations sont devenues moins immunisées et par conséquent davantage susceptibles à l'infection au-delà de l'enfance [27].

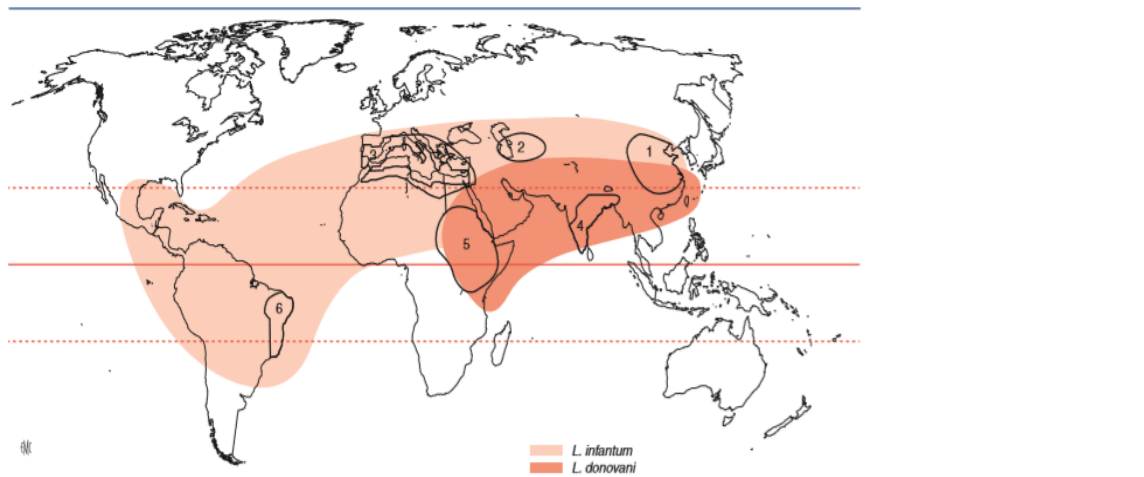


Figure 6. Aires d'extension des deux taxons de *Leishmania* responsables de leishmaniose viscérale et localisation des principaux foyers d'endémie : foyers chinois(1), centre asiatique(2), méditerranéen(3), indien(4), Est-africain(5) et du Nord-Est brésilien(6) [24]

7.3 Epidémiologie de la leishmaniose viscérale au Maroc :

Depuis le 31 Mars 1995, les leishmanioses sont devenues des maladies à déclaration obligatoire. Ce qui a permis une estimation plus réelle de leur incidence et une mise en place du profil épidémiologique de la maladie au Maroc.

La LV au Maroc est surtout localisée dans le Nord du pays, mais des cas sporadiques ont été observés dans d'autres régions, notamment au Sud, le parasite responsable est *Leishmania infantum*, dont le zymodème MON 1 est le plus commun sur le pourtour méditerranéen [28].

Selon les données recueillies auprès de la Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies :

Le nombre de cas enregistrés de la leishmaniose viscérale dans les quatre premières années était entre 69 et 81 mais à partir de 1999, une nette augmentation est notée avec une centaine de cas par an jusqu'en 2006 qui a connu un maximum de cas recensés de 170. Ce nombre s'est inscrit ensuite en baisse dans la décennie qui suit pour se stabiliser autour de 80 cas annuel (fig7).

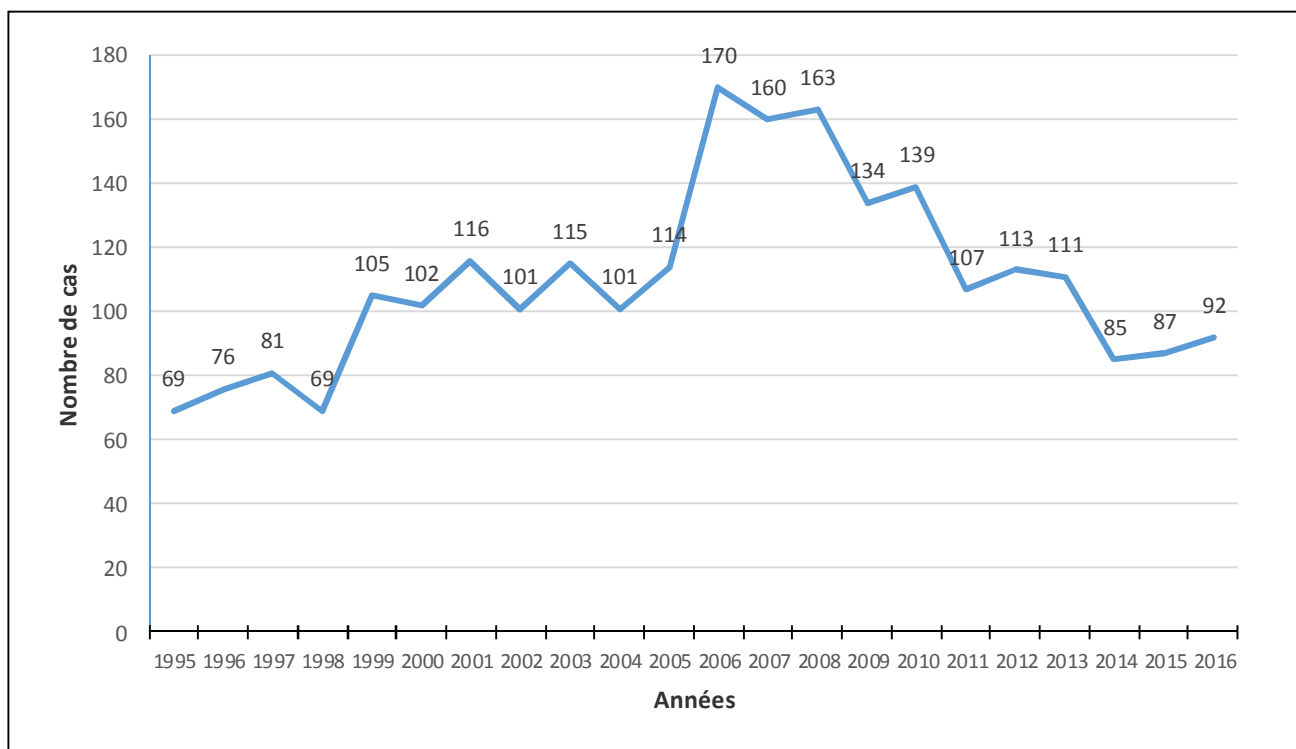


Figure 7. Evolution du nombre de cas de leishmaniose viscérale enregistré au Maroc durant la période de 1995 à 2016 [29].

La leishmaniose viscérale au Maroc a connu une évolution de l'endémicité dans le temps, l'augmentation de l'incidence dans les premières années s'expliquerait en grande partie par l'amélioration de la déclaration et de la prise en charge des malades. La baisse constatée ces dernières années serait le résultat de l'action préventive engagée par les autorités sanitaires.

Sur un autre plan et au niveau de la dispersion géographique de la maladie, on note que les régions les plus touchées sur la période allant de 2011 à 2016 sont restées les mêmes à savoir les régions appartenant au nord du Maroc (comme illustré par le tableau ci-dessous).

Tableau 2. Répartition, par région, du nombre de cas de Leishmaniose Viscérale enregistré au Maroc durant la période de 2011 à 2016 [29]

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Oued Eddahab Lagouira	0	0	0	0	0	0	0
Laayoune Sakia Lhamra Boujdour	0	0	0	0	0	0	0
Guelmim Es Semara	0	0	1	2	3	0	6
Souss Massa	2	1	3	0	3	8	17
Rabat Salé Zemmour Zaer	10	11	12	10	14	12	69
Marrakech Safi	4	1	10	7	8	9	39
Oriental	8	8	9	4	6	4	39
Béni-Mellal Khénifra	2	3	1	1	6	4	17
Draâ Tafilalet	2	1	5	2	5	10	25
Fès Meknès	9	21	9	12	3	18	72
Casablanca Settat	46	35	41	33	29	2	186
Tanger Tétouan	24	20	20	14	10	25	113
Région non déterminée	0	12	0	0	0		12
Total	107	113	111	85	87	92	595



III) PHYSIOPATHOLOGIE

1) Réponse immunitaire :

Les leishmanies sont essentiellement connues en tant qu'outils indispensables pour comprendre le fonctionnement du système immunitaire.

En effet, l'inoculation à l'hôte du parasite du genre *Leishmania* aboutit à la mise en jeu de mécanismes complexes combinant l'immunité naturelle (non spécifique) et l'immunité acquise (spécifique avec mémoire). Les mécanismes font intervenir des interactions multidirectionnelles mettant en jeu plusieurs types cellulaires [30] dont le macrophage constitue la porte d'entrée du parasite et qui est commune à l'ensemble des leishmanioses.

Les formes promastigotes de *Leishmania* pénètrent passivement dans les macrophages sans déclencher initialement les réponses de l'hôte. Les interactions entre parasite et polynucléaire neutrophile pourraient jouer un rôle important dans cette tolérance initiale [31]. Le développement intracellulaire du parasite sous forme amastigote dépend du maintien des macrophages dans un état d'inactivation [32]. Chez l'immunocompétent, l'infection par *Leishmania* entraîne néanmoins l'activation parallèle de l'immunité innée et acquise.

La mise en place efficace d'une réponse Th-1 active les macrophages et permet l'élimination des parasites. L'inflammation ainsi que l'activation du macrophage et de l'immunité cellulaire régissent donc la prolifération parasitaire et l'expression de la maladie (fig.8). Ainsi, l'hypersensibilité retardée mise en évidence par les intradermo-réactions à la leishmanie, la réactivité antigène-spécifique des lymphocytes T et la sécrétion de cytokines activatrices sont inefficaces en cas de leishmaniose viscérale et de PKDL (Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis : atteinte cutanée qui peut survenir au décours de l'atteinte viscérale). À l'inverse elles sont adaptées en cas de leishmaniose cutanée localisée et excessives et pathologiques en cas de leishmaniose muqueuse [33].

Des caractères génétiques déterminent partiellement la réponse immunitaire mise en place. Ils restent cependant mal déterminés chez l'homme même si SLC11A1 (anciennement appelé NRAM1), IL-4, IFN- γ et TNF_ ont été impliqués [34].

La persistance du parasite est probablement prolongée, même après résolution clinique spontanée ou liée au traitement. Cette quiescence intracellulaire explique la possibilité de réactivations tardives, en particulier en cas de déficit immunitaire acquis [33].

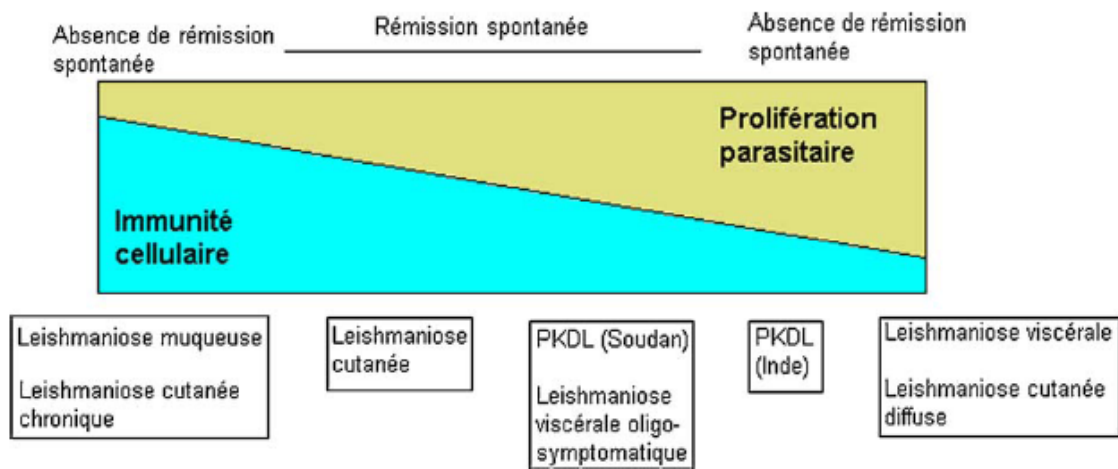


Figure 8. Présentation clinique selon l'importance relative de la prolifération parasitaire et de la réaction immunitaire. PKDL : post kala-azar dermal leishmaniasis [25]

2) Symptomatologie

L'inoculation intradermique de promastigotes métacycliques peut induire une lésion au site de la piqûre infectante. Chez l'homme, la lésion initiale est soit inexistante, soit passe inaperçue. Chez le chien, en revanche, elle constitue un véritable chancre d'inoculation.

Le parasite diffuse ensuite par voie lymphatique et/ou sanguine et se localise préférentiellement dans les organes du système réticulo-histiocytaire. Certains cas demeurent asymptomatiques, avec présence d'anticorps circulants et éventuellement parasites dans les organes profonds.

La proportion de LV symptomatiques par rapport aux formes asymptomatiques a été évaluée à 1 pour 5 au Kenya et 1 pour 6,5 au Brésil [7].

Le symptôme le plus précoce de la LV est une fièvre irrégulière, modérée mais persistante qui perdure tout au long de l'évolution chronique de l'infection. L'hyperplasie des cellules endothéliales est massive et conduit à l'augmentation de volume de la rate (responsable de l'anémie), et celle du foie et des ganglions lymphatiques. La multiplication du parasite a lieu dans la moelle osseuse, ce qui contribue à son dysfonctionnement et entraîne une leucopénie et éventuellement une thrombopénie. La LV est une maladie chronique, dont l'évolution spontanée est lente, et, sans traitement, conduit irrémédiablement le patient à la mort. *L. infantum* était réputée atteindre préférentiellement le jeune enfant au-dessous de 5 ans, alors que *L. donovani* se rencontre à tout âge. Pourtant, depuis une quinzaine d'année, les cas de LV chez l'adulte deviennent plus fréquents dans le Bassin Méditerranéen [7].

Des particularités modulent le tableau classique, en fonction des foyers ou des formes cliniques. En Inde, par exemple, l'infection s'accompagne de signes cutanés marqués : hyperpigmentation et parasitisme cutané important. Celui-ci peut persister même au-delà de la guérison de la LV, sous forme de leishmanides dermiques post-kala-azar, élément déterminant dans le maintien du mode anthroponotique de l'infection dans ce foyer [7].

Dans la LV associée au SIDA, les manifestations cliniques classiques de la protozoose sont certes les plus fréquentes, mais des symptômes atypiques, essentiellement digestifs et pulmonaires, peuvent représenter l'unique symptomatologie ou le signe d'appel.

Dans certains cas, *L. infantum* et, plus rarement de *L. donovani*, peuvent être responsables de lésions cutanées isolées, sans viscéralisation [7].

En effet, la défense contre le parasite, qui est intracellulaire, nécessite une parfaite coopération cellulaire entre le système monocytes-macrophages et les lymphocytes, particulièrement les lymphocytes CD4+, ce qui explique que les patients atteints par le VIH et les patients sous traitement immunodépresseur soient des cibles privilégiées [21];

Dans ces cas, la parasitose se développe à un stade d'immunodépression sévère, lorsque le taux de lymphocytes CD4+ devient inférieur à 200/ μ L. En effet, l'immunité cellulaire joue un rôle primordial dans la défense de l'organisme contre l'agent infectieux et l'élimination du parasite nécessite l'activation des macrophages infectés, ou la destruction des cellules hôtes par des lymphocytes CD8. Le patient au stade SIDA a un déficit sévère de l'immunité

cellulaire et devient très sensible à des agents opportunistes tels que les Candida, les Cryptococcus, les Pneumocystis, le toxoplasme ou encore les salmonelles et les mycobactéries.

Les leishmanioses sont aujourd'hui considérées comme des parasitoses opportunistes chez le patient VIH positif adulte. *L. infantum* est l'espèce impliquée dans la plupart des co-infections, notamment le zymodème MON-1. Par ailleurs, au cours de la co-infection VIH-leishmanies un zymodème normalement dermatrope peut se viscéraliser ; inversement, un zymodème viscérotrope, se localiser dans la peau [35].



*IV) LES ASPECTS
CLINIQUES ET
BIOLOGIQUES*

Les manifestations d'infection *Leishmania* peuvent varier d'asymptomatique à la maladie cliniquement patente qui peut rester localisée à la peau ou disséminée aux muqueuses orales et respiratoires supérieures ou partout dans le système réticulo endothélial. L'expression clinique dépend à la fois du tropisme des espèces de *Leishmania* et de statut immunitaire de l'hôte, ainsi que des modalités de sa réponse immunitaire [34].

Concernant la LV, elle résulte d'une atteinte systémique généralisée de la lignée des phagocytes mononuclées par les parasites du genre *Leishmania*. C'est une maladie mortelle en absence du traitement. La période d'incubation moyenne est de 3 à 6 mois. Mais des durées d'incubation de 1 à 3 ans sont également rapportées. Cependant, avec des augmentations du nombre des individus immunodéprimés, l'incidence de LV chez les adultes a augmenté [36].

1) La leishmaniose viscérale infantile (LVI):

La LV infantile prédomine dans le pourtour du bassin méditerranéen. Elle touche essentiellement le jeune enfant dans les tranches d'âge situées entre 6 mois et 4 ans. D'après l'OMS, les enfants les plus touchés sont âgés de 1 à 4 ans.

La période d'incubation est variable et les manifestations de LV peuvent apparaître de 10 jours à plus d'un an suivant l'exposition.

Le tableau clinique typique de la LVI est dominé par la triade classique : fièvre folle, pâleur cutanéomuqueuse et splénomégalie stade IV. **(Fig.9 et 10)**

La fièvre est le signe le plus précoce, le plus courant et le plus constant. Elle est intermittente, irrégulière et élevée (40à41°C).

La pâleur est un signe d'anémie, est tout particulièrement évidente sur peau claire, dont la teinte cireuse attire l'œil [15].

La splénomégalie est un signe précoce et fréquent (environ 80% des cas). La rate est dure, lisse et indolore et peut devenir énorme, atteignant l'hypochondre gauche, c'est la plus grosse rate infantile (stade IV).

L'hépatomégalie n'est ni aussi fréquente ni aussi précoce que la splénomégalie. Elle est en général discrète ou modérée, rarement volumineuse. Le foie est indolore à la palpation et à la percussion.

Un autre signe supplémentaire « La lymphadénopathie ». Des micropoly-adénopathies superficielles, petits, fermes, indolores et mobiles apparaissent en cours d'évolution, aux cites cervicaux et inguinaux, plus rarement axillaires.

Ce tableau clinique peut se compliquer, avec le temps, de signes d'atteinte digestive, pulmonaire et de troubles hémorragiques (gingivales ou des épistaxis, parfois très abondantes, plus rarement du purpura).une atteinte bronchique est possible caractérisée par une toux sèche, irritative et sans expectoration [15].

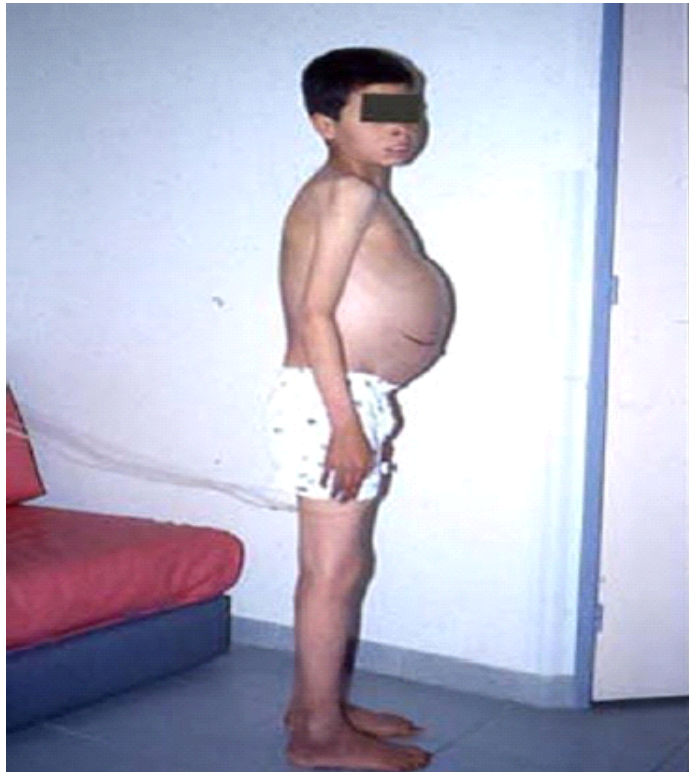


Figure 9. Aspect clinique d'un enfant atteint de la LV [16]



Figure 10. Leishmaniose viscérale : forme évoluée [37]

2) La leishmaniose viscérale de l'adulte immunocompétent :

Le tableau clinique chez l'adulte est très variable allant d'un seul signe, fièvre isolée à évolution prolongée, splénomégalie discrète ou une adénopathie cervicale isolée à un tableau clinique typique associant une fièvre, un amaigrissement, une splénomégalie et hépatomégalie. De plus, des manifestations cutanées sous formes de taches noirâtres ou bistres sont souvent associées, d'où le nom de Kala azar (fièvre noire) donné en Inde à la LV anthroponotique [37] (**Fig.11**).



Figure 11. Manifestations cutanées du Kala azar indien [37]

3) La leishmaniose viscérale de l'adulte immunodéprimé :

La co-infection VIH/*Leishmania* mérite une attention particulière car les deux pathogènes ciblent les mêmes cellules et exercent un effet délétère synergique sur la réponse immunitaire cellulaire. Elle est associée à un pronostic plus sombre. La leishmaniose survient principalement en cas de déficit immunitaire sévère : taux de CD4 inférieur à 200 par microlitre dans 90 % des cas. Les patients ont habituellement tendance à développer d'emblée une LV sans épisode cutané préalable, même avec des espèces dermatotropes [25, 39, 40, 41].

Dans ce cas, les atteintes inhabituelles bronchiques, digestives, ou tégumentaires et des adénopathies multiples paraissent plus fréquentes. La triade clinique semble plus rare : la splénomégalie en particulier peut manquer, mais la significativité de ces résultats reste débattue.

De plus, les traitements antileishmaniens eux-mêmes peuvent aggraver l'évolution de l'infection à VIH. Ainsi, les antimonies stimuleraient la réplication du VIH. La co-infection correspond donc à un cercle vicieux qui nécessite une prise en charge spécifique [25].

La LV survenant chez l'adulte immunodéprimé non VIH ne présente pas de caractéristiques cliniques particulières. Toutefois, le sérodiagnostic est ici plus constamment positif [39].

Les principales étiologies d'immunodépression sont les suivantes : hémopathies (leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie myéloïde chronique et maladie de Hodgkin), lupus érythémateux disséminé, maladie de Crohn, sarcoïdose et fièvre typhoïde. Les déficits immunitaires iatrogènes consécutifs et l'emploi des corticoïdes et autres immunosuppresseurs, utilisés pour traiter une infection ou accompagner une greffe d'organe, sont également responsables de LV.

4) La leishmaniose cutanée :

En général, les caractéristiques cliniques de la leishmaniose cutanée ne sont pas uniformes dans toutes les régions ni même à l'intérieur d'une région donnée, par suite de différences touchant à l'espèce parasitaire ou aux types zoonotiques en cause [9].

Au Maroc, Les LC humaines ont été subdivisées en deux entités écoépidémiologiques différentes :

- LC due à *L. major* dite aussi la forme humide ou rurale ;
- LC due à *L. tropica* dite aussi la forme sèche ou urbaine. [9]



V) DIAGNOSTIC

Le diagnostic des leishmanioses est orienté par le tableau clinique et des notions épidémiologiques, conforté par des données biologiques non spécifiques ou sérologiques, et repose sur des arguments parasitologiques complétés, plus récemment, par des techniques de biologie moléculaire.

Parmi les leishmanioses, seule la forme viscérale est généralisée aux organes hématopoïétiques et voit les parasites se multiplier dans le sang et la moelle.

Le diagnostic est évoqué à partir d'arguments de présomption et de certitude.

1) Diagnostic de présomption :

1.1 Arguments Épidémiologiques :

L'origine géographique du malade et la notion de séjour dans des zones endémiques sont à prendre en considération par un interrogatoire soigneux, tout comme les notions éventuelles d'immunodépression, de coinfection avec le VIH ou de toxicomanie.

1.2 Arguments Cliniques :

Associés à une triade classique : fièvre folle, splénomégalie et pâleur cutanéomuqueuse.

1.3 Arguments Biologiques :

1.3.1 Tests hémato-biochimiques :

Le tableau biologique associe une pancytopenie, un syndrome inflammatoire et une dysprotéinémie.

-L'anémie est extrêmement fréquente. Elle est normochrome, normocytaire et arégénérative, d'abord modérée puis s'aggrave progressivement au cours de l'évolution, pour atteindre dans les cas extrêmes des taux d'hémoglobine inférieurs à 4 g/dl [41].

-La leucopénie est régulièrement observée, avec souvent moins de 2 000 leucocytes/mm³, et une neutropénie parfois importante voire une véritable agranulocytose aiguë, favorisant le développement d'infections intercurrentes. Les nombres de lymphocytes et de monocytes sont cependant normaux ou légèrement augmentés.

-La thrombopénie reste longtemps modérée. En fin d'évolution de la maladie, elle devient majeure et s'associe parfois à une altération dans la synthèse des facteurs de coagulation par le foie, ce qui provoque des hémorragies pouvant être graves, voire mortelles.

-Le syndrome inflammatoire est également marqué, la vitesse de sédimentation fortement élevée atteignant en général 50 à 100 mm la première heure, et la CRP très élevée aussi.

-La protidémie totale est très variable, elle peut être normale, ou abaissée ou plutôt élevée surtout chez l'adulte. L'électrophorèse des protéines est en revanche très perturbée de façon quasi constante. Elle met en évidence une hypoalbuminémie avec une hypergammaglobulinémie polyclonale touchant surtout les IgG [41].

1.3.2 Tests immunologiques :

La LV s'accompagne d'une réponse immunitaire humorale, avec apparition de titres élevés d'anticorps circulants qui peuvent toutefois faire défaut en cas d'immunodépression. Les différentes techniques sérologiques utilisées présentent une très bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic des leishmanioses viscérales. La mise en évidence des anticorps circulants se fait par les tests sérologiques classiques comme : l'immunofluorescence indirecte (IFI), l'ELISA et l'HAI [41].

• Immunofluorescence indirecte :

C'est la technique la plus éprouvée dans le diagnostic de LV, elle peut être utilisée seule ou couplée avec une autre méthode sérologique.

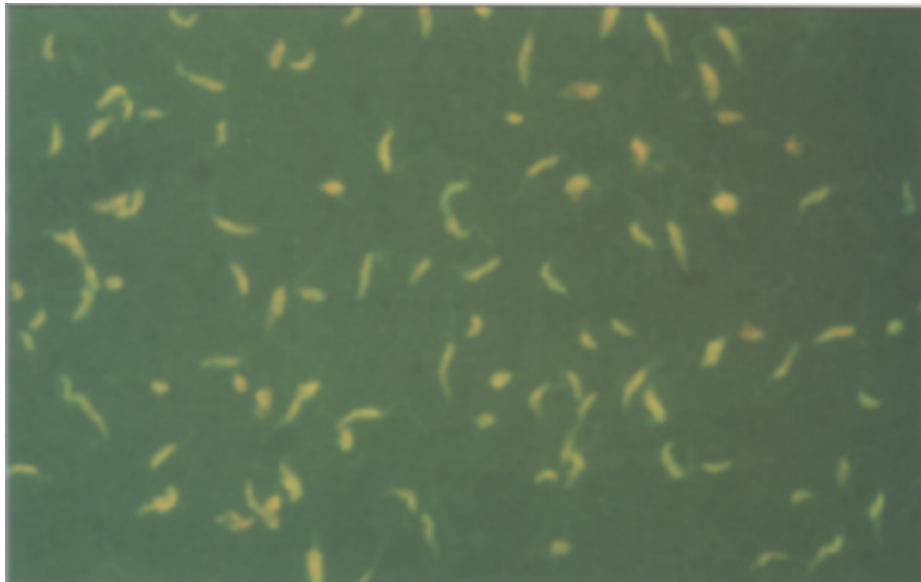
L'IFI utilise un antigène figuré qui constitue de promastigotes de *Leishmania infantum* et le conjugué en antiglobuline polyclonale. Son principe consiste à mettre en présence un antigène figuré avec des dilutions successives de sérum. La fixation des anticorps spécifiques sur l'antigène figuré correspondant forme le complexe antigène-anticorps révélé par l'adjonction d'anti-immunoglobuline marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine.

La présence d'un liseré :

-Une réaction positive s'exprime par un liseré vert fluorescent autour de toute la forme promastigote, flagelle compris (Fig.12) .Une fluorescence limitée au noyau correspond soit à une réaction croisée dans le cadre d'une connectivité soit à un portage asymptomatique lié à la présence d'anticorps anti 14 et/ou 18 Kd en immunoempreinte, la limite de spécificité du test correspond à la dilution 1/80.Il y a des interférences sérologiques (faux positif) chez les sujets atteints de paludisme ou de trypanosomose [42,43].

-Une réaction négative, la leishmanie est rouge.

L'IFI est de plus en plus délaissée pour la méthode ELISA qui a pris une place importante comme une technique de diagnostic quotidien.



*Figure 12. IFI positive (*400) [37]*

• **Hémagglutination indirecte :**

Le sérum du patient est mis en contact avec des hématies recouvertes d'antigènes. Le test est pratiqué sur des plaques de microtitration, le sérum dilué dans un tampon tris à PH 8,0 et la lecture se fait après trois d'incubation à la température du laboratoire. La positivité se manifeste par l'agglutination des hématies (ou hémagglutination). Au contraire, la négativité provoque la chute des hématies dans le fond des cupules, formant un « bouton ». Le seuil de positivité est de 1/32.

Pour le diagnostic de LV, actuellement, on utilise un kit commercial (Cellognost Behring). Il s'agit d'une préparation antigénique lyophilisée (érythrocytes sensibilisés avec un antigène soluble de *Leishmania donovani*) [43].

Ce test possède une bonne sensibilité et une reproductibilité satisfaisante. Cependant, sa faible spécificité impose la confirmation du diagnostic par un laboratoire de référence pratiquant l'IFI.

• **Immunoenzymatique /ELISA :**

C'est un test de diagnostic rapide et sensible pour la LV, on utilisant l'antigène soluble spécifique des leishmanies appartenant au complexe *Leishmania donovani*, le rK39. Elle présente une sensibilité et une spécificité de 99 % pour les patients immunocompétents avec une LV. Chez les patients VIH positif, le rK39-ELISA a montré une sensibilité plus élevée (82 %) que l'IFI (54 %). Dans cette technique, il y a peu ou pas de réactions croisées avec d'autres maladies [41,44].

La technique ELISA consiste à fixer des antigènes solubles sur un support en polystyrène (plaques de microtitration). Puis le sérum est mis en contact avec ces antigènes. Une fixation antigène-anticorps est révélée par addition d'un conjugué anti-immunoglobuline couplé à la peroxydase et à un chromogène (par exemple l'orthophénylènediamine) et de l'eau oxygénée.

La lecture s'effectue au spectrophotomètre à 492 nm. Cette technique a l'avantage d'être automatisable et peut être répétée (avec un sérum précédent) pour le suivi post-thérapeutique, mais elle nécessite un matériel de lecture adapté ce qui ne facilite pas leur utilisation dans tous les laboratoires [42].

Des approches nouvelles dans les techniques ELISA sont utilisées à la fois pour le diagnostic et l'appréciation du stade évolutif de la maladie, mettant en évidence les IgE anti-leishmaniens qui représentent un facteur pronostic. Ces derniers sont présents dans le diagnostic dans 100% des cas de leishmaniose viscérale. Leur disparition rapide après traitement, est un signe de bon pronostic [45].

Le Dot-ELISA est l'un des types d'ELISA qui peut être réalisé sur sérum ou sur un volume de sang précis. Le sang est collecté sur des bandes de papier absorbant approprié. L'échantillon est élué et testé à une seule dilution déterminée auparavant pour donner une spécificité et une sensibilité acceptables. Cette technique peut être utilisée pour des enquêtes séro-épidémiologiques dans les conditions du terrain [46].

• **Immunoempreinte ou Western-Blot :**

Le western-blot est une technique d'immunoempreinte, introduite comme technique de diagnostic pour la première fois par Towbin et al en 1979.

Son principe est le suivant :

L'extrait protéique résolu par électrophorèse verticale sur gel de polyacrylamide en présence de SDS (SDS-PAGE) est transféré sur une membrane de nitrocellulose par électrophorèse transversale permettant d'avoir une réplique fidèle des protéines transférées. Les protéines transférées sont incubées avec les sérums et les couples Ag-Ac sont révélés par l'adjonction d'anti-immunoglobuline marquée à la phosphatase alcaline. La révélation du ligand immunoenzymatique se fait par l'addition du substrat spécifique de l'enzyme.

L'intérêt de cette technique réside dans la mise en évidence des anticorps spécifiques d'antigène de *Leishmania*. Les antigènes recherchés sont ceux pour lesquels il n'existe pas de réactions croisées connues, dont les plus importants sont ceux correspondant aux poids moléculaires suivant : 14-16 KDa, 30-46 KDa et la 90 KDa qui se révèlent immunogènes et

spécifiques, notamment ceux de 16 et 14 KDa dont leur présence seule suffit pour établir le diagnostic [46]. (Fig.13)

Cette technique n'est pratiquée que dans quelques laboratoires spécialisés. La sensibilité approche 100 % chez l'immunocompétent par les techniques les plus performantes. Alors que sa sensibilité est moindre en cas de sida mais reste supérieure à 80 % [42].

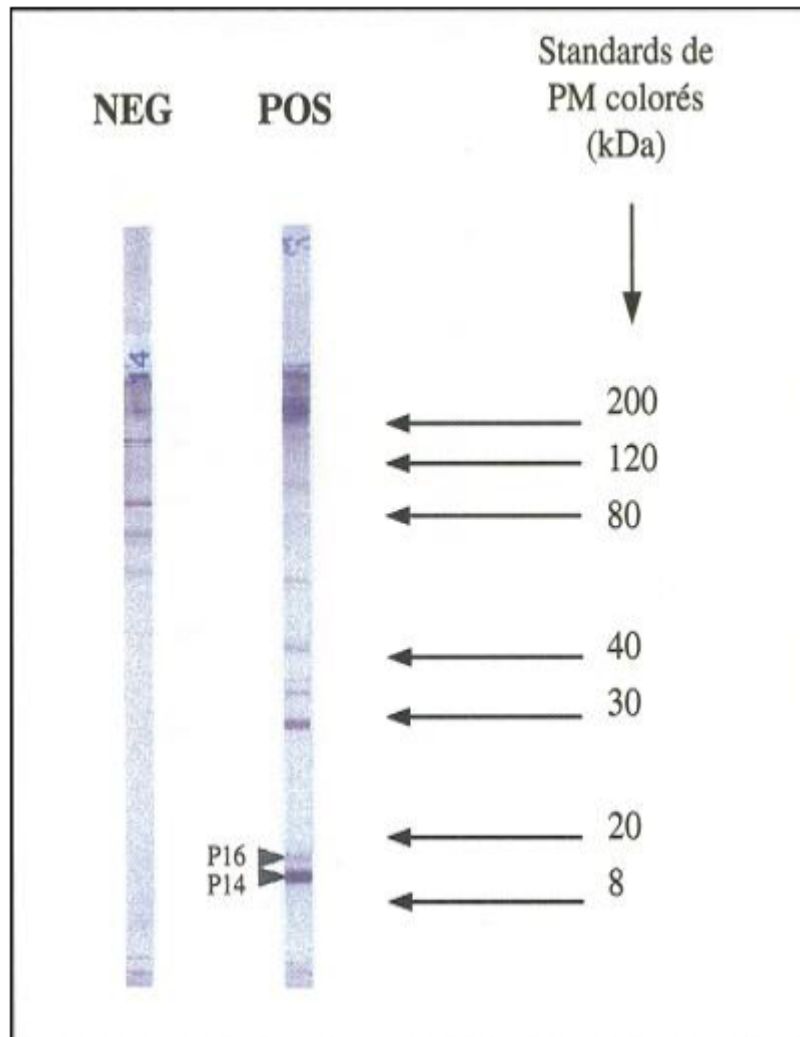


Figure 13. Résultats de diagnostic de leishmaniose par le western blot [42]

• **L'agglutination directe (DAT) :**

Elle consiste à mettre en présence des dilutions successives de sérum avec des formes promastigotes de *Leishmania* trypsinées et colorées au bleu d'Evans ou au bleu de Coomassie. La présence d'anticorps se traduit par un tapis d'agglutination. Le titre seuil se situe autour de 1/1600e ou de 1/3200e, des titres élevés persistent au décours de la maladie. Le seuil élevé fait perdre à la technique sa valeur.

Des améliorations proposées par El Harith et coll, en 1996, comme le traitement de l'antigène lui-même par le β - mercapto-éthanol (2ME) ou l'adjonction d'urée au milieu réactionnel, seraient susceptibles de répondre, en partie, aux critiques habituelles sur le défaut de spécificité [47].

• **Agglutination passive (AP) ou test au latex :**

Le sérum du patient est mis en contact avec des particules inertes (latex) sur lesquelles ont été fixés des antigènes leishmaniens solubles. La positivité de la réaction se manifeste par l'agglutination de ces particules (voile), la négativité par le dépôt, en « bouton », des particules dans le fond de la cupule. Ce test aurait une sensibilité comparable et parfois même supérieure à l'IFI avec le grand inconvénient de n'être que qualitatif [42].

• **Électrosynérèse (ES):**

C'est une technique d'immuno-électrodifusion où l'antigène est introduit dans un puits de gel d'agarose et soumis à une migration électrophorétique. Puis le sérum est déposé dans une rigole parallèle à la migration. La positivité se manifeste par la formation d'un ou plusieurs arcs spécifiques suite à la formation des complexes Ag-Ac, à la rencontre des zones de migration.

La sensibilité de l'ES est de 96,8% et est supérieur à celle de l'immunofluorescence, sa spécificité est de 100% [36]. L'électrosynérèse est plus sensible en début de la maladie qu'à la fin. La concentration d'anticorps précipitant diminue avec le traitement spécifique, ce qui la rend aussi adaptée au suivi thérapeutique [46].

Des techniques sérologiques par bandelette ont été évaluées pour les contextes sanitaires difficiles.

La sensibilité est de plus de 90 % chez l'immunocompétent. Néanmoins, en cas de co-infection VIH/LV, les sensibilités des différents kits disponibles n'atteignent que 20 % [48].

Dans la grande majorité des cas, la recherche d'anticorps par l'IFI, l'HAI et la confirmation par le western blot sont suffisantes pour diagnostiquer la LV. Les techniques de recherche de leishmanies dans le sang et dans la moelle sont alors indiquées, mais elles sont dépassées par celles de biologie moléculaire [49].

- **Test d'hypersensibilité retardée :**

Il est provoqué par l'injection intradermique de promastigotes de culture (réaction de Monténégro), lavés et mis en suspension dans une solution saline contenant 0,5% de phénol. L'espèce de leishmanie utilisée n'a pas d'importance (il n'y a pas de spécificité d'espèce). La « leishmanine » contient un million de parasites par ml. La dose individuelle comporte 0,1 ml (100.000 parasites). Une injection de 0,1 ml de solution phénolée sans parasites est faite à proximité, comme témoin d'une éventuelle sensibilité du patient au phénol.

Après 48 à 72 heures, une réaction positive donne un nodule induré entouré d'érythème. Les degrés sont exprimés de 1 à 4, d'après le diamètre (de <4 mm à > 8 mm) [50].

Dans le cas de la LV, il est négatif lors de la phase aiguë, mais il devient positif, généralement, après plusieurs mois de la guérison. Son intérêt est épidémiologique [15,50].

2) Diagnostic de certitude :

Le diagnostic de certitude repose classiquement sur la mise en évidence du parasite dans la moelle osseuse colorée au May-Grünwald-Giemsa (MGG) ou Giemsa seul.

2.1 Prélèvements :

- **Ponction médullaire**

La ponction de moelle osseuse (PMO) est le prélèvement le plus utilisé pour le diagnostic de la LV. Sa sensibilité varie entre 76 et 85%. Pour l'enfant, la ponction est réalisée au niveau des crêtes iliaques alors qu'elle est réalisée au niveau sternal pour l'adulte. En cas de difficultés de prélèvement une biopsie ostéo-médullaire est souhaitable.

Procédure d'envoi de PMO est comme suivant :

- Frottis de PMO pour examen direct après coloration au MGG.
- 0,5 ml de PMO sur tube EDTA pour recherche PCR.
- 0,5 ml de PMO sur tube citraté pour culture sur milieu NNN [51].
- Le sang total de l'immunodéprimé pour la recherche d'ADN, en raison du caractère peu invasif du prélèvement. Il doit être recueilli sur tube citraté (10ml) pour la culture sur milieu NNN et sur tube EDTA (5ml) pour la PCR [51].

• **Autres prélèvement**

La LV peut être aussi recherchée au niveau de la ponction ganglionnaire, splénique (grande sensibilité > 94% mais peu pratiquée en raison des risques qu'elle présente en cas de troubles d'hémostase), ou hépatique. En cas de co-infection LV/VIH on préfère un prélèvement du sang périphérique (Sensibilité de 7,6 à 53%) [52].

La mise en évidence des leishmanies est possible aussi dans des prélèvements de biopsies digestives sur coupes histologiques(Fig14) ou dans des lavages bronchoalvéolaires. Dans ces cas, le myélogramme confirme le diagnostic de LV disséminée [37].

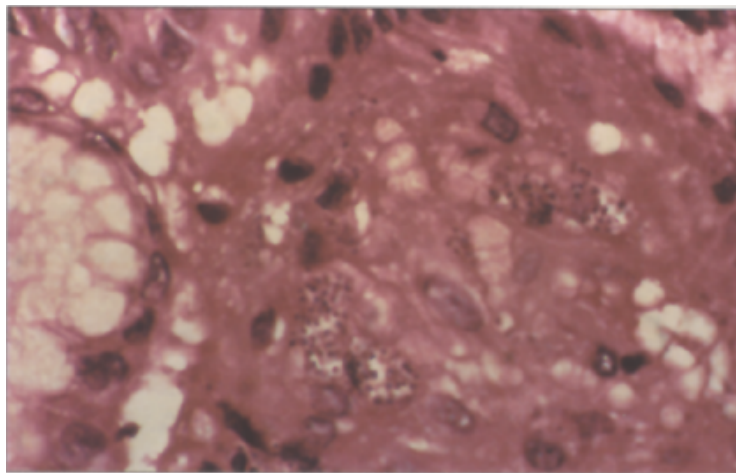


Figure 14. Leishmaniose gastrique : plusieurs amas de formes amastigotes (hematoxyline-éosine - x 400) [37]

2.2 Examen direct :

L'examen direct permet la recherche et l'identification au microscope optique des leishmanies dans le produit du prélèvement.

Après la confection du frottis médullaire et sa coloration au MGG, s'effectue le repérage des parasites au grossissement 1000 dont on observe : «Des formes amastigotes (sans flagelles) de 3 μm en position intra ou extra-macrophagique, arrondies ou ovalaires avec un noyau rouge arrondi et l'ébauche du flagelle (kinétoplaste) en bâtonnet rouge vif » (Fig15) [37].

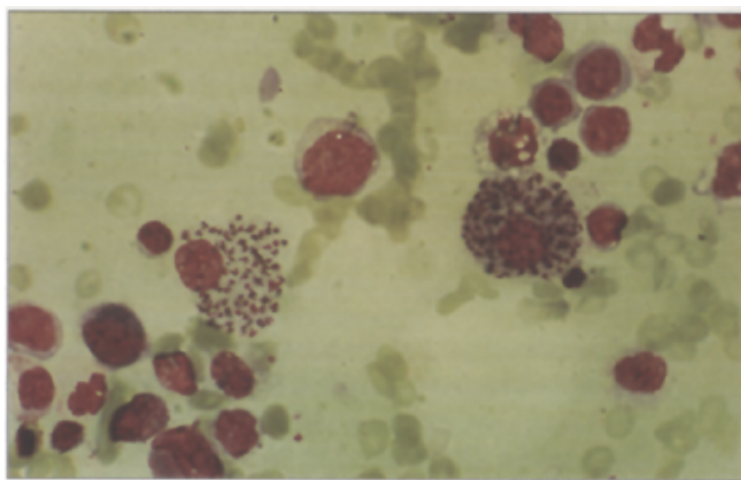


Figure 15. Frottis de moelle osseuse : leishmanies intra-macrophagiques (MGG \times 400) [37]

2.3 La culture :

C'est une étape indispensable pour ce diagnostic parce qu'elle le rend plus sensible, et permet d'identifier les différentes souches de leishmanies comme elle permet aussi de tester leur sensibilité aux médicaments. Le milieu le plus classiquement utilisé est celui de Novy, Mc Neal Nicolle (NNN).

Cette culture sur NNN est systématique, délicate et lente car il n'est possible d'effectuer un premier repiquage qu'à partir de septième jours, et on effectue un repiquage chaque semaine pendant quatre semaines et on recherche au microscope des formes promastigotes mobiles de 15 & 20 μm dans une goutte de milieu de culture (Fig16) [37].

La positivité de la culture permet :

- de rectifier un diagnostic faussement négatif à l'examen direct,
- d'identifier la souche de leishmanie responsable,
- d'étudier la sensibilité aux antileishmaniens.

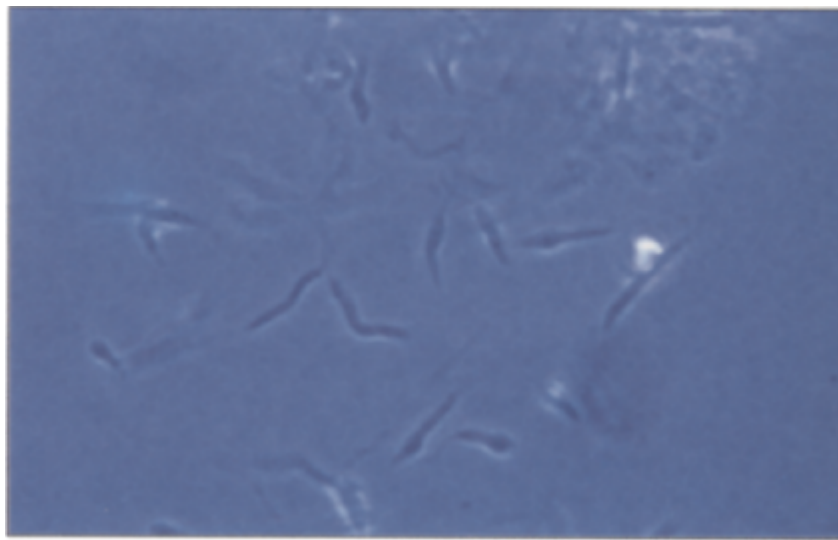


Figure 16. Myéloculture : formes promastigotes ($\times 1000$) [37]

2.4 Leucocytoconcentration (LCC):

Son principe consiste à concentrer les parasites sanguins sur la plus petite surface possible d'une lame porte-objet en éliminant les globules rouges et les plaquettes. Cette concentration est réalisée en plusieurs étapes [36]:

*Calcul du volume de sang à utiliser :

Volume (ml) = $1250 / \text{nombre de leucocytes par mm}^3$.

*Hémolyse :

L'hémolyse parfaite est obtenue en 10 à 20 mn lorsque le sang prend un aspect «laqué».

*Leuco concentration :

- Concentrer les leucocytes et les parasites par une première centrifugation de 10 minutes à 2500 tours par mn.

*Étalement des frottis sur lame porte-objet

*Coloration

*Résultats :

L'hémolyse, la concentration et la coloration par le Giemsa, permettent d'obtenir un étalement uniforme des leucocytes dont les noyaux apparaissent en rouge sur un fond blanc. Les parasites sont aisément repérés et identifiés.

Les Leishmanies sont identifiées grâce à leurs noyaux volumineux et leur kinétoplastes rouges dans un cytoplasme bleu clair [46].

2.5 Inoculation à l'animal :

Cette technique exige une animalerie et une compétence particulière, l'animal de choix est le Hamster dore syrien.

Elle consiste à injecter en intra-péritonéal quelques gouttes à 0,5 ml de PMO diluée dans du sérum physiologique stérile. Ces animaux sont très sensibles à l'infection par les leishmanies, et développent en quelques semaines à plusieurs mois une véritable leishmaniose. L'inoculation à l'animal est sensible et permet sans risque d'isoler la souche de leishmanies [53].

2.6 La biologie moléculaire :

Le diagnostic moléculaire est basé sur la détection et l'analyse des acides nucléiques du parasite dans le sang ou la PMO même si le prélèvement est plus pauvre. Il complète les approches parasitologiques et sérologiques dans le cadre du diagnostic initial. Elle permet un diagnostic précoce avant que le tableau clinique ne soit complet, elle a montré son efficacité

dans la mise en évidence du portage asymptomatique du parasite chez le sujet infecté par le VIH et elle permet aussi de distinguer les souches sensibles des souches résistantes au traitement, ce qui contribue à une meilleure prise en charge thérapeutique et un meilleur suivi des patients [53,54].

Plusieurs techniques sont utilisées et différentes séquences génomiques peuvent être recherchées. Les PCR-ELISA et RT-PCR semblent les plus couramment employées. Les résultats atteignent souvent 100 % de leishmanioses diagnostiquées contre seulement 60 à 80 % pour la sérologie ou l'examen direct et la culture. L'amplification et la détection de l'ADN parasitaire par PCR, méthode sensible, spécifique et rapide, elle présente l'avantage d'éviter les contaminations mais elle nécessite un matériel coûteux et une formation spécialisée des personnels [53].

2.7 La recherche d'antigénurie :

Elle a récemment été évaluée pour *Leishmania infantum* et *Leishmania donovani*, chez l'immunodéprimé en cas de Sida. Les premières études montraient des résultats encourageants avec une sensibilité supérieure à 85 % et une spécificité à 96 %. La valeur prédictive négative paraît donc insuffisante pour que l'on puisse se contenter de ce test sur le terrain. Cette technique détecte parfois aussi le portage asymptomatique [25].



VI) TRAITEMENT

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

Même si le domaine de recherche de nouveaux protocoles thérapeutiques est en développement, mais les produits disponibles restent toujours peu nombreux, fréquemment toxiques, et pour certains coûteux.

Par ailleurs, la prescription d'un traitement anti-leishmanien est complexe, car il ne se base pas seulement sur le choix de la molécule, mais aussi sur la présentation clinique de la maladie, le terrain sous-jacent, et l'espèce infectante présumée (du fait d'une sensibilité variable des différentes espèces de *Leishmania* aux agents anti-leishmaniens) [55].

1) Traitement parentéral

1.1 Les dérivés d'antimoine

Pendant plus de 60 ans, l'antimoine pentavalent a été considéré comme le traitement de référence de la LV. Sa large utilisation a montré qu'il était généralement bien toléré et efficace. Toutefois, au cours des dernières décennies, l'apparition de souches de *Leishmania* résistantes à l'antimoine pentavalent ainsi que l'observation d'effets secondaires toxiques ont conduit à la recherche d'autres thérapeutiques. Deux sels pentavalents d'antimoine chimiquement voisins, mais à teneur en antimoine distincte, sont disponibles de nos jours. L'antimoniate de méglumine (Glucantime®), qui contient 85 mg SbV/ml est disponible en France, dans les pays francophones et en Amérique du sud. Le stibogluconate de sodium (Pentostam®), à 100 mg SbV/ml, est disponible dans les pays anglophones. Ce dernier sel d'antimoine est produit depuis quelques années en Inde sous une forme générique [15].

Mécanisme d'action

Leur mécanisme d'action est encore peu connu actuellement. Les sels d'antimoine ont une action inhibitrice sur la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), sur l'oxydation des

glucides et sur celle des acides gras, de plus, ils ne sont actifs in vivo qu'après conversion en composés trivalents dans les macrophages ou dans le parasite [56].

Pharmacocinétique

L'absorption digestive des dérivés d'antimoine est nulle. Plus de 80% est excrété sous forme inchangée dans les urines, dans les 6 heures qui suivent l'administration, avec possibilité d'accumulation. [57].

Posologie et mode d'administration

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

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

Mode d'administration : En sous cutanée, intramusculaire, ou intraveineuse [58,59].

Effets indésirables

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

Très schématiquement, les effets secondaires des antimoniés pentavalents se distinguent en signes de stibio-intolérance, se manifestent dès les premières injections et sont de type anaphylactique (frissons, troubles digestifs, éruption cutanée, arthromyalgie, tachycardie, hyperthermie, hémorragies, troubles digestifs) et signes de stibio-intoxication, survenant en fin de cure et traduisant un surdosage. Il s'agit de signes généraux (hyperthermie, arthralgies, polynévrites, myalgie), de troubles cardiaques, d'atteintes hépatique, rénale ou pancréatique et d'accidents hématologiques [56].

Résistance aux dérivés de l'antimoine

Du fait de leur utilisation courante, avec un respect approximatif des posologies et des recommandations de l'OMS, les souches de *Leishmania* résistantes aux dérivés d'antimoine

sont de plus en plus courantes, et peuvent atteindre jusqu'à 70% des patients, notamment en Inde. Les mécanismes de résistances impliqués seraient une diminution de leur réduction en antimoine trivalent, une diminution de la formation de complexes actifs avec des thiols, ou encore une surexpression de deux protéines de membrane de la superfamille des transporteurs ATP-binding cassette (ABC, actifs dans le phénomène de chimiorésistance multiple) : P-GPA et MRP-1, qui provoquent l'évacuation du médicament par les cellules parasitées [56,60].

1.2 L'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antibiotique, antifongique de la famille des polyènes produit par *Streptomyces nodosus*. Il est indiqué dans le traitement des mycoses systémiques et des leishmanioses graves (viscérales et muqueuses). Sous sa forme de désoxycholate de l'amphotéricine B (Fungisone®), dans la leishmaniose viscérale il représente le traitement de deuxième ligne quand la thérapie antimonée échoue. Mais son inconvénient principal est d'être intensément toxique et de devoir être soigneusement administré. Pour améliorer ceci, des reformulations de l'amphotéricine B ont été développées pour changer sa pharmacocinétique [59,61].

Mécanisme d'action

L'amphotéricine B se fixe de façon irréversible à l'ergostérol constitutif de la membrane du parasite, altérant ainsi les fonctions de perméabilité de celle-ci, provoquant par fuite du potassium intracellulaire la mort du parasite (leishmanie ou champignon) ; cette molécule est également douée de propriétés immunostimulantes (activation des macrophages et des monocytes, des phénomènes oxydatifs, et de l'excrétion de certaines interleukines) [56,59].

Pharmacocinétique

L'absorption digestive de l'amphotéricine B est pratiquement nulle, ce qui justifie l'utilisation de la voie parentérale pour le traitement des infections systémiques. La diffusion dans le liquide céphalo-rachidien est faible [56,59].

Posologie et mode d'administration

L'amphotéricine B désoxycholate ou Fungizone® se présente en flacons de 50 mg .Elle s'utilise seulement en perfusion intraveineuse lente (6 à 8 heures), le produit ayant été dissous dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %. Les perfusions sont administrées un jour sur deux, sur des malades alités, sous surveillance médicale. Pour éviter les signes d'intolérance, on associe des antihistaminiques injectables ou des corticoïdes. Le traitement est institué à des doses progressives pour atteindre en 4 jours la dose maximale de 1 mg/kg et par perfusion [60].

L'amphotéricine B sous sa forme liposomale (AmBisome1, Gilead) est maintenant positionné en première ligne dans le traitement de la LV, suite à la proposition d'un référentiel français consensuel lors d'une réunion d'experts en 2011, avec une dose totale de 20 mg/kg chez l'immunocompétent (enfants : 10 mg/kg à j1 et j2 ; adultes : 5 mg/kg de j1 à j4) [12]. Chez le patient immunodéprimé par le VIH, un traitement d'attaque avec une dose totale de 30 à 40 mg/kg d'amphotéricine B liposomale est proposé (posologie unitaire supérieure ou égale à 5 mg/kg) [27].

Effets indésirables

La toxicité de l'amphotéricine désoxycholate (Fungisone®) limite son utilisation. Cette toxicité est dominée par les réactions générales survenant au cours de la perfusion (frissons, céphalées, convulsions, vertiges, vomissements, et exceptionnellement choc anaphylactique), la toxicité hématologique et l'altération de la fonction rénale qui peuvent obliger à cesser le traitement [59].

Résistance à l'amphotéricine B

Bien que cet antibiotique ait été largement utilisé dans le traitement des mycoses depuis plus de 30 ans, la résistance dans les isolats fongiques a été rarement signalée et cette résistance était espèces dépendantes [62].

1.3 La pentamidine

La pentamidine est une diamine aromatique synthétisée à la fin des années 1930. Seul l'iséthionate de pentamidine est commercialisé actuellement sous le nom de pentacarinat®.

La pentamidine a été la première drogue utilisée comme traitement de deuxième intention pour la leishmaniose viscérale chez les patients réfractaires aux dérivés antimoniés. Le coût du traitement, le risque élevé de développer un diabète sucré insulino-dépendant et la faible efficacité de cette substance ont limité son utilisation. [63].

Mécanisme d'action

La pentamidine agit en inhibant la synthèse de l'ADN parasite par blocage de la thymidine synthétase, par fixation de l'ARN transférase et en perturbant l'activité mitochondriale [63].

Pharmacocinétique

L'absorption digestive du produit est nulle. Son administration parentérale est suivie d'une concentration sanguine fugace avec distribution rapide et fixation tissulaire intense. L'élimination est lente et se fait par voie rénale [64].

Posologie et mode d'administration

Le Pentacarinat® se présente sous forme de flacon de 300 mg, à utiliser à la posologie de 4 mg/kg/injection. Les injections sont administrées par voie intramusculaire ou par voie veineuse lente. Les injections doivent être réalisées chez un malade alité et à jeun. L'intervalle entre deux injections est de 2 à 3 jours et le nombre d'injections dépend de la forme de leishmaniose, trois à cinq injections étant le nombre le plus couramment admis. [65]

Effets indésirables

La pentamidine peut développer des effets collatéraux immédiats, surtout en cas de perfusion rapide. Ces effets sont soit généraux de type allergique (hypotension, tachycardie, nausées, vomissements, érythème facial, prurit, goût désagréable, hallucination, syncope) soit locaux (urticaire au site d'injection, phlébite ou thrombose veineuse en cas d'injection intraveineuse, abcès stérile et/ou nécrose de la peau sus-jacente en cas d'injection intramusculaire) [64].

La résistance aux pentamidine

La résistance des leishmanies à la pentamidine est due à un défaut d'internalisation de la molécule et à une augmentation de sa fuite hors du parasite [62].

1.4. Paromomycine

La Paromomycine (identique au aminosidine), est un antibiotique naturel de la famille des aminosides produit par *Streptomycesrimosus* et ayant une activité antibactérienne mais aussi anti-leishmanienne. La Paromomycine a récemment été enregistrée en Inde pour le traitement de la leishmaniose viscérale [47,63].

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action sur les leishmanies est peu connu mais il semblerait qu'il soit lié à une activité sur les ribosomes cytoplasmiques et mitochondriaux du parasite [63].

Pharmacocinétique

La Paromomycine est très peu résorbée par voie orale. Elle est peu liée aux protéines plasmatiques et est peu ou pas métabolisée par le foie. Son élimination se fait par voie rénale par filtration glomérulaire [63].

Posologie et mode d'administration

La Paromomycine s'est révélée efficace en Inde contre la leishmaniose viscérale : une dose de 15 mg /kg/j de sulfate de Paromomycine par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 21 jours a permis un taux de guérison de 93 à 95 %.L'efficacité n'a été que de 85 % en Afrique orientale en portant la dose à 20 mg/kg /j pendant 21 jours. On n'a aucune expérience de ce médicament dans les foyers de *L.infantum* (Méditerranée, Amérique du Sud).L'association aux antimoniés a permis de diminuer la durée du traitement avec des effets similaires [65].

Effets indésirables

Comme tous les aminosides, les effets indésirables les plus importants associés à l'administration parentérale de Paromomycine sont les toxicités auditives et rénales [62].

2) Traitement oral

2.1 Miltéfosine

La Miltéfosine ou hexadecylphosphocholine a dans un premier temps été développée dans le domaine oncologique, et a obtenu une première AMM en France en 1997 pour le traitement curatif des métastases cutanées du cancer du sein par voie locale (Miltex®). Son activité par voie orale contre les leishmanioses est connue depuis les années 1980, et elle a été mise sur le marché pour la première fois en Inde en 2002 [60].

Mécanisme d'action

La Miltéfosine agit sur les leishmanies en perturbant le métabolisme lipidique au niveau de la membrane des parasites. La Miltéfosine est non seulement directement toxique pour les leishmanies, mais elle stimule aussi l'activation des macrophages et des cellules T, et la production des métabolites de l'oxygène et du monoxyde d'azote [66].

Pharmacocinétique

Le produit est rapidement absorbé au niveau intestinal et a une demi-vie plasmatique de 8 jours [65].

Effets indésirables

La tolérance de la Miltéfosine est en générale bonne. Les effets secondaires sont légers selon les auteurs indiens : vomissements peu sévères, diarrhée légère, élévation transitoire des enzymes hépatiques [61].

Résistance

La longue demi-vie de la molécule et sa disponibilité accrue favorisent l'apparition de résistances et de rechutes [60].

2.2 La sitamaquine

La sitamaquine est un 8-aminoquinoline. Elle a été développée initialement comme remplacement potentiel de la primaquine (comme antipaludique). Elle est administrée oralement et à passer avec succès les phases I/II des études cliniques contre la leishmaniose

viscérale au Brésil et au Kenya. Au Kenya, une étude de phase II a montré un taux de guérison de 50% lors d'un traitement de 1 mg/kg/jour durant 28 jours. Dans une étude brésilienne, la même posologie s'est avérée inefficace alors qu'à 2 mg/kg/jour durant 4 semaines le taux de guérison était de 67 %. Une étude de 2005 confirme une excellente activité anti-leishmanienne à la posologie de 2 mg/kg/jour durant 28 jours.

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

Son mécanisme d'action est peu connu, mais il a été démontré que la sitamaquine possédait une affinité pour les phospholipides de la membrane plasmique du parasite, et que lors de son accumulation, elle altérait ses fonctions mitochondriales [67,68].

2.3 L'allopurinol

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

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

Il est généralement bien toléré, les effets indésirables se manifestant essentiellement par des gastralgies, céphalées, nausées, diarrhées, ou allergies [62].

3) Immunothérapie

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

Interféron gamma

L'interféron gamma est une lymphokine produite naturellement par les lymphocytes T helper et les cellules tueuses NK après stimulation par certains antigènes ou mitogènes. L'interféron gamma lb, recombinant humain, est actuellement produit industriellement par génie génétique (Imukin®) [61].

Mécanisme d'action

Le défaut d'activation des macrophages parasités par l'interféron gamma est considéré comme un des éléments fondamentaux du développement de l'infection leishmanienne. C'est pourquoi l'apport d'interféron gamma de synthèse est conçu comme moyen thérapeutique substitutif destiné à relancer la production de radicaux oxygénés et de dérivés nitrogénés et à augmenter l'activité microbicide des macrophages [61].

Pharmacocinétique

Après injection intraveineuse, Imukin® est rapidement éliminé. Il est lentement et bien absorbé après administration intramusculaire ou sous-cutanée. Son élimination se fait principalement par le foie [61].

Posologie et mode d'administration

La dose d'injection préconisée est de 50 µg/m², 3 fois par semaine, si la surface corporelle du patient est supérieure à 0,5 m² et de 1,5 µg/kg, 3 fois par semaine, si la surface corporelle du patient est inférieure ou égale à 0,5 m². L'injection se fera par voie sous-cutanée, de préférence le soir [61].

Effets indésirables

La toxicité clinique et biologique de l'IFN-gamma est dépendante de la dose et de la fréquence des injections. Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont la fièvre, des céphalées, des frissons, des myalgies et une asthénie. Ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement [61].

4) Facteurs influençant le choix de la thérapie

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

Dans la région méditerranéenne la leishmaniose viscérale est due à *L.infantum*, elle sévit sous forme sporadique avec un nombre limité de cas. En Afrique du nord, elle touche principalement les enfants des familles pauvres. Dans ces zones, les enfants représentent plus de 90% des cas, sans résistance clinique aux dérivés antimoniés. La situation épidémiologique est assez similaire à celle du Brésil, foyer de *L.Chagasi*. Sur la cote européenne du bassin méditerranéen (Italie, France, Espagne, Portugal), où la situation socio-économique est meilleure, le nombre annuel de cas de LV infantile demeure stable. Cependant, les adultes représentent 60-70% des cas.

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

Dans les zones africaines et indiennes l'infection est due à *L .donovani*, ici elle sévit sous forme hyperendémique avec des taux de transmission, et surtout dans les zones ayant un manque d'infrastructures sanitaires de base. Environ un demi-million de cas signalé chaque année, surtout dans les pays extrêmement pauvres et chez les personnes souffrant de

malnutrition. Dans plusieurs de ces régions, l'épidémie de VIH se dessine et il est à craindre que la co-infection *Leishmania*-VIH se puisse explorer à l'avenir.

Le coût total du traitement dépend à la fois du médicament et du coût de l'hospitalisation. Le coût peut être 14 fois plus cher pour un médicament princeps de marque par rapport au générique. Pour le même médicament, le prix pourrait varier en fonction du distributeur et du client. Différentes échelles locales de prix peuvent être offertes et la réalité des coûts d'acquisition peut être autour de 30% à 40% plus bas dans certaines circonstances. Les coûts d'hospitalisation doivent aussi être pris en considération lors de la détermination du coût total du traitement. Le prix exorbitant des formulations lipidiques de l'amphotéricine B les rend inaccessibles dans les pays en voie de développement. Bien que les coûts d'hospitalisation puissent être sensiblement réduits par l'adoption de protocoles thérapeutiques de courte durée [65].

5) Stratégies thérapeutiques

5.1 Chez le patient immunocompétent

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

- Le premier protocole, recommandé par l'OMS, utilise le stibogluconate de sodium (Pentostam®) et ses génériques (generic SSG) à la posologie de 20 mg/kg/jour durant 28 jours par voie intraveineuse. Il s'agit de la molécule de première intention en Afrique de l'Est et dans le Sud de l'Asie à l'exception de la région de Bihar en Inde. Le Nméthylglucamine (Glucantime®) est utilisé en première intention en Amérique Centrale, en Amérique du Sud et dans la région méditerranéenne. Son problème majeur, comme nous l'avons déjà souligné, est l'apparition de résistances.

- La seconde molécule, d'une excellente efficacité, est l'amphotéricine B désoxycholate administrée à raison de 1mg/kg/jour en alternance un jour sur deux durant 30 jours. Cette molécule s'utilise en première intention en Inde du fait des résistances aux antimonies et en deuxième ligne comme traitement de secours dans les autres pays.

- L'amphotéricine B en formulation lipidique est employée à la posologie de 5 mg/kg/jour, du jour1 au jour4. Elle est très efficace et bien tolérée. Elle s'utilise en première intention dans les régions méditerranéennes et en seconde intention en Inde et au Kenya compte tenu de son prix élevé.

- La paromomycine pourrait être utilisée plus largement après réalisation d'études complémentaires à la posologie de 15 mg/kg/jour en monothérapie et 12 mg/kg/jour en association aux antimoniés durant 21 jours. Cet antibiotique a l'avantage d'être peu coûteux mais présente l'inconvénient de devoir être administré par voie parentérale durant 3 semaines.

- La pentamidine n'est utilisée qu'exceptionnellement dans le traitement de la leishmaniose viscérale en raison des graves effets indésirables rencontrés. Elle s'administre à la posologie de 4 mg/kg/jour, 1 jour sur 2, durant 15 à 20 jours.

- La miltéfosine est une molécule récemment mise sur le marché en Inde. Son efficacité et son mode d'administration par voie orale en font une molécule de choix utilisée dans le traitement à la posologie de 2,5 mg/kg/jour soit 100 mg/jour (pour un patient de plus de 50 kg) ou 50 mg/jour (pour un patient de moins de 50 kg) pendant 28 jours. La miltéfosine est préconisée dans les programmes d'éradication en Inde, au Bangladesh et au Népal. La tératogénicité et la longue demi-vie de cette molécule sont des inconvénients majeurs contre-indiquant son emploi chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Environ un patient sur quatre est une femme ou une jeune fille en âge de procréer ; 2 % d'entre elles sont enceintes au moment du diagnostic et au moins 30%des femmes ne peuvent garantir une contraception efficace pour les 3 mois après mise en route du traitement [67].

5.2 Chez l'immunodéprimé

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

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

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

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

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

- Absence de récurrence clinique depuis 3–6 mois ;
- Et taux de CD4 supérieur à 200 par mm³ depuis au moins 6 mois ;
- Et remontée des CD4 avec un delta supérieur à 100 par mm³ sous traitement antirétroviral [68].

Tableau 3. Les principales molécules proposées pour le traitement des leishmanioses viscérales méditerranéennes et leurs cibles [27]

Famille	Molécules	Cibles	Commentaires sur leur usage en France
Polyène	Amphotéricine B désoxycholate	Altération membranaire par liaison à l'ergostérol	Pas d'AMM en France pour la leishmaniose sous cette formulation
Polyène	Formulations lipidiques d'amphotéricine B liposomale (AmBisome®) complexe lipidique (Abelcet®)	Altération membranaire par liaison à l'ergostérol	AmBisome® possède une ATU en première ligne avec une dose totale de 18 à 24 mg/kg/j (soit 4 injections de 5 mg/kg, soit 2 injections de 10 mg/kg, schémas préférés au protocole initial de 3–4 mg/kg/j à j0, 1, 2, 3, 4 et 10)
Dérivés pentavalents de l'antimoine	Antimoniote de méglumine (Glucantime®)	Phosphorylation de l'ATP lors des métabolismes bioénergétiques	60 mg de Glucantime®/kg/j pendant 28 jours Utilisé en seconde ligne en France du fait des effets secondaires
Hexadécylphosphocholine Macrolide	Miltefosine (Impavido®) Aminosidine (= paromomycine)	Antimitotique Inhibition de la synthèse protéique	Utilisé en seconde ligne en France Non commercialisé en Europe

6) Optimisation

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

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

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

Chez l'immunocompétent :

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

Les associations du stibogluconate de sodium avec l'allopurinol, la paromomycine ou la levamisole:

128 cas non traités de la leishmaniose viscérale ont été divisés en 4 groupes égaux de 32, le groupe A a été traité avec stibogluconate de sodium (SSG) à la dose de 20 mg / kg / poids corporel pour 30 jours. Groupe B a été traité avec SSG ainsi que l'allopurinol à la dose de 20 mg / kg / poids corporel, par voie orale en dose divisée pour 30 jours. Groupe C a reçu SSG ainsi que le kétoconazole à la dose de 600 mg par voie orale en dose divisée pendant 30 jours. Groupe D en plus de SSG a également reçu la levamisole en une seule dose orale

quotidienne de 13 mg / kg / poids corporel pour 30 jours. la levamisole agit en stimulant les lymphocytes et aide à rétablir l'immunité par médiation cellulaire. Les résultats de cette étude ont révélé des taux de guérison de 75, 85.5, 70 et 78.1% à 6 mois de suivi dans les groupes A, B, C, et D respectivement.

Divers essais cliniques combinant l'interféron gamma et les dérivés antimoniés ont montré une efficacité certaine de cette association. Les combinaisons possibles de la miltéfosine avec les autres médicaments ont été étudiées dans deux modèles *in vitro* et *in vivo*. Dans les expériences *in vivo*, la plus forte potentialisation de l'activité de la miltéfosine a été réalisée grâce à l'amphotéricine B, un peu moins avec la paromomycine, aucune interaction significative n'a été observée lors de l'association de la miltéfosine avec le stibogluconate de sodium [69].



VII) PREVENTION

Les mesures prophylactiques utilisées pour la lutte contre les leishmanioses, qu'elles soient viscérales ou cutanées, sont restées longtemps très limitées et difficiles à atteindre, à cause de la grande diversité épidémiologique de ces parasites. Pour que cette prophylaxie soit rentable et efficace, elle doit agir sur plusieurs niveaux :

1) Action sur le vecteur :

La lutte anti-vectorielle diminue le risque de contamination mais n'a pas amené de succès durables à l'échelle des populations. Toute lutte anti-vectorielle doit tenir compte des différences de comportement des vecteurs liées aux différences d'espèces impliquées entre l'Amérique du Sud, le pourtour méditerranéen, le sous-continent Indien et l'Asie centrale.

Les moustiquaires, pour être efficaces, doivent être imprégnées d'insecticides ou constituées de mailles très fines les rendant difficilement supportables en climat chaud. Bien utilisée, cette technique réduit toutefois des deux tiers l'exposition aux phlébotomes et peut donc être très profitable à l'échelle individuelle.

L'utilisation massive de DDT ou d'autres molécules a montré une efficacité certaine, mais n'a pas permis l'éradication de la maladie et l'interruption des épandages a été suivie d'une flambée épidémique en Inde. L'aspersion péri-domiciliaire de répulsifs, si le vecteur est domestique, a montré une efficacité partielle, au moins dans la leishmaniose cutanée, mais est difficile à appliquer sur de longues périodes [25].

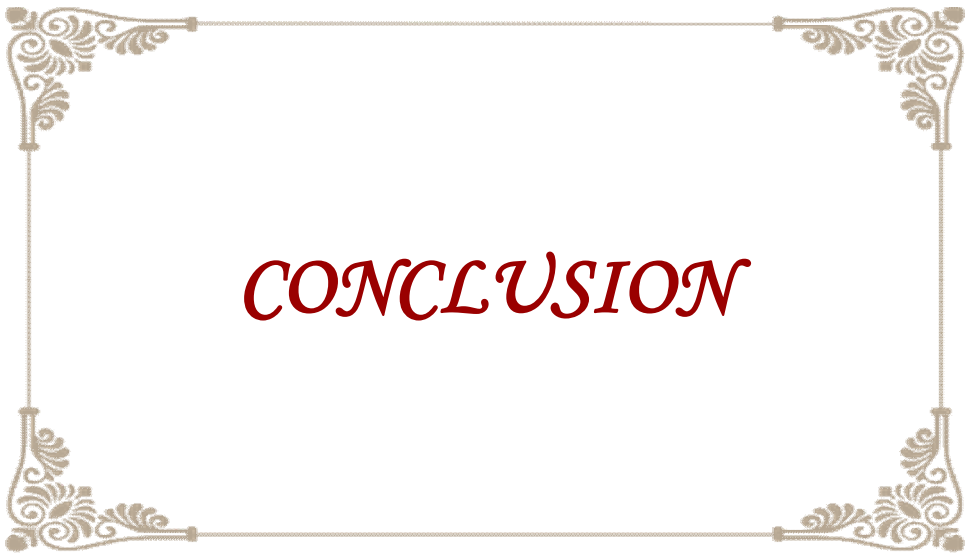
2) Action sur le réservoir :

La lutte ciblant le réservoir a été essayée pour la zoonose à *L.infantum*. Les stratégies d'élimination des chiens malades n'ont pas été efficaces au Brésil, probablement à cause de la réintroduction fréquente d'animaux infectés, des délais diagnostiques et des difficultés à assurer une couverture optimale. La fréquence, chez le chien, du portage asymptomatique qui permet la contamination du vecteur, complique encore cette approche.

La protection du réservoir canin par des colliers imprégnés de deltaméthrine est porteuse d'espoir. En Italie, cette méthode a montré sa capacité à diminuer jusqu'à 90 % l'infestation des chiens. En Iran, elle a permis de diminuer l'incidence de la leishmaniose viscérale humaine [25].

3) Vaccination :

L'immunisation des chiens reste une voie de recherche. Un premier vaccin polyprotéique a été autorisé au Brésil après avoir montré 90 % d'efficacité à deux ans au Brésil puis en France. La vaccination canine au Brésil s'est accompagnée d'une diminution de l'incidence des cas humains. Chez l'homme, des essais de vaccination préventive de phase I et II ont été initiés en Amérique du Sud et en Inde [25].



La situation des leishmanioses viscérales a beaucoup évolué ces dernières années, tant au plan épidémiologique que diagnostique ou thérapeutique.

Au plan épidémiologique, l'incidence des cas sporadiques décroît aux pays européens, alors que la menace de la co-infection VIH/*Leishmania* grandit dans de nombreux pays en voie de développement. Le territoire le plus touché par la leishmaniose s'étend en Asie du Sud –Est, l'Amérique du Sud, l'Afrique de l'Est et sur le pourtour méditerranéen, y compris le Maroc, où les leishmanioses suscitent de plus en plus d'intérêt et cela est surtout dû au nombre de décès, parmi les enfants, que cause la LV et les cicatrices indélébiles que les lésions cutanées laissent sur les visages des patients. Ainsi la dissémination de cette maladie est de plus en plus importante dans tout le royaume. Cette dissémination est favorisée par plusieurs facteurs : Le changement climatique, l'exode rural, les habitats insalubres à la périphérie des grandes villes et la précarité.

Au plan diagnostique, le développement de la PCR rend désormais possible la détection de très faibles charges parasitaires, et l'apparition de techniques sérologiques par bandelette, voire de l'antigénurie, offre aussi des solutions adaptées aux conditions de terrain (cas de contextes sanitaires plus difficiles).

Au plan thérapeutique, l'amphotéricine B liposomale a maintenant clairement détrôné les antimoniés comme thérapeutique de première ligne, en particulier là où les résistances aux antimoniés commencent à apparaître comme au nord-est de l'Inde.

Et sur le plan de la prévention, l'efficacité de la protection du réservoir canin par des colliers ou des vaccins est porteuse d'espoir vis-à-vis de l'infection à *L. infantum*.



RESUMES

Résumé

Titre : Les actualités sur la Leishmaniose Viscérale.

Auteur : AARAB Khadija.

Mots clés : Leishmaniose Viscérale, *Leishmania infantum*, *Leishmania donovani*.

Les leishmanioses viscérales (LV) sont des maladies parasitaires à transmission vectorielle liées à l'infection par *Leishmania infantum* ou *Leishmania donovani*. Présentes en Amérique du Sud, en Afrique de l'Est, sur le pourtour méditerranéen, en Inde, en Asie centrale et en Chine, ces maladies causeraient 50 000 décès annuellement.

Ces dernières années, on a constaté d'une part, que de nouveaux territoires sont touchés par la LV sous l'effet des changements climatiques et des migrations des populations, et d'autre part, que l'incidence de la co-infection VIH/*Leishmania* a augmenté dans de nombreux pays en voie de développement et que la diffusion des trithérapies anti-rétrovirales a entraîné une diminution drastique de l'incidence de la parasitose au nord de la Méditerranée.

Au niveau du diagnostic et du suivi de la maladie, le meilleur outil reste la PCR, mais sur le terrain, de nouveaux outils de diagnostic plus pratiques sont utilisés notamment les bandelettes et l'antigénurie.

La prise en charge thérapeutique de la Leishmaniose Viscérale du patient immunocompétent change avec l'aggravation des résistances aux antimoniés et fait essentiellement appel à l'amphotéricine B liposomale. Par ailleurs, le débat persiste sur la pertinence d'une prophylaxie secondaire ou d'un traitement itératif à chaque rechute chez le patient co-infecté par le VIH.

Enfin, la protection du réservoir canin par la vaccination ou par les colliers imprégnés de deltaméthrine, pour prévenir la LV à *L.infantum*, est désormais commercialisée et recommandée et ce, après avoir fait preuve de son efficacité dans plusieurs essais cliniques.

Abstract

Title : Actualities about Visceral Leishmaniasis.

Author : Khadija AARAB.

Key words : Visceral Leishmaniasis, *Leishmania infantum*, *Leishmania donovani*.

Visceral leishmaniasis (VL) are vector-borne parasitic diseases associated with *Leishmania infantum* or *Leishmania donovani* infection. Present in South America, East Africa, the Mediterranean, India, Central Asia and China, these diseases would cause 50 000 deaths annually.

In recent years, it has been found that new territories are affected by VL under the effect of climate change and population migration, and that the incidence of HIV co-infection / *Leishmania* has increased in many developing countries and the spread of anti-retroviral tritherapy has led to a drastic reduction in the incidence of parasitosis in the northern Mediterranean.

In terms of diagnosis and follow-up of the disease, the best tool remains PCR, but in the field, new and more practical diagnostic tools are used, especially strips and antigenuria.

The therapeutic management of the visceral leishmaniasis of the immunocompetent patient changes with the worsening of antimonial resistance and relies mainly on liposomal amphotericin B. In addition, there is still debate about the relevance of secondary prophylaxis or iterative treatment at each relapse in patients co-infected with HIV.

Finally, the protection of the canine reservoir by vaccination or collars impregnated with deltamethrin, to prevent *L.infantum* LV, is now marketed and recommended, after having proven its effectiveness in several clinical trials.

ملخص

العنوان : مستجدات حول داء الليشمانيات الحشوي .

المؤلف : خديجة أعراب .

الكلمات الأساسية : داء الليشمانيات الحشوي، ليشمانيا الرضع، الليشمانيا الدونوفانية .

داء الليشمانيات الحشوي هو مرض طفيلي مرتبط بليشمانيا الرضع أو بعدوى الليشمانيا الدونوفانية. ينتشر هذا المرض في أمريكا الجنوبية وشرق أفريقيا والبحر الأبيض المتوسط والهند وآسيا الوسطى والصين، ويتسبب فيما يقارب 50.000 حالة وفاة سنوياً.

في السنوات الأخيرة، لوحظ من جهة تأثر مناطق جديدة بالمرض بفعل تغير المناخ وهجرة السكان، وتزايد نسبة الإصابة بعدوى الليشمانيا المصاحبة لفيروس نقص المناعة المكتسبة في العديد من البلدان النامية، ومن جهة أخرى فقد أدى انتشار العلاج بالمضادات الحيوية إلى انخفاض حاد في الإصابة بمرض الطفيليات في شمال البحر الأبيض المتوسط.

فيما يخص تشخيص ومتابعة المرض، فإن أفضل وسيلة تبقى هي الـ PCR ، ولكن على صعيد الميدان، يتم استخدام أدوات تشخيص جديدة وأكثر عملية، وخاصة الشرائط ومضادات الأرجية.

يتغير التدبير العلاجي لداء الليشمانيات الحشوي للمريض ذي القدرات المناعية مع تفاقم مقاومة الأنتيمون ويعتمد بشكل رئيسي على الأمفوتريسين الليبوزومي .من ناحية أخرى، يبقى الجدل قائماً حول أهمية العلاج الوقائي الثانوي أو العلاج التكراري عند كل انتكاس في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسبة.

أخيراً، يتم حالياً تسويق وحمية مستودع الكلاب عن طريق التطعيم أو الأطواق المشبعة بالديلتامرين، للوقاية من داء الليشمانيات الحشوي المرتبط بليشمانيا الرضع، بعد أن أثبتت فعاليته في العديد من التجارب الإكلينيكية.



*LES REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*

- [1] Rioux JA, Lanotte G. Apport de la cladistique à l'analyse de genre *Leishmania* Ross, 1903 [Kinetoplastida-Trypanosomatidae]. Corollaires éco-épidémiologiques *Biosystema* 1993;8:79–90.
- [2] Pratlong F, Lanotte G. Identification, taxonomie et phylogénèse. In : *Les leishmanioses*, éd. Ellipses;1999;22–9.
- [3] Y.J. GOLVAN, *Eléments de parasitologie médicale*, 4^{ème} édition, 1984: 247.
- [4] M. Akhouni, K. Kuhls, A. Cannet, J. Votýpka, P. Marty, P. Delaunay, D. Sereno. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of *Leishmania* Parasites and Sandflies. *PLOS Neglected Tropical Diseases* DOI:10.1371/journal.pntd.0004349; 2016.
- [5] S. Boussaa. Epidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc : effet de l'urbanisation sur la répartition spatio-temporelle des Phlébotomes et caractérisation moléculaire de leurs Populations, Thèse Présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'université Louis Pasteur Strasbourg I;2008.
- [6] C. Matte. L'impact du parasite *Leishmania donovani* sur les réponses à l'INF γ et la signalisation via la voie Jak.stat ; mémoire d'obtention de garde maitre ès sciences en virologie immunologie INRS, 2003.
- [7] J.P. Dedet. Epidémiologie mondiale de la leishmaniose viscérale. *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 24, Issue null; 1994: 562-565.
- [8] H.S. Touria. Profil épidémiologique et biologique de la leishmaniose viscérale infantile dans l'ouest algérien, mémoire d'obtention de diplôme de magister option parasitologie, 2012.
- [9] M. Rhajaoui, Les leishmanioses humaines au Maroc : une diversité nosogéographique, *Pathologie Biologie* 59 (2011) 226–229.

- [10] Agoumi A., Rouichi A., Lahrech T. Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc (1957-1989). Maroc Médicale. 1991, XIII, 1, 5-10.
- [11] El ouardi M. Le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans le service pédiatrie de l'hôpital Ibn Khatib de Fès entre 1998/2000 Thèse de médecine n°273/2002. Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.
- [12] F. Bachi. Aspects épidémiologiques et cliniques des leishmanioses en Algérie. La Lettre de l'Infectiologie - Tome XXI - n° 1. 2006.
- [13] E. Caumes, P.Bourée, Diagnostic des parasitoses cutanées en France, Volume 2008, Issue 399, February 2008, Pages 55-62.
- [14] M. Amrani Hassania, H. Lahloua, M. Alamia, A. F. Babaa, G. el Youssfib, L. Ismailib, S. Chaoukib, S. Atmanib, M. Hidab. Aspects biologiques de la leishmaniose viscérale infantile. Revue Francophone Des Laboratoires - N°429; 2011
- [15] J.P. Dedet. Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. Editions Scientifiques et Médicales, Elsevier SAS, Paris, 2009.
- [16] ANOFEL (Association Française des Enseignants de parasitologie et mycologie), Leishmanioses, 2014.
- [17].W.G. Christell, G.Eperon, A.Mauris. Leishmanioses cutanées de l'ancien monde ; article thématique : Médecine des voyages ; Revue Med Suisse 2013.
- [18] C. Billy Joël. Caractérisation de principes actifs antileishmaniens isolés de Piperaceae et Zingibéracées médicinales péruviennes, thèse d'obtention de titre doctorat de l'université de Toulouse .2011.
- [19] KarimAoun* and Ai`daBouratbine. Cutaneous Leishmaniasis in NorthAfrica: areview; Institut Pasteur de Tunis, Laboratoire de Parasitologie, 21, 14,2014.

- [20] Leishmanioses : biologie, clinique, et thérapeutique, PBastien , L , Lachaud.EMC maladies infectieuses vol 13N°3 2016.
- [21] Visceral leishmaniasis Epidemiology, diagnosis, treatment and prophylaxis NATHALIE CARRE ´, MARIANNE COLLOT, PAULINE GUILLARD, MATHILDE HORELLOU, JEAN-PIERRE GANGNEUX J Pharm Clin 2010 ; 29 (3) : 121-48.
- [22] E. Von Stebut .Leishmaniasis. Journal of the German Society of Dermatologie. 2014.
- [23] Leishmanioses Actualités 2017, Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère médecine tropicale.free.fr/cours/leishmanioses,31 janvier 2018.
- [24] D. Benyahia. Mise au point de la Leucocytoconcentration et son application dans le diagnostic de la leishmaniose canine et la leishmaniose viscérale humaine, mémoire de fin d'étude de résidanat en parasitologie mycologie médicale, 2008-2009.
- [25] Faucher B, Piarroux R. Actualités sur les leishmanioses viscérales. La revue de médecine interne. 2011;32(9):544–551. [PubMed].ref).
- [26] Mise au point et actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne Journal des Anti-infectieux Volume 17, Issue 1, March 2015, Pages 25-28.
- [27] Essabbah Aguir N, Toumi A, Loussaïf C, Gorcii M, M'rad S, Ben Brahim H, et al. La leishmaniose viscérale de l'adulte immunocompétent: à propos de six cas. Pathologie Biologie. 2013;61(2):54–58. [PubMed]].
- [28] La leishmaniose viscérale chez l'adulte à propos de douze cas (Pan Afr Med J 2016; 23: 194.
- [29] Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies-Rabat : Santé en chiffre maladies parasitaires 2011-2016.

- [30] NAJMA.S Thèse de pharmacie 2008 La leishmaniose viscérale (Epidémiologie et actualité thérapeutique) Thèse de pharmacie n°32 Rabat.
- [31] Jochim RC, Teixeira C. Leishmania commandeers the host inflammatory response through neutrophils. *Trends Parasitol* 2009;25:145–7.
- [32] Engwerda CR, Ato M, Kaye PM. Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2004;20:524–30.
- [33] Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005;366:1561–77.
- [34] Schriefer A, Wilson ME, Carvalho EM. Recent developments leading toward a paradigm switch in the diagnostic and therapeutic approach to human leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:483–8.
- [35] Yebra M, Segovia J, Manzano L, Vargas JA, Bernardo de Quirès L, Alvar J. Disseminated-to-skin kala-azar and the acquired immunodeficiency syndrome. (*Ann Intern Med* 1988; 108: 490-1).
- [36] D. Peace. Leishmaniasis. Department of Paediatrics, Mater Dei Hospital, Tal-Qroqq Msida MSD 2090, Malta ; *Journal of Infection* (2014) 69, S10eS18.
- [37] P. MARTY et P. DESJEUX LEISHMANIOSES VISCERALES *Revue française des laboratoires*.
- [38] E. Papot, J. Dufour, D. Ste Marie, E. Clyti, D. Blanchet, B. Carne, P. Couppié. La leishmaniose à *Leishmania braziliensis* en Guyane : expérience du service de Dermatologie, Volume 39, Supplement 1, June 2009, Page S66.
- [39] F. Pratlong, M. Lambert, P. Bastien, J.P. Dedet. Leishmanioses et immunodépression, aspects biocliniques actuels, *Revue française des laboratoires*, mars 1997, N ° 291 ; P 161-168, 164, 17 janvier 1997.

- [40] E. Gambarelli, R. Piarroux, D. Lamouroux, C. Mary, S. Dunan et H. Dumon. La leishmaniose viscérale à l'ère du SIDA : les difficultés du diagnostic biologique. *Méd Mal Infect.* 1994 ; 24, Spécial : 572-5.
- [41] A. H. Moncef, H. Lahlou, M. Alami, A. Filali Baba, Gh. el Youssfi, L. Ismaili, S. Chaouki, S. Atmani, M. Hida .Aspects biologiques de la leishmaniose viscérale infantile: À propos de 31 cas diagnostiqués sur 10 mois au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès (Maroc), Volume 2011, Issue 429, February 2011, Pages 55-60.
- [42] P. Bouree , F. Botterel , P. Resende . Sérologies parasitaires en pratique courante : intérêt et limites ; *Revue Française des Laboratoires*, octobre 2004, N° 366 ; P 51-57-59.
- [43] M. Belkaid, S. Belazzouq, B. Hmrioui. Livre de Guide pratique du laboratoire de parasitologie (Tome 2), diagnostic immunologique. Page 84, 36. 1988.
- [44] Dedet. J.P. Les leishmanioses, Ed, Ellips Paris 1999.
- [45] Bachi. F. Amélioration des moyens diagnostiques des leishmanioses en Algérie. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Sciences Médicales, 2001.
- [46] D. Benyahia. Mise au point de la leucocytoconcentration et son application dans le diagnostic de la leishmaniose canine et la leishmaniose viscérale humaine, mémoire de fin d'étude de résidanat en parasitologie mycologie médicale, 2008-2009.
- [47] L. Rezalleh. Evaluation in vitro de l'activité antileishmanienne de *Pistacia atlantica* de deux régions de sud algérien Laghouat et Ain oussara, mémoire de fin d'étude de résidanat en parasitologie mycologie médicale, 2008-2009
- [48] T. H. Duong, D. Richard-Lenoble. Diagnostic des parasitoses à parasites sanguicoles, Volume 2008, Issue 399, February 2008, Pages 29-39

- [49] I.Djezzar-Mihoubi. Etude des leishmanioses diagnostiquées au centre hospitalo-universitaire ben baddis de Constantine ; *thèse* en vue de l'obtention du diplôme : doctorat d'état es-microbiologie, 2006.
- [50] C. Rapp, R. Roui. Les leishmanioses. AKOS, encyclopédie pratique de médecine ; 4-1310,2001 ; p5.
- [51] Centre National de Référence des Leishmanioses informations pratiques : modalités de fonctionnement (www.parasitologie.univ-montpl.fr)
- [52] Association française des enseignants de parasitologie et mycologie médicales, Livre Abrégés de parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, 2^{ème} Edition. P 83-90.
- [53]. Y.Jabourri. Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif de la leishmaniose cutanée (à propos de 52 cas), 2013.
- [54] P. Aubry. Leishmanioses, diplôme de médecine tropicale des pays de l'océan indien, 2012, P 01-08.
- [55] P. A. Buffet , É. Rosenthal , J-P .Gangneux , E . Lightburne , P.Couppié , G. Morizot , L . Lachaud , P. Marty , J-P. Dedet , Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel. Presse Med. 2011 (40): 173–184.
- [56] Sundar S, Chatterjee M. Visceral leishmaniasis-current therapeutic modalities. *Indian J med res* 123. March 2006, pp 345-352
- [57] OMS. Rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses. Genève 2010, 22-26.
- [58] Marquet P. *Suivi thérapeutique pour l'adaptation de posologie des médicaments* 2004.

- [59] Minodier P, Noel G, BLANC P, Uters M, Retornakz K, GARNIER J M. Traitement des leishmanioses cutanées de l'adulte et de l'enfant. *Médecine tropicale* 2005, 65: 487- 495
- [60] Janvier F. Thérapeutique des leishmanioses. *Médecine tropicale* 2008, 68: 584-584
- [61] Dedet J P. Leishmanioses cutanées. *Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques*.2007, 2 : 1-39
- [62] Buffet P. Traitement des leishmanioses : DIU physiopathologie et thérapeutique en maladies infectieuses. *Institut Pasteur* Paris. Mai 2007
- [63] Pinel J, Weiss F, Henkes M, Grauzarden V. Médicaments essentiels, Guide pratique d'utilisation 2010
- [64] Croft S L, Sundar S, Fairlamb A H. Drug resistance in leishmaniasis. *Clinical microbiology reviews*.January 2006, 19: 111-126
- [65] Moreira W. Stress oxydatif, différenciation et mort cellulaire chez le parasite leishmania. Thèse de doctorat en microbiologie immunologie, Faculté de médecine, Université Laval Québec2011, 213p
- [66] Sekou Diarra S. Etude de l'incidence de l'exposition au parasite et les aspects épidémiocliniques de la leishmaniose cutanée en zone endémique de Barouéli (Kéména et Sougoula) Région de Ségou(Mali). *Thèse de doctorat en médecine, Faculté de médecine, de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako*, 2008, 97p
- [67] Hugnet C, Lemesre J L, Papierok G, Bourddoiseau G. Résultats de la vaccination contre la leishmaniose canine (*Leishmania Infantum*) en zone d'enzootie. *Bull. Acad. Vét. Tome 159. N°2. France. 2006*

- [68] Minodier P, Jurquet A L, Noel G, Uters M, Laporte R, Garnier J M. Le traitement des leishmanioses. *Archives de Pédiatrie* 2010, 17: 838 -839.
- [69] E. Rosenthal, P. Marty. Actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne, Volume 30, Supplement 2, June 2009, Pages S24-S28.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 87

سنة : 2018

مستجدات حول داء الليشمانيات الحشوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 26 يونيو 2018

من طرف

السيدة: خديجة أعراب

المزودة في: 24 ماي 1990 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الليشمانيات الحشوية - ليشمانيا الرضع - الليشمانيات الدونوفانية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: سعيدة طلال

مشرفة

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: زهرة المخنت

أستاذة في علم الطفيليات

أعضاء

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: مراد بوشريك

أستاذ في علم الطفيليات والفطريات