



كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧٥٠١٦ | +٠٢٤١١٢٤٦ ٨ +٠٢٠٠٨٠٠٦
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LEISHMANIOSE CUTANÉE: Place de la cryothérapie dans le traitement de la population marocaine (à propos de 101 cas)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/02/2018

Mme. MAJID ZAKIA

Née le 13 Janvier 1992 à Casablanca

MOTS-CLES :

Leishmaniose cutanée – Cryothérapie – Protocole - Cicatrice

JURY

JUGES

M. EL BENAYE JALAL MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Dermatologie

LISTE DES ABRÉVIATIONS

%	: pour cent
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CO2	: Dioxyde de carbone
IM	: Intramusculaire
LC	: leishmaniose cutanée
LCA	: leishmaniose cutanée anthroponotique
LCD	: leishmaniose cutanée diffuse
LCL	: leishmaniose cutanée localisée
LCM	: leishmaniose cutanéomuqueuse
LCZ	: leishmaniose cutanée zoonotique
LV	: leishmaniose viscérale
MI	: membre inférieur
MS	: membre supérieur
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
Ph	: papatasi Phlébotome papatasi
Ph	: Sergenti Phlébotome sergenti
WHO	: World Health Organisation
GL	: glucantime
GL IL	: Glucantime intralesionelle

PLAN

INTRODUCTION.....	5
Chapitre premier : généralités et historique.....	8
Chapitre II : épidémiologie	13
I : le complexe pathogène :	14
I-1 Parasite.....	14
1 – taxonomie	14
2– Morphologie cellulaire	16
3–Division cellulaire	19
4–relation espèce et formes cliniques	19
I-2 Vecteur	21
1 –taxonomie	21
2–morphologie.....	21
3–cycle de vie des phlébotomes.....	22
I-3Reservoirs	23
I-4–cycle de transmission.....	24
II : profil épidémiologique.....	27
1– incidence annuelle des LC	27
2–répartition des LC	27
A– répartition des LC au Maroc selon les espèces.....	27
B– répartition des LC au monde.....	29
3. Les facteurs conditionnant la distribution géographique des LC.....	31
Chapitre III : physiopathologie.....	33
I. Physiopathologie.....	35
II. Réponse immunitaire chez l'hôte	36
Chapitre IV : diagnostique.....	36
I : Diagnostic clinique.....	37
1. Leishmaniose cutanée localisée	38
2. Leishmaniose cutanéomuqueuse	44
3. Les LC diffuse	45
4. Manifestations cutanées de la leishmaniose viscérale	46
5. Formes évolutives	47
6. Formes de l'immunodéprimé	49

7. Manifestations clinique des LC au Maroc	50
II : Diagnostic paraclinique	53
1. Diagnostic parasitologique	53
2. Diagnostic moléculaire	55
3. Anatomopathologie	56
4. Diagnostic immunologique	58
5. Recherche d'antigènes solubles	59
III : diagnostic différentiel	60
Chapitre V : traitement	62
I : moyens thérapeutique	63
1. Traitements injectables	63
2. Traitements par voie orale	70
3. Traitements locaux	73
4. Moyens physiques	75
4.1 La cryothérapie ou traitement par le froid	75
A. Généralités	75
B. Cryothérapie et LC	78
4.2 Photothérapie dynamique	80
4.3 Laser au CO2	81
4.4 Application locale de chaleur	81
II : indications	82
1. Leishmaniose cutanée localisée	82
2. Leishmaniose cutanée diffuse	84
3. Leishmaniose cutanéomuqueuse	84
III : suivi et évaluation	85
Chapitre VII : prévention	90
PARTIE PRATIQUE	98
I : objectifs	99
II : matériels et méthodes	100
RESULTATS	103
A. Données anamnestiques	104
1. Répartition annuelle des cas	104

2. Le sexe	105
3. L'âge	105
4. Origine	106
5. la durée d'évolution	107
B. Données cliniques	108
1. Nombre de lésions	108
2. Sièges des lésions	108
3. Taille des lésions	110
4. Formes cliniques	110
5. Infiltration des lésions	110
C. Diagnostic paraclinique	111
D. Les schémas thérapeutiques	113
1. Traitements antérieurs à la consultation	113
2. La prise en charge thérapeutique	114
E. Évolution	117
1. En fonction du traitement	118
2. En fonction de la forme clinique	119
3. En fonction de la qualité de cicatrisation	119
4. En fonction des protocoles	124
DISCUSSION	126
A- DONNÉES CLINIQUES	127
B- TRAITEMENT, ÉVOLUTION	131
1. Mécanismes	131
2. Efficacité	131
3. Protocoles	134
4. Effets secondaires	136
5. Limites	137
6. Coût	137
LIMITES ET PERSPECTIVES	138
CONCLUSION	139
RÉSUMÉS	141
BIBLIOGRAPHIE	148

INTRODUCTION

La leishmaniose cutanée est une maladie parasitaire due à un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*, transmise à l'homme par la piqûre d'un phlébotome femelle infecté. C'est un groupe de maladies extrêmement polymorphe et hétérogène qui incluent : des formes cutanées localisées (LCL) de l'ancien monde d'évolution généralement favorable, cutanées diffuses (LCD) de mauvais pronostic et peu sensible à la thérapeutique, et des formes cutanéomuqueuses du nouveau monde (Amérique). Cette multiplicité de tableaux cliniques résulte à la fois d'un large éventail d'espèces et de la variation de la réponse immunitaire de l'hôte infecté.

La LC est une maladie largement répandue à la surface du globe, et qui constitue un véritable problème de santé publique, la prévalence mondiale de la maladie est estimée à 12 millions de personnes, avec 2 millions de nouveaux cas chaque année [1]. Au Maroc, 3 formes ont été décrites : forme endémique à *L. major*, forme hypo endémique à *L. tropica* et une forme sporadique à *L. infantum* ; ces formes sont présentes, chacune, dans un domaine bioclimatique spécifique [2].

Le traitement de cette maladie fait appel à des médications non dénuées d'effets secondaires nécessitant une prise en charge par une équipe spécialisée. La non disponibilité de certains produits, la résistance vis-à-vis les médicaments usuels, les effets secondaires et les contraintes d'administration en milieu

hospitalier ; rendent difficile un consensus thérapeutique global. Pour cela de nombreuses études ont été menées dans différents pays mais celles de qualité et de taille suffisantes sont rares.

Différents moyens thérapeutiques sont proposés : les traitements locaux, systémiques et physiques (cryothérapie, thermothérapie) ; mais reste encore de nos jours dominés par les dérivés stibiés. Le choix du traitement dépend des espèces infectantes, la région géographique, le statut immunitaire du patient, nombre et localisations des lésions.

La cryothérapie, ayant bien prouvé son efficacité dans le traitement de la leishmaniose cutanée, constitue, dans notre contexte marocain, une excellente alternative thérapeutique. Reste à adopter un protocole simple, efficace et productif. Pour ce faire, nous avons eu le plaisir de mener une étude rétrospective au sein du service de dermatologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail , dont le but de proposer le protocole le plus adapté à notre population à la lumière des résultats obtenus et de discuter les difficultés rencontrées dans notre contexte, tout en rappelant les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de la leishmaniose cutanée au Maroc.

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS & HISTORIQUE

I. Généralités [3, 4,5]

Les leishmanioses sont des parasitoses du système monocytes–macrophages dont l'agent pathogène est un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*. Il s'agit d'une zoonose, transmise de vertébré à vertébré par un moucheron hématophage : le phlébotome. Elle se décline en trois formes principales:

La leishmaniose viscérale (LV, également appelée kala–azar) est mortelle en l'absence de traitement. Elle est fortement endémique dans le sous–continent indien et en Afrique de l'Est. Selon les estimations, de 200 000 à 400 000 nouveaux cas de LV surviennent chaque année. Plus de 90% d'entre eux se produisent dans six pays: Bangladesh, Brésil, Éthiopie, Inde, Soudan et Soudan du Sud.

La leishmaniose cutanée (LC) considérée Parmi les maladies tropicales les plus rencontrées dans la Région de la Méditerranée orientale. La maladie est en effet endémique dans 18 pays de la Région et, bien qu'elle ne soit pas mortelle, la leishmaniose cutanée entraîne une profonde stigmatisation ayant une incidence sur le bien-être social et économique des personnes touchées.

La leishmaniose cutané–muqueuse détruit partiellement ou totalement les muqueuses du nez, de la bouche et de la gorge. Près de 90% des cas de leishmaniose muco–cutanée surviennent au Brésil, dans l'État plurinational de Bolivie et au Pérou.

II. Historique

Parmi toutes les parasitoses, les leishmanioses sont une des premières décrites au moins dans leurs formes cutanées. La constatation des lésions remonte à la plus haute antiquité aussi bien dans l'Ancien que dans le Nouveau Monde, alors que la mise en évidence des agents pathogènes n'a pu se faire qu'au XIX^{ème} siècle. La première description d'une ulcération de la face remonte probablement à 1500–2500 ans avant JC [6]. Les premières descriptions du « bouton d'orient » ont été faite sur une tablette d'argile appartenant au roi Ashurbanipal au septième siècle avant JC, découverte dans le palais de Ninive est étudiée des 1894 par **Boissier**. Elle serait la transcription d'un écrit akkadien remontant au second ou troisième millénaire avant notre ère.

Au X^{ème} siècle, Al Boukhari, décrivit cette affection cutanée, et Avicenne l'attribuait à une piqûre de moustique. Par la suite Les médecins arabes ont trouvé une maladie semblable à Bagdad et Jericho, et l'ont désigné sous le nom de la blessure de "Balkh"[7]. À travers l'histoire, différentes régions du monde dans lesquelles la maladie fut découverte ont donné leurs noms à celle-ci, le bouton d'Alep(Syrie), l'ulcère de Caire (Egypte) ou encore le clou de Biskra (Algérie).

James Homer Wright est considéré comme étant le premier qui avait observé le parasite de leishmanies, chez un enfant arménien vivant à Boston développant une lésion cutanée, il fut considéré comme une microsporidie et reçut le nom de *Helcosoma tropicum*.

La leishmaniose viscérale a été décrite beaucoup plus tard. C'est en 1824 qu'il a été noté une manifestation épidémique au Bengale d'une maladie causant la fièvre et la cachexie et n'a pas répondu à la quinine [8]. Cette maladie fut appelée kala-azar ou fièvre noire en raison du noircissement de la peau des patients indiens [9].

Les Drs William Boog Leishman et Charles Donovan (**figure 2**) ont été les premiers à découvrir l'agent causal du Kala Azar. Dr Leishman a trouvé le parasite dans la rate d'un soldat qui était mort de la fièvre Dum Dum. Dans le même temps, Dr. Donovan, a isolé le parasite de la rate d'un patient malade [10]. Il était également rendu compte que c'était le même parasite isolé des malades atteints de bouton d'orient, et fut nommé *Leishmania donovani* en leur honneur et la forme amastigote du parasite est communément appelée corps de Leishman–Donovan [11].

En 1908, en Tunisie, la première culture fut obtenue par Charles Nicolle et Sicre,[6]. La même année, Nicolle et Comte découvrent les mêmes protozoaires chez le chien, puis chez le cheval et le chat. Ils font ainsi de cette affection une maladie commune à l'homme et aux autres mammifères et ouvrent la voie aux recherches épidémiologiques [11].

En 1921, l'équipe de l'institut pasteur de l'Algérie dirigé par les frères Edmond et Etienne Sergent et leurs collaborateurs établissent la relation entre le vecteur (phlébotomes) et les symptômes de la maladie [12], mais la transmission par la piqure ne fut prouvée qu'en 1941 en Palestine et en Syrie, par Adler et Theodor, et confirmèrent alors l'observation de l'équipe de l'Institut Pasteur d'Algérie [7].

La première utilisation des antimoniés dans le traitement de leishmanioses est due a Vianna, qui guérit une forme cutanéomuqueuse en 1913 par une série d'injection intraveineuse d'émétique.

La LC est connue au Maroc depuis près d'un siècle ; elle y était considérée comme une affection sporadique. En 1914, Foley signala l'existence du « bouton d'Orient » à l'état endémique dans le Sud marocain. En 1925, des cas ont été rapportés à Figuig, par Leblanc, dans l'Atlas marocain et à Fès [13–14].

A 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 [15].



Figure 1 : Les « pères » des leishmanies. A gauche, William Leishman et à droite, Charles Donovan¹

¹ <http://www.hhmi.ucla.edu/C168/lecture1.html>

CHAPITRE – II –

ÉPIDÉMIOLOGIE

DES LEISHMANIOSES

I. LE COMPLEXE PATHOGENE

I.1.Parasite

1. Taxonomie [16, 17, 18,19]

Depuis la création du genre *leishmania* par Ross en 1903, le nombre d'espèces décrites n'a cessé d'augmenter. Leur organisation systématique a donné lieu à l'élaboration de classifications, régulièrement mises à jour et amendées. Plusieurs types de classification se sont succédés et complétés. Les méthodes utilisés en fait appel à des caractères extrinsèques tels que les manifestations cliniques, la répartition géographique, le cycle épidémiologique, et à des caractères intrinsèques comme les dimensions, la fonction et les particularités moléculaires du parasite.

La place de ce genre dans la classification de Levine et coll, (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

En pratique le genre *Leishmania* (**figure 2**) est subdivisé en deux sous-genres, *Leishmania* et *Viannia* , selon que le parasite se développe dans la partie centrale ou postérieure de l'intestin du vecteur, respectivement. Le genre *Leishmania* est

composé de plusieurs espèces qui, bien qu'elles soient toutes de morphologie similaire, sont à l'origine de manifestations cliniques allant d'affections cutanées qui se résorbent d'elles-mêmes à des infections viscérales fatales en passant par des exacerbations inflammatoires causant de graves défigurations. D'après Rioux et ses collaborateurs (1990), on regroupe habituellement les espèces de *Leishmania* en complexe selon la similarité biochimique de leurs iso enzymes.

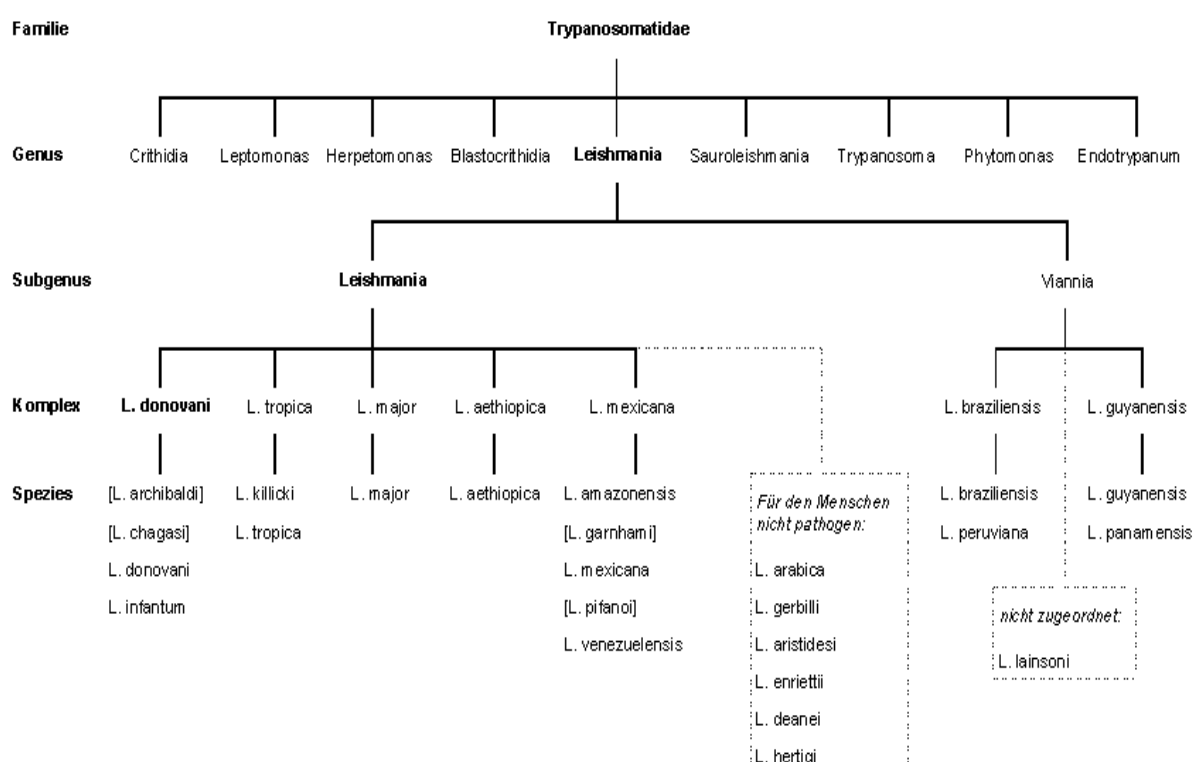


Figure 2 : Taxonomie des *Leishmania* ²

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

2. Morphologie du parasite [20,21]

➤ La cellule de leishmania

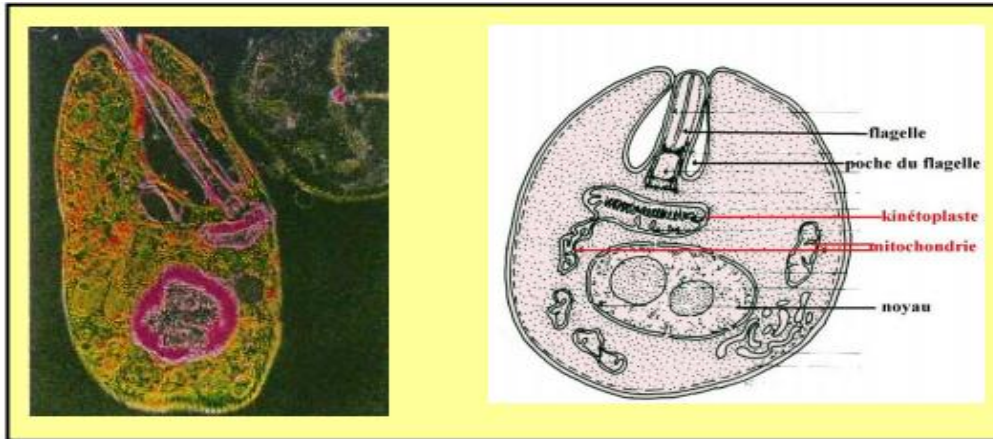


Figure 3 : Organisation cellulaire de leishmania : à gauche une leishmania en coupe ; à droite une représentation schématique indiquant les principaux organites du parasite³.

Les leishmanies sont des eucaryocytes unicellulaires pourvus d'un organe spécifique aux kinetoplastidés, le kinétoplaste, situé en position antérieure. Il contient deux types de molécules d'ADN, les maxi-cercles et les mini-cercles. La composition cellulaire des leishmanies inclue des organites plus classiques tels que le noyau, le flagelle et sa poche flagellaire ou encore l'appareil de golgi (**figure 3**). La membrane plasmique est composée principalement de glycolipides de haut poids moléculaire (GIPLs) (McConville ,1991) et de protéines membranaires

Ils présentent au cours de leur cycle évolutif deux stades successifs distincts : (du à la double localisation du parasite, chez le vertébré et chez l'arthropode) qui se manifeste sous deux formes différentes : une forme immobile intramacrophagique :

³ <http://www.microbiology.wustl.edu/dept/fac/beverley.html>

amastigote chez les hôtes vertébrés dont l'Homme, et la forme mobile : promastigote libre dans l'intestin du phlébotome (Killick-Kendrick, 1981).

➤ **Les promastigotes (figure 4)**

- Parasites extracellulaires mobiles vivant dans le tube digestif du phlébotome.
- Présentent un corps plus ou moins fuselé de 5 à 20µm de longueur et de 1 à 4 µm de largeur prolongée par un flagelle qui peut atteindre jusqu'à 20µm de longueur.
- noyau plus le kinétoplaste (une partie spécialisée du compartiment mitochondrial qui contient l'ADN de cet organe), est situé entre le noyau et la base du flagelle. [22 ,23]

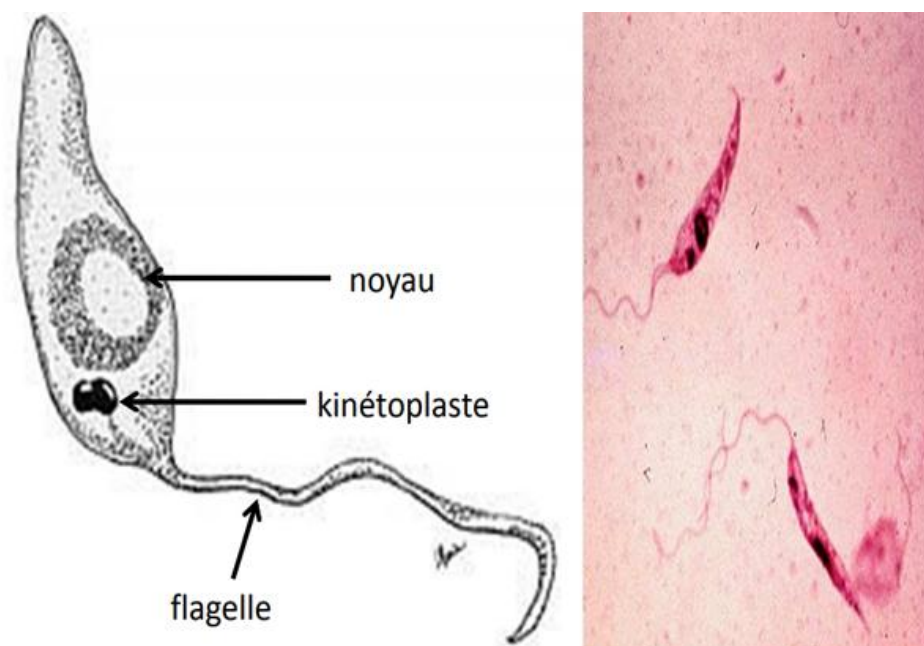


Figure 4: La forme promastigote de leishmania⁴

⁴ <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-parasitologie>

➤ **Les amastigotes**

- rencontrées chez l'hôte définitif (homme, chien, rongeurs sauvages),
- Immobiles (munis également d'un flagelle mais celui-ci est très court et ne dépasse pas le corps cellulaire) et endocellulaires nichent à l'intérieur des macrophages de mammifères,
- ovoïdes ou sphériques et mesurent 2 à 3 μm de diamètre.
- Noyau central plus un kinétoplaste juxtanucléaire[22].

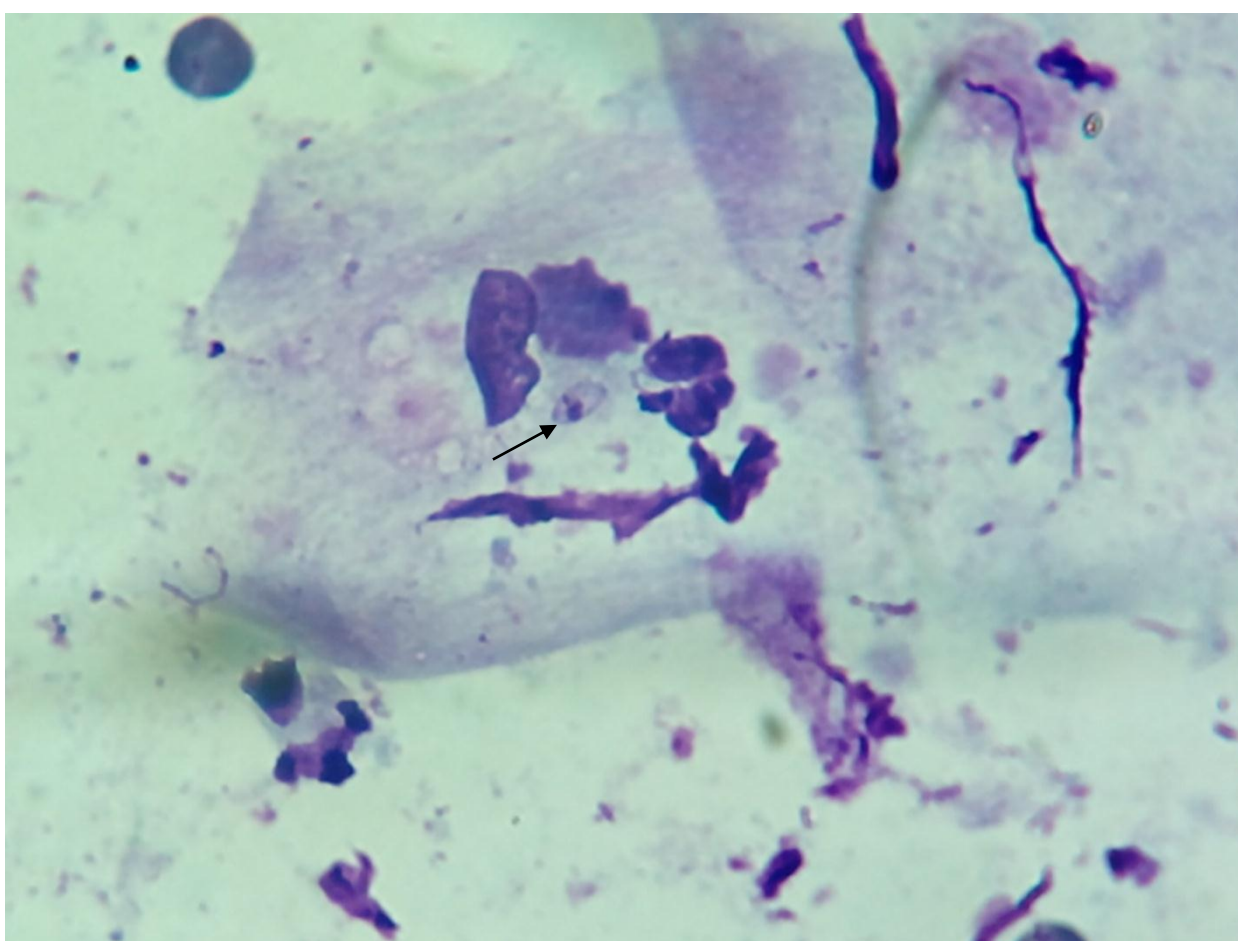


Image 1 : Aspect microscopique du parasite de leishmania montrant un noyau central et un kinétoplaste

(Collection du service de parasitologie de l'HMMI)

3.La reproduction chez les leishmanies [24]

C'est principalement par reproduction asexuée que se propagent les leishmanies. D'abord la naissance d'un flagelle-fils reconnaissable à sa moindre taille. Cet événement est suivi de la division nucléaire qui s'effectue sans qu'il y ait eu au préalable la disparition de la membrane nucléaire. Les chromosomes non condensés se répartissent dans les noyaux-fils par migration le long d'un fuseau mitotique intranucléaire bipolaire composé de microtubules. Enfin, le kinétoplaste se divise à son tour. Une séquence différente a été signalée dans quelques cas, à savoir la division du noyau précédant la génération d'un second flagelle. La cytodierèse s'effectue selon l'axe longitudinal des parasites. Elle est généralement amorcée au niveau du pôle antérieur. Cette différenciation est principalement induite par les changements de température et de pH extracellulaire.

4.Relation espèces/forme clinique [25]

L'inoculation intradermique de formes virulentes de leishmanies (promastigotes métacycliques) induit, au site de la piqûre, une lésion qui passe généralement inaperçue. Lorsque la multiplication intracellulaire des amastigotes reste localisée aux macrophages et aux cellules dendritiques du site d'inoculation, les réactions cellulaires générées et les diverses cytokines produites entraînent le développement d'une LCL. Les parasites peuvent également diffuser à d'autres sites cutanés, comme dans la LCD, ou aux muqueuses de la face comme dans la LCM. Dans d'autres cas, les parasites s'étendent à tous les organes du système des phagocytes mononucléés, provoquant la LV. L'expression clinique des leishmanioses est donc directement liée au tropisme de l'espèce leishmanienne en cause. Ainsi, les leishmanies peuvent être grossièrement distinguées en espèces viscérotropes et espèces dermatropes, *L.braziliensis* et, plus rarement, *L.panamensis* ont un tropisme muqueux (tableau 1)

Tableau 1 : Expression clinique des espèces anthropophiles des leishmanies⁵

Tropisme	Espèces	Expression clinique	
		Habituelle	Exceptionnelle
Espèces viscérotropes	<i>L.donovani</i> <i>L.infantum</i>	LV LV	LCL LCL, LCD*
Espèces dermatropes	<i>L.major</i>	LCL	LCD*
	<i>L.tropica</i>	LCL	LV
	<i>L.killicki</i>	LCL	
	<i>L.arabica</i>	LCL	
	<i>L.aethiopica</i>	LCL	LCD
	<i>L.mexicana</i>	LCL	LCD, LV
	<i>L.braziliensis</i>	LCL, LCM	LCD*, LV*
	<i>L.peruviana</i>	LCL	
	<i>L.guyanensis</i>	LCL	LCM
	<i>L.panamensis</i>	LCL	LCM
	<i>L.naiiffi</i>	LCL	
	<i>L.lainsoni</i>	LCL	
	<i>L.shawi</i>	LCL	
	<i>L.venezuelensis</i>	LCL	
	<i>L.colombiensis</i>	LCL	

*Au cours de l'immunodépression.

⁵ Taxonomie des leishmania et distribution géographique des leishmaniose .Ann Dermatol Venereol 2000 ; 127 :421-4

I.2.Vecteur

1. Taxonomie [22,23]

Les phlébotomes sont des diptères nématocères de la famille des Psychodidae et de la sous-famille des Phlébotominae qui comporte 2 genres : Lutzomyia (Nouveau monde) et Phlebotomus (Ancien monde) avec environ 700 espèces actuellement décrites.

2. Morphologie du phlébotome [26]

Les phlébotomes sont des diptères hématophages présentant un corps grêle et allongé de petite taille, de 1 à 3 mm de long. Le corps d'une couleur jaune terne au noir, ainsi que les ailes ont un aspect velu. La tête forme un angle de 45° avec le corps donnant à l'insecte une allure bossue.



Figure 5 :Phlébotome (femelle) prenant son repas sanguin⁶

⁶https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/46/Phlebotomus_pappatasi_bloodmeal_continue2.jpg/220px-Phlebotomus_pappatasi_bloodmeal_continue2.jpg

3. Cycle de vie du phlébotome [27,28]

Ils présentent un cycle de vie holométabole qui comprend obligatoirement l'œuf, quatre stades larvaires, une nymphe et l'imago. Les phlébotomes ont une activité essentiellement nocturne, mais très sensibles aux courants d'air. Durant la journée, ils se cachent dans les endroits obscurs et abrités. Leur apparition, leur densité, leur période d'activité et leur disparition varient suivant la latitude, l'altitude, la saison et l'espèce .

Pour son ovogenèse, la femelle prend un repas sanguin pour se procurer les éléments nutritifs nécessaires.ils déposent leurs œufs (80 à 100 œufs) dans des biotopes qui garantissent les conditions optimales pour les stades pré-imaginaux. Leurs œufs se développeront en larves sur le sol, dans les terriers et les nids. La nymphe entrera ensuite en état de vie ralentie et subira enfin la mue imaginale conduisant à l'adulte.

La femelle, seule hématophage(Les mâles se nourrissent exclusivement de jus sucrés), prendra ses repas nécessaires au développement des œufs sur des mammifères, oiseaux, reptiles ou batraciens. Certaines espèces sont très éclectiques, d'autres plus ou moins spécialisées dans l'exploitation d'un ou de plusieurs hôtes.

Chez l'homme, ce sont les parties découvertes qui sont exposées aux piqûres (visage, cou, mains, pieds). Chez les animaux, ce sont les zones les moins velues (museau, oreilles).Lorsque on pratique des analyses de contenus stomacaux des phlébotomes, il n'est pas rare de trouver du sang de diverses origines. En effet, lorsqu'un phlébotome est dérangé au cours de son repas, il peut le compléter soit en piquant aussitôt le même hôte (ce qui explique certaines lésions multiples de leishmanioses cutanées) soit en piquant un autre hôte.

I.3 Réservoirs [29,15]

Les réservoirs naturels des *Leishmania* sont des mammifères domestiques ou sauvages, chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononucléés. Les mammifères réservoirs appartiennent à divers ordres, selon les espèces de *Leishmania* : carnivores, rongeurs, marsupiaux, édentés, primates ou périssodactyles. Dans certains cas, l'homme est l'unique réservoir du parasite. Les réservoirs du parasite diffèrent selon les espèces de parasite et les régions. La *Leishmania infantum* a pour réservoir les canidés essentiellement le chien. Concernant la *Leishmania tropica*, le réservoir est humain. Les formes cutanées humides à *Leishmania major* ont comme réservoir du parasite les rongeurs.



Figure 6: Photo du *Mériones shawi*⁷

⁷https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTeVwhHCpSm2cc_zzhudf_U4AjaRPzci9V01p4zkJlcKfE_Ah1Ceg



Figure 7 : Aspect de leishmaniose canine⁸

I.4 Cycle de vie et transmission [30, 31,32]

Leishmania a un cycle de vie dixène qui nécessite deux hôtes, l'insecte phlébotome et un mammifère. Il se présente chez leurs hôtes successifs sous formes de promastigotes et amastigotes (figure 8).

➤ Vie des leishmanies dans leurs hôtes mammaliens

Lorsque la femelle de phlébotome infectée prend un repas sanguin chez un hôte mammifère, elle salive au site de piqûre et régurgite le sang qui se contamine au contact des parasites, sous forme promastigote, qui obstruent la valvule stomodéale. Chez l'hôte mammifère, Leishmania déposé au point de pique, infecte ensuite un phagocyte (principalement les monocytes/macrophages) du système phagocytaire mononuclé et se transforme en amastigote. Les amastigotes, nichent à

⁸ http://www.fregis.com/img_systeme/pathologie/Leishmaniose3.jpg

l'intérieur des macrophages de mammifères, au sein de vacuoles dites parasitophores. Ils se multiplient par division binaire dans le phagolysosome du phagocyte qui est finalement lysé. Les parasites ainsi libérés sont phagocytés par des cellules avoisinantes où le processus se poursuit.

Lorsque la multiplication intracellulaire des amastigotes reste localisée aux macrophages et aux cellules dendritiques du site d'inoculation, les réactions cellulaires générées et les diverses cytokines produites entraînent le développement d'une leishmaniose cutanée localisée. Les parasites peuvent également être transportés aux ganglions lymphatiques drainant et diffuser à d'autres sites cutanés comme dans la leishmaniose cutanée diffuse ou aux muqueuses de la face, comme dans la leishmaniose cutanéomuqueuse. Dans d'autres cas, les parasites s'étendent aux organes viscéraux, provoquant une leishmaniose viscérale.

Les leishmanies ont donc la propriété de résister et de se multiplier (par scissiparité) dans la vacuole parasitophore du macrophage qu'elles distendent. Les dernières finissent par éclater, libérant les parasites qui pénètrent aussitôt dans de nouvelles cellules. Cette faculté fondamentale d'échapper au système de défense de l'organisme est liée aux composants antigéniques de surface et en particulier: le lipophosphoglycane (LPG) et la glycoprotéine 63 (GP63). D'après le même auteur, une autre protéine exprimée par les leishmanies a été récemment mise en évidence : celle-ci dénommée LACK, induit la production en grande quantité d'anticorps qui sont inefficaces vis-à-vis des leishmanies et ceci aux dépens de l'activation des macrophages qui seule pourrait éliminer le parasite.

➤ Vie des leishmanies dans le tube digestif des phlébotomes

Lorsqu'une autre femelle de phlébotome prend un repas sanguin du site d'infection et prélève des phagocytes contenant *Leishmania*. Dans le tube digestif de l'arthropode, les parasites se différencient à nouveau en promastigotes après 12 à 18 heures. Ces promastigotes se multiplient et migrent vers les glandes salivaires et la trompe événement nécessaire à leur transmission aux hôtes mammaliens lors de la prise d'un nouveau repas sanguin. Un troisième type cellulaire connu sous le terme de paramastigote, a été récemment identifié au niveau du pharynx, mais aussi au niveau de l'intestin postérieur et rarement dans l'intestin médian des phlébotomes infectés.

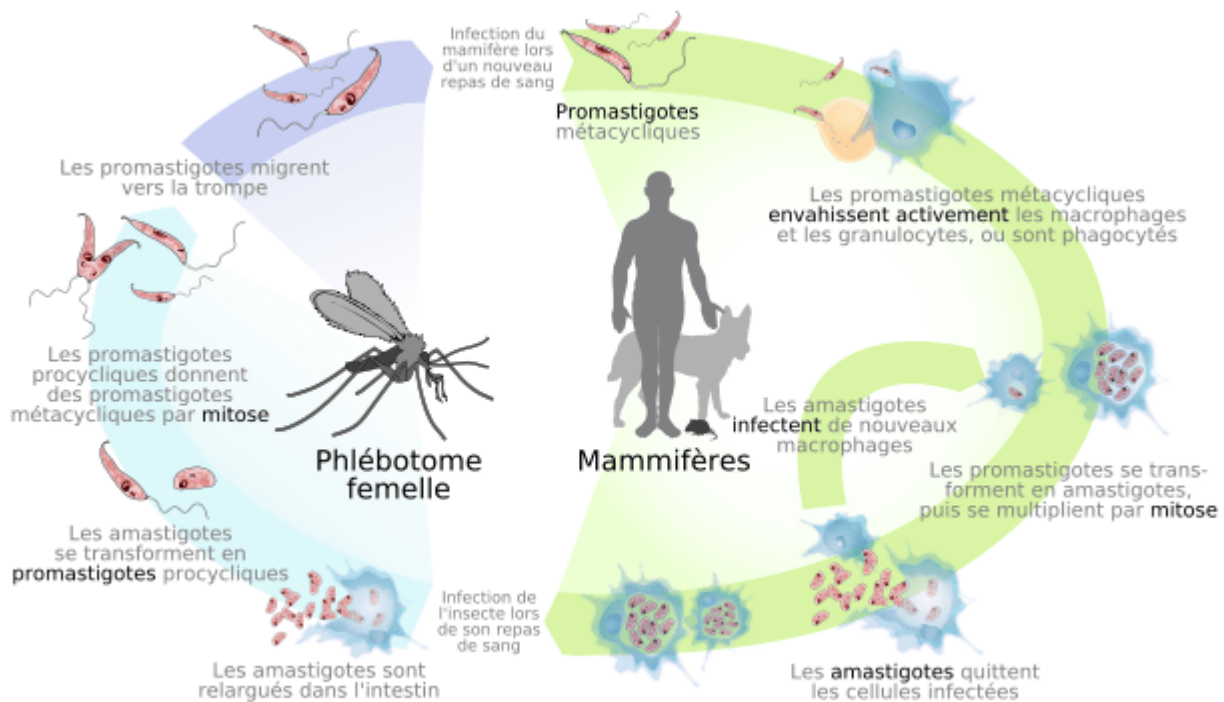


Figure 8: Cycle de vie des leishmanies⁹

⁹https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e0/Leishmaniasis_life_cycle_diagram_en.svg/500px-Leishmaniasis_life_cycle_diagram_en.svg.png

II. Répartition des LC

1. L'incidence annuelle des LC [1, 33,34]

Présentes sur les quatre continents, la leishmaniose cutanée est actuellement endémique dans 87 pays à travers le monde. La maladie est présente dans 20 pays du Nouveau Monde (Amérique du Sud et centrale) et dans 67 pays de l'Ancien Monde (Europe, Afrique, Moyen-Orient, Asie centrale et sous-continent indien). Selon l'OMS, l'incidence annuelle estimée, se situe entre 0,7 et 1,3 millions **nouveaux cas de LC dans le monde**. Avec une répartition géographique inégale, plus de 90% des cas de leishmaniose tégumentaire se trouve dans 7 pays : Afghanistan, Algérie, Brésil, Iran, le Pérou, l'Arabie saoudite et la Syrie.

Au Maroc la première observation de LC a été faite en 1922, et depuis jusqu'à l'année 2010, 56 194 cas de LC ont été dénombrés, sur un total de 58 710 cas de leishmanioses (soit 95,7 %), mais les estimations relatives à l'incidence réelle sont de trois à cinq fois plus élevées car de nombreux patients ne consultent jamais un médecin ou un professionnel de santé et les cas ayant reçu un diagnostic de leishmaniose cutanée ne sont pas toujours notifiés aux autorités sanitaires.

2. Répartition des LC

2. A .Répartition au Monde [35, 36,37 ,38]

Les leishmanioses sont largement répandues à la surface du globe. Essentiellement intertropicale, mais débordant fortement sur les zones tempérées d'Afrique du Nord, du Sud de l'Europe (en particulier le Sud de la France) et d'Asie. On distingue les leishmanioses de l'Ancien Monde (Sud de l'Europe, Afrique, Proche-Orient et Asie) et le Nouveau Monde (Amérique du Nord, du Sud et Centrale)

➤ **Leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde**

La grande majorité des cas de LC de l'Ancien Monde sont dus à deux espèces *L.major* et *L.tropica*, et proviennent principalement de l'Afghanistan, de l'Iran, de l'Arabie Saoudite et de la Syrie. *L.major*, espèce zoonotique, s'étend sur de vastes territoires: Afrique occidentale sub-saharienne, Afrique du Nord, Afrique de l'Est, Proche et Moyen-Orient et Asie centrale. L'espèce anthroponotique *L.tropica* est présente dans les grandes villes du Proche et Moyen-Orient, mais s'étend également au Maroc et à la Tunisie, où un réservoir canin est suspecté dans certains foyers. Les autres espèces de l'Ancien Monde ont une aire de répartition limitée : *L.aethiopica* en Ethiopie et au Kenya, *L.arabica* en Arabie Saoudite et *L.killicki* en Tunisie. *L.gerberilli* et *L.turanica* sont des espèces de gerbilles d'Asie centrale qui n'affectent pas l'Homme.

➤ **Leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses du Nouveau Monde**

Dans le Nouveau Monde coexistent des espèces dermatropes à aire de distribution restreinte comme *L.peruviana* (Pérou) ou *L.mexicana* (Sud du Mexique et Amérique centrale), des espèces à répartition régionale plus étendue telles *L.guyanensis* (nord du Bassin amazonien), *L.panamensis* (Colombie et Amérique centrale) et des espèces à aire très vaste comme *L.braziliensis* qui s'étend du Nord de l'Argentine au Sud du Mexique. A l'exception de *L.peruviana*, espèce urbaine des hautes vallées arides du Pérou, toutes les espèces américaines sont des zoonoses sauvages de la forêt dense ombrophile.



Figure 9: Distribution des Leishmanioses cutanées de l'Ancien et du nouveau Monde¹⁰

2. B. Répartition des LC au Maroc selon les espèces en cause [39]

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

La LC à *L. major* a commencé à poser un vrai problème de santé publique en 1977, date à laquelle les campagnes d'aspersion de DDT (insecticide dichloro-diphényl-trichloréthane) contre le paludisme dans le sud du pays ont été interrompues. Pour la LC à *L. tropica*, le premier cas a été identifié par Rioux en novembre 1987, chez une fillette marocaine en déplacement à Nice. Au cours des vingt dernières années, une recrudescence du nombre de cas de LC a été observée

¹⁰ Public Health Mapping / World Health Organization, October 2003

au Maroc ainsi que dans de nombreux pays, particulièrement au Maghreb (Tunisie) et au Moyen-Orient. Le Maroc demeure néanmoins moins touché que l'Algérie voisine.

Au Maroc, la LC à *L. major* est une leishmaniose rurale, elle est plus fréquente que la LC à *L. tropica*, qui est une leishmaniose urbaine. Ceci pourrait être dû à l'emploi d'insecticides contre les moustiques des habitations, entraînant une réduction du nombre de phlébotomes en milieu urbain. Il peut être aussi expliqué par le fait que la LC à *L. major* a pour réservoir la gerbille *Meriones shawi* qui, à cause de ces fréquentes migrations, joue un rôle important dans la propagation et l'extension géographique de la maladie.

En suivant la progression dans le temps et l'espace, nous remarquons que la forte concentration constatée dans la périphérie sud-est s'est constituée progressivement, au fil des années, en allant du sud vers l'est pour la LC à *L. major*. En effet, en 1991, les plus forts taux ont été enregistrés au niveau des secteurs d'Ouarzazate et d'Er-Rachidia, puis, en 2006, de ceux de Zagora et de Figuig.

Au cours des dernières années, des poussées épidémiques de la LC à *L. tropica* se sont déclarées dans des centres périurbains. En 2010, un nouveau foyer actif de sa transmission est apparu dans la province d'Ouarzazate. L'apparition de ce nouveau foyer serait en relation avec le réchauffement climatique que subit le Maroc. Des enquêtes entomologiques réalisées le long d'itinéraires-transects nord-sud, perpendiculaires aux étages bioclimatiques (depuis les cédraies humides du Rif jusqu'aux zones présahariennes), ont montré que les étages subhumides et semi-arides (surtout supérieur et moyen) changeraient d'étages et de sous-étages, une telle évolution doublerait l'aire favorable à *L. tropica*.

3. Les facteurs conditionnant la distribution géographique des LC [40]

La répartition géographique des leishmanioses est la résultante de l'action de divers facteurs, intrinsèques, tenant au parasite et de son cycle, et extrinsèques, liés aux facteurs environnementaux.

➤ Rôle du phlébotome

D'une manière générale, les phlébotomes se rencontrent entre la latitude 50° Nord et 40° Sud. Leur présence dans un territoire géographique dépend des facteurs climatiques généraux, en particulier de la température et la pluviosité. Durant leur cycle évolutif, les leishmanies passent par un stade de développement critique pour leur survie : c'est la phase de multiplication à l'intérieur du tube digestif du phlébotome vecteur. La réussite de ce stade est étroitement conditionnée par la température et l'humidité du micro-habitat que le phlébotome occupe durant la période de digestion de son repas sanguin et de développement ovarien.

➤ Rôle du réservoir

De nombreuses espèces de mammifères, appartenant à sept ordres différents, sont réservoirs de leishmanies. Dans certains cas, c'est le territoire du réservoir qui délimite le territoire de l'espèce leishmanienne. Ainsi, les LC dues à *L.guyanensis* et à *L.panamensis* ont des aires géographiques disjointes, correspondant à celles de leurs réservoirs distincts : les paresseux à deux doigts *Choloepus didactylus* (*C.didactylus*) pour *L.guyanensis* et *C.hoffmanni* pour *L. panamensis*. Dans le cas où l'hôte réservoir a une répartition mondiale (par exemple le chien), c'est la précellence du vecteur qui s'exprime.

➤ Rôle de l'Homme

Le comportement humain intervient également dans la dynamique de distribution des leishmanioses. Les mouvements de populations résultant du

développement économique ou, à l'inverse, de situations de guerre, ont eu pour résultat d'exposer des milliers d'individus non immuns au risque de leishmanioses et sont à la base de la survenue d'épidémies souvent meurtrières. Ceci s'est produit pour la LC au Moyen-Orient ou en Afrique du Nord. Les grands chantiers de déforestation, lors de la construction de routes ou de voies ferrées, se sont accompagnés d'importantes épidémies de LC et LCM. Des épidémies de LV se sont produites au cours des deux dernières décennies en Inde et au Soudan, accompagnées de taux élevés de mortalité.

CHAPITRE -III-

PHYSIOPATHOLOGIE

I. Physiopathologie [41]

La salive du phlébotome favorise les premières étapes de l'infection car elle contient des substances pharmacologiquement actives qui produisent une vasodilatation et une immunodépression locales. L'interaction primaire des leishmanies et des macrophages repose sur la reconnaissance, sur la face externe du parasite, de molécules de liaison par divers récepteurs présents sur la membrane des macrophages. L'infection dépend d'une phagocytose rapide des promastigotes et de leur transformation en amastigotes qui, dans une vacuole parasitophore, résistent aux mécanismes de défense cellulaire. Le parasitisme entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogénés, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des leishmanies à la digestion cellulaire. Les phénomènes de coopération cellulaire entre macrophages et lymphocytes T CD4 et T CD8 jouent un rôle important dans l'évolution de la maladie. Dans un bon nombre de cas, l'infection reste asymptomatique mais des amastigotes intracellulaires peuvent rester quiescents des années, expliquant les leishmanioses opportunistes de l'immunodéprimé. Lorsque la multiplication intracellulaire reste localisée aux macrophages et aux cellules dendritiques du site d'inoculation, les réactions cellulaires générées et les diverses cytokines produites entraînent le développement d'une lésion cutanée localisée. Les parasites peuvent également être transportés aux ganglions lymphatiques, diffusant à d'autres sites cutanés comme dans la leishmaniose cutanée diffuse, ou aux muqueuses de la face comme dans la leishmaniose cutanéomuqueuse. Dans d'autres cas, les parasites s'étendent à tous les organes du système des phagocytes mononucléés, provoquant la leishmaniose viscérale. Dans cette forme, les organes le plus couramment atteints sont la rate (splénomégalie), le foie, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse (pancytopénie).

II. Réponse immunitaire chez l'hôte [42]

Les leishmanies sont essentiellement connues en tant qu'outils indispensables pour comprendre le fonctionnement du système immunitaire. 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. En plus des contacts directs cellule cellule, une grande partie de ces interactions est liée aux médiateurs de communications intercellulaires qui sont les cytokines/chimiokines.

➤ Réponse immunitaire cellulaire

Comme tout autre agent pathogène les leishmanies doivent faire face à trois mécanismes ancestraux de défense de l'hôte : La lyse par le complément : Le parasite déjoue les mécanismes de lutte de l'organisme humain par le biais de certaines de ces protéines membranaires comme la LPG (qui empêche par son élongation l'insertion du complexe d'attaque membranaire sur la membrane parasitaire) et la glycoprotéine gp63 (dotée d'une activité protéolytique vis-à-vis de C3b). Les macrophages : Les leishmanies bloquent partiellement la production des dérivés actifs d'oxygène grâce à la LPG et la gp63 en agissant sur la protéine kinase C. Elles inhibent également la production du monoxyde d'azote grâce aux glyco-inositol-phospholipides qui se trouvent dans la membrane du parasite. Les lymphocytes T : Cellule T helper qui joue un rôle dans l'hypersensibilité retardée et les cellules T cytotoxiques

➤ Réponse immunitaire humorale

La réaction humorale est massive au cours des leishmanioses mais le rôle de ces anticorps dans la résolution de la maladie ou dans l'immunité est inconnu. L'immunité humorale est utile comme indicateur de réponse thérapeutique, le suivi de la cinétique des immunoglobulines E en post thérapeutique permettrait d'évaluer la prise en charge du patient.

CHAPITRE -IV-

DIAGNOSTIC POSITIF

I. Diagnostic clinique

Les aspects cliniques de LC sont polymorphes mais la plupart des leishmanies peuvent provoquer une ulcération cutanée ou muqueuse. La maladie survient à tout âge et indifféremment dans les deux sexes.

Le diagnostic positif est orienté par les caractères cliniques de la lésion (L'absence de douleurs, sauf en cas de surinfection, le siège aux zones découvertes et la chronicité malgré des traitements locaux)

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

La leishmaniose cutanée se présente sous quatre formes cliniques :

- la leishmaniose cutanée localisée,
- la leishmaniose cutanée diffuse,
- la leishmaniose cutanéomuqueuse,
- la manifestation cutanée des leishmanioses viscérales.

1. Leishmaniose cutanée localisée [5]

La piqûre du phlébotome, classiquement peu douloureuse et formant une macule rosée avec un halo clair au pourtour, passant souvent inaperçu.

➤ Période d'incubation

Varie en moyenne de 1 à 4 mois mais elle peut se réduire à quelques jours ou inversement se prolonger plus d'un an.

➤ Invasion

La lésion cutanée débute par une petite papule inflammatoire, recouverte de squames blanchâtres. Elle augmente régulièrement de taille pour atteindre, en

quelques semaines, les dimensions de la lésion définitive. Elle est indolore (en dehors des surinfections).

➤ **Phase d'état**

À la phase d'état, la lésion leishmanienne est bien circonscrite. Elle mesure entre un demi et une dizaine de centimètres de diamètre et a une forme arrondie ou ovale, régulière. Elle est indolore. Le nombre de lésions est variable et dépend du nombre de piqûres infectantes. La lésion de type ulcéré est le plus fréquemment rencontrée, quelle que soit l'espèce du parasite en cause. L'ulcération centrale, à fond irrégulier, est bordée par un bourrelet périphérique, inflammatoire, rouge, hyperpigmentée sur peau noire : c'est la zone active de la lésion, riche en macrophages parasités, sur laquelle doit porter le prélèvement destiné au diagnostic parasitologique. L'ulcération est recouverte d'une croûte plus ou moins épaisse. Des nodules sous-cutanés satellites sont parfois associés. Ils contiennent des parasites et témoignent de la diffusion de l'infection leishmanienne par voie lymphatique. La lésion de leishmaniose cutanée évolue de façon torpide durant plusieurs mois. Une surinfection bactérienne secondaire est possible, qui rend le diagnostic parasitologique aléatoire. La lésion finit cependant par guérir spontanément, en laissant une cicatrice indélébile. Enfin, les lésions siègent sur les parties du corps habituellement découvertes. Leur localisation dépend ainsi des conditions climatiques locales et des comportements vestimentaires

➤ **Polymorphisme lésionnel**

- La lésion ulcéro-croûteuse, dite "forme humide", est la plus répandue. Il s'agit d'une ulcération centrale, à fond irrégulière et sanieuse. Elle est bordée par un bourgeon périphérique en relief congestif et inflammatoire, de couleur rosée ou violacée en peau claire, hyperpigmentée sur peau noire. L'ulcération peut

être recouverte d'une croûte plus ou moins épaisse et adhérente. L'arrachage de la croûte à la curette met en évidence des prolongements en stalactites.

- La forme dite "sèche" correspond à une lésion érythémateuse recouverte de squames. Ces lésions peuvent confluer en larges plaques, couramment désignées sous le terme de forme pseudo-tuberculoïde ou lupoïde. Elles sont particulièrement récidivantes.
- La lésion avec dissémination lymphangitique : les cordons lymphangitiques s'observent dans le territoire drainant une lésion cutanée. Ils portent des nodules ronds, fermes, non inflammatoires et indolores. Ces nodules peuvent s'ulcérer à la peau, constituant ainsi autant de lésions secondaires.
- La lésion végétante : il y a alors une prolifération de la lésion qualifiée de végétante, verruqueuse, voire pseudo-tumorale.

On retrouve des formes plus rares : sporotrichoïdes, psoriasiformes , eczématiformes, érysipéloïdes, zostériformes, pigmentée ou nécrotique.

Une forme linéaire a récemment été décrite

➤ Cicatrisation

En l'absence du traitement Une croûte se développe au centre de la lésion, couvrant un ulcère avec une bordure surélevée et une induration environnante variable. Les lésions guérissent progressivement au fil des mois ou des années, laissant habituellement une cicatrice déprimée.



Image 2 : Forme sporotrichoïde par dissémination d'une lésion leishmanienne
(Collection du service de dermatologie de l'HMMI)



Image 3: Lésion active de LC localisée au niveau du nez
(Collection du service de dermatologie de l'HMMI)



Image 4 : Lésion papuleuse active après un retour de zone d'endémie
(Collection du service de dermatologie de l'HMMI)

2. Leishmaniose cutanéomuqueuse [5]

Les leishmanioses cutanéomuqueuses sont surtout le fait de *L. braziliensis*. Cette affection évolue en deux temps, la lésion cutanée initiale pouvant être ultérieurement suivie par une atteinte muqueuse secondaire, après une phase quiescente qui peut être très longue. L'atteinte muqueuse, lorsqu'elle se produit, débute à la muqueuse nasale avec un granulome qui siège souvent à la partie antérieure de la cloison nasale, rapidement envahie et détruite. La perforation qui en résulte est considérée comme un symptôme quasi pathognomonique de leishmaniose cutanéomuqueuse. Lorsque la destruction de la cloison s'étend à la partie osseuse, le nez du malade s'affaisse et prend la forme de « nez de tapir ». L'extension peut ensuite se faire au niveau de la muqueuse buccale et du larynx. Cette forme clinique peut aboutir à de spectaculaires et gravissimes destructions du massif facial (espundia).



A : Espundia (nez de tapir)



B : Lésion débutante de la muqueuse nasale

Image 5: Aspect de leishmaniose cutanéomuqueuse¹¹

¹¹ Cours leishmaniose, Université Médicale Virtuelle Francophone. 2008 2009

3. Les LC diffuse [5]

Les leishmanioses cutanées diffuses sont peu fréquentes, dues à *L. amazonensis* en Amérique du Sud et *L. aethiopica* en Afrique de l'Est. La lésion élémentaire est un nodule non ulcéré de petite taille. Puis les nodules deviennent très nombreux et disséminés sur l'ensemble du corps. Les nodules augmentent de taille, deviennent confluents et forment de larges plaques infiltrées. L'aspect du malade s'apparente à celui d'un lépreux lépromateux, notamment au niveau du visage (aspect léonin). Cette forme de leishmaniose est rebelle aux antileishmaniens classiques.



Image 6: Photos de leishmaniose cutanée diffuse¹²

¹² Cours leishmaniose, Université Médicale Virtuelle Francophone, 2008 2009 Figure. 15 ; 16

4. Manifestations cutanées de la leishmaniose viscérale [43, 44,45]

➤ Les atteintes dermiques de la leishmaniose viscérale

Elles sont concomitantes à la leishmaniose viscérale. On peut voir une hyperpigmentation, décrite essentiellement dans le foyer indien (leishmaniose à *L. donovani*) et à l'origine du terme sanscrit "kala-azar" (signifie fièvre noire). Elle prédomine au visage (tempes et pourtours de la bouche), aux mains et aux pieds. Il peut exister, au contraire, une dépigmentation généralisée de la peau et des phanères respectant les paumes, la base des ongles et les muqueuses. Les cheveux sont secs et cassants.

Il existe également des éruptions de papules polymorphes, plus fréquentes dans les foyers africains (leishmaniose à *L. donovani* ou *L. infantum*). Ces papules peuvent être hyperpigmentées ou dépigmentées, non-ulcérées, évoquant une leishmaniose cutanée diffuse. On peut voir cependant quelques petites ulcérations.

Dans certains foyers d'Amérique du Sud (en Honduras par exemple), les lésions cutanées apparaissant lors des leishmanioses viscérales à *L. infantum* sont à type de petits nodules diffus.

➤ Les leishmanioses cutanées post-kala-azar

Elles font suite à la leishmaniose viscérale à *L. donovani*. Sans traitement, celle-ci évolue vers la mort par cachexie. Après un traitement ayant entraîné une guérison apparente, on peut voir des manifestations cutanées tardives : elles sont appelées dermites post-kala-azar. Cette dermite peut apparaître très tôt (parfois avant la fin du traitement) ou au contraire survenir à distance, parfois vingt ans après une guérison clinique dans les foyers indiens.

Sans altération de l'état général, sans autre signe clinique, des lésions cutanées très polymorphes apparaissent progressivement. Minimales au début, elles

peuvent devenir coalescentes. Elles siègent préférentiellement au niveau du visage (menton, joue, front), du tronc, des bras et des avant-bras. Elles débutent par des macules dépigmentées ou un érythème.

Ultérieurement et essentiellement dans les foyers indiens, apparaissent des nodules. Ces nodules, très fréquents sur le visage où ils peuvent atteindre les muqueuses, contiennent des leishmanies alors que les macules dépigmentées n'ont que peu de parasites. L'évolution de cette dermite se fait sur de nombreuses années.

5-Formes évolutives [46]

➤ Leishmaniose cutanée chronique

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

➤ Leishmaniose cutanée récidivante

Aussi connu comme leishmaniose lipoïde. C'est une forme rare et particulière de LC chronique associée à *L. tropica* dans l'ancien monde et *L. braziliensis* dans le nouveau monde. Cette forme récurrente de la maladie est due au développement de nouvelles lésions dans la cicatrice d'une lésion aigüe guérie. Les lésions apparaissent comme des papules érythémateuse écailleuses qui peuvent

se développer avant l'ulcère classique n'ait guéri ou se développent ensuite. Le nombre de parasites dans ces lésions est important. Une forme verruqueuse a été décrite. On croit que le mécanisme derrière la recrudescence est la réactivation des parasites dormants avec une période de repos entre 1 et 15 ans. Dans certains cas, un changement du statut immunitaire de l'hôte et /ou une réinfection exogène peuvent être considérés comme mécanisme plutôt qu'une réactivation.



**Image 7 : Récidive d'une lésion leishmanienne après 2 mois de guérison
(Collection du service de dermatologie de l'HMMI)**

6 .Formes de l'immunodéprimé [47]

Il n'y a pas de différence clinique avec les leishmanioses de l'immunocompétent. On peut voir ainsi des leishmanioses cutanées localisées, diffuses et cutanéomuqueuses. Cependant, ces cas sont rares car les malades ont habituellement tendance à développer d'emblée une leishmaniose viscérale.

La différence réside surtout dans les espèces rencontrées : certaines espèces, habituellement responsable chez l'immunocompétent de leishmanioses cutanées localisées, entraînent des leishmanioses cutanées diffuses chez l'immunodéprimé ou encore des leishmanioses cutanéomuqueuses.

De plus, lors des co-infections VIH/leishmaniose viscérale, on a constaté, peu de temps après le traitement de la leishmaniose viscérale, des lésions rappelant celle de la dermite post-kala-azar, à savoir des papules érythémateuses.

Enfin, dans le cadre du "syndrome de restauration immunitaire" réaction inflammatoire inhabituelle à une infection opportuniste qui survient chez les patients VIH+ très immunodéprimés dans les premiers mois suivant l'introduction d'une multithérapie antirétrovirale efficace), on peut voir se développer ou s'aggraver des dermatoses préexistantes à l'instauration d'un traitement antiviral. La leishmaniose cutanée en fait partie

7. Manifestations clinique des LC au Maroc [3]

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

➤ Leishmaniose cutanée antroponotique (LCA)

La forme urbaine ou sèche provoquée par l'infection par *L. tropica* c'est une anthroponose, où le principal hôte réservoir est l'être humain et l'infection est transmise par un Phlébotome sergenti, localisée surtout au centre du pays. Elle sévit sous forme hypoendémique, mais dans certaines conditions cette forme acquiert un caractère épidémique surtout à la périphérie des villes. L'incubation est silencieuse. Elle varie de 2 à 8 mois. La lésion débute par une petite papule indurée érythémateuse, au site d'inoculation du phlébotome. Après quelques semaines d'évolution, une ulcération centrale recouverte d'une croûte apparaît réalisant la lésion leishmanienne typique. Les lésions sont en général uniques mais peuvent parfois être très nombreuses. L'arrachage de la croûte à la curette met en évidence un fond plus ou moins séro-hématique et des prolongements en stalactites. Elle est indolore reposant sur un nodule inflammatoire mal limité de 2 à 3 cm de diamètre. La lésion évolue spontanément en plusieurs mois voire plus d'un an vers la guérison de l'ulcère et l'apparition d'une cicatrice plus ou moins inesthétique, indélébile.



Image 8 : Forme sèche de LC du membre supérieur¹³

➤ **Leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ)**

La forme rurale ou humide, causée par *L. major*, connue comme une zoonose dont le réservoir est un rongeur commensal *Meriones shawi grandis*. L'infestation de l'homme se fait par le seul vecteur *Phlebotomus papatasi*. La maladie est à l'origine de flambées épidémiques imprévisibles dans le sud et le sud-est du pays, suivies de périodes d'accalmie où la population est vraisemblablement protégée contre de nouvelles infections. Cliniquement, l'incubation est courte. Elle dure moins de 4 mois. Sa plus grande taille (> 5 cm de diamètre), son évolution plus rapide elle se manifeste par de larges ulcérations centrales «mouillées» avec un bourrelet périphérique inflammatoire et un exsudat à la base. Les lésions sont souvent multiples. Prédominantes aux parties découvertes du corps. Bonne guérison spontanée en 3 à 5 mois.

¹³<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/imagess/f07-11-9782294748394.JPEG>



Image 9: Lésion ulcéro-croûteuse de leishmaniose zoonotique du membre supérieur¹⁴

➤ Formes sporadiques

Certaines formes de leishmaniose cutanée sont sporadiques (rare), c'est le cas de celles provoquées par des souches de *L. infantum*, localisées surtout à l'extrême Nord et au Rif du pays. Se présente souvent comme une lésion nodulaire indolente évoluant sur plusieurs années. Associé ou non à une atteinte viscérale.

¹⁴ Investigation et analyse d'une épidémie de leishmaniose cutanée à Ksar Ouled Dabbab, Tataouine (Tunisie), 2012-2013 Volume 26, numéro 1, Janvier-Février-Mars 2016

II. Diagnostic paraclinique

Le diagnostic paraclinique des leishmanioses repose sur la mise en évidence du parasite, ou de son acide désoxyribonucléique (ADN), et sur la recherche des marqueurs immunologiques de l'infection (anticorps circulants ou hypersensibilité retardée).

1. Diagnostic parasitologique [32, 48,49]

➤ Prélèvement

Il se fait préférentiellement au niveau de la bordure inflammatoire de la lésion cutanée ou muqueuse.

La modalité la plus simple est d'inciser avec un vaccinostyle et de récupérer les sérosités afin de réaliser un frottis.

On peut également faire des ponctions-aspirations qui consistent à injecter environ 100 µl d'eau physiologique stérile, faire une dilacération douce des tissus avec la pointe de l'aiguille puis aspirer à l'aide de la seringue. Plusieurs ponctions sont nécessaires pour obtenir assez de matériel.

Enfin, il existe les biopsies, qui comme les ponctions-aspirations, permettent la réalisation de frottis et de cultures. Elles permettent également l'étude histologique.

➤ Examen direct au microscope optique

Le frottis est coloré par la méthode courante de May-Grünwald Giemsa. Les parasites apparaissent sous forme amastigotes, en général intracellulaires à l'intérieur des cellules mononuclées. Cependant, de nombreux parasites extracellulaires sont vus sur les frottis de lésions cutanées.

Leur petite taille et l'appariement d'un noyau rond ou ovalaire (pourpre) et d'un kinétoplaste ponctiforme ou bacilliforme (pourpre plus foncé) permet de les distinguer. Le cytoplasme apparaît bleu pâle.

L'examen, fait par un observateur expérimenté, doit être minutieux et prolongé car la densité parasitaire peut être faible. Les chances de succès varient selon les formes cliniques et diminuent avec l'ancienneté des lésions. La sensibilité de cet examen n'est pas absolue et ne permet pas l'identification de l'espèce du parasite

➤ Cultures

Le prélèvement peut-être ensemencé en culture, sur gélose au sang (milieu Novy-MacNeal- Nicolle (NNN)) ou sur divers milieux liquides supplémentés de sérum de veau fœtal (milieu de Schneider). L'incubation se fait à 24-26°C. Le parasite se retrouve sous forme promastigote flagellé et mobile. La culture est lente et nécessite quatre repiquages à 1 semaine d'intervalle avant de conclure à une négativité.

Cet examen augmente la sensibilité du diagnostic parasitologique, permet d'identifier précisément le parasite et de tester éventuellement la sensibilité de la souche isolée aux médicaments disponibles. Il faut noter que la sensibilité est moins bonne pour le diagnostic des leishmanioses cutanéomuqueuses, les parasites étant peu abondants dans cette forme. L'inconvénient majeur est le risque élevé de contamination, même dans les meilleurs laboratoires.

➤ Identification

La méthode de référence d'identification est l'électrophorèse des isoenzymes où les souches des parasites sont caractérisées par leur profil enzymatique et regroupées en unités homogènes : les zymodèmes.

➤ Inoculation à l'animal

L'inoculation à un animal (principalement le hamster doré syrien) : son utilisation à des fins diagnostiques n'est pas courante. Selon le tropisme cutané ou viscéral des souches, l'inoculation est faite à différents endroits. Les souches à tropisme cutané (à l'exception des souches dermatropes de *L. infantum*) donnent des lésions locales au point d'inoculation. Le délai d'évolution de la maladie est long (parfois plusieurs mois). La surveillance des lésions cutanées de l'animal est clinique. Les parasites sous la forme amastigote sont recherchés dans les lésions et font l'objet d'une culture dont les chances de culture sont plus importantes compte-tenu de la densité parasitaire atteinte.

2. Diagnostic moléculaire

L'amplification et la détection de l'ADN peuvent s'effectuer sur le matériel obtenu par n'importe quel prélèvement.

La technique de PCR est aujourd'hui la plus utilisée pour la mise en évidence de l'ADN parasitaire au sein de l'échantillon à analyser. Sa sensibilité est très élevée. En pratique, c'est sur la moelle osseuse et le sang que les techniques de PCR s'avèrent le plus intéressant, le diagnostic des leishmanioses cutanées s'effectuant en général facilement par l'examen direct.

3. Anatomopathologie [50,51]

➤ En ce qui concerne les leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses

Au stade du début, il s'agit d'un infiltrat lymphohistiocytaire peu ou pas spécifique avec un nombre faible de parasites.

Au stade inflammatoire chronique :

- Les lésions épithéliales sont presque toujours présentes associant des érosions et des ulcérations à une acanthose et une papillomatose des berges. Puis, l'hyperplasie épidermique devient progressivement pseudo-épithéliomateuse.
- L'organisation de l'infiltrat dermique en granulome est la caractéristique majeure des leishmanioses cutanées localisées et cutanéomuqueuses. La lésion fondamentale est un granulome tuberculoïde avec des cellules épithélioïdes et géantes entourées de lymphocytes T et de plasmocytes en quantité variable. Le granulome n'adopte cette structure tuberculoïde typique que de façon inconstante. Les leishmanies sont intrahistiocytaires mais peuvent s'observer en dehors des cellules.

Au stade tardif, une fibrose matricielle apparaît sous forme de faisceaux de collagène infiltrés de lymphocytes.

➤ En ce qui concerne les leishmanioses cutanées diffuses

L'épiderme est aminci, sous-tendu par une mince zone claire de collagène acellulaire. Plus en profondeur, on observe de nombreux macrophages vacuolisés contenant des amastigotes associés à une réaction lymphocytaire minime ou absente. Cette forme de leishmaniose rappelle la lèpre lépromateuse. Il n'y a jamais de granulome tuberculoïdes.

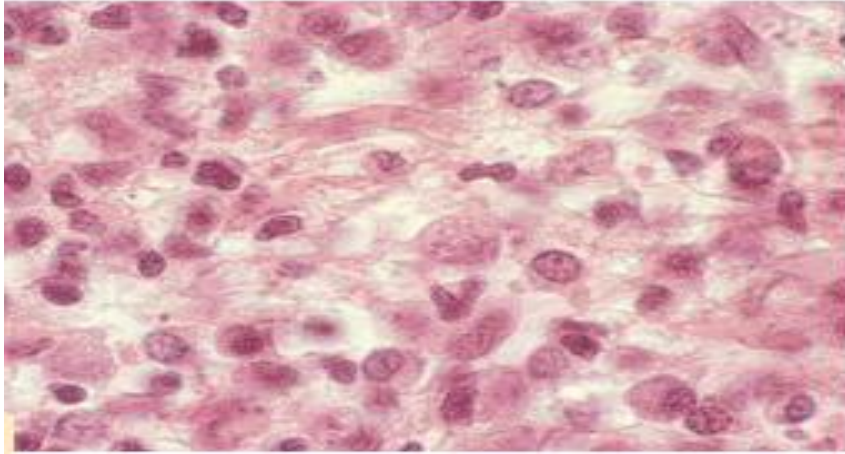


Figure 10: Formes amastigotes intracellulaires à l'examen anatomopathologique¹⁵

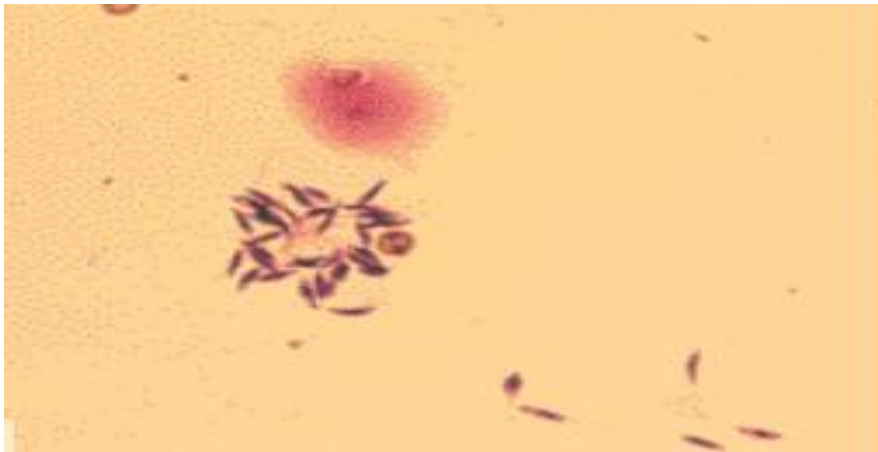


Figure 11 : Formes promastigotes en amas et en rosace après quelques jours de culture ¹⁶

¹⁵ E. Lightburn et Collaborateurs, Panorama clinique des leishmanioses tégumentaires du nouveau monde, Med Trop 2002 ; 62 : 637-656.

¹⁶ E. Lightburn et Collaborateurs, Panorama clinique des leishmanioses tégumentaires du nouveau monde, Med Trop 2002 ; 62 : 637-656

4. Diagnostic immunologique

➤ Immunité à médiation cellulaire

Un test d'hypersensibilité retardé par intradermoréaction a été mis au point en 1926 par Monténégro, au Brésil.

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

L'injection intradermique de 0.1ml se fait avec une suspension à 5.10⁶ parasites/ml. Sa

La positivité est marquée par l'apparition d'une zone indurée dont le diamètre doit être supérieur ou égal à 5 mm (lecture à 48 h).

Ce test est habituellement positif au cours des leishmanioses cutanées localisées et cutanéomuqueuses et toujours négatif au cours des leishmanioses cutanées diffuses, anergiques.

Il n'a d'intérêt que pour le diagnostic chez les sujets antérieurement immuns neufs et il reste positif même en cas d'infection ancienne ou guérie. Ces observations expliquent qu'en zone d'endémie, ce test ne soit utilisé que lors des études épidémiologiques et non pour le diagnostic.

De plus, il a un bon degré de spécificité mais il existe des réactions croisées avec diverses maladies infectieuses (lèpre, tuberculose, trypanosomiase).

Enfin, c'est un produit qui n'est pas disponible ni au Maroc ni en France. On peut le trouver auprès de (Istituto Superiore di Sanita) de Roma, des laboratoires Wellcome (Grande-Bretagne) et de l'Institut Pasteur de Téhéran.

➤ Immunité humorale

La recherche d'anticorps spécifiques n'est justifiée que pour les leishmanioses viscérales mais on peut trouver des anticorps dans les leishmanioses cutanées diffuses et certaines leishmanioses cutanéomuqueuses.

En fonction des techniques et de la nature des antigènes utilisés, des réserves dans l'interprétation peuvent être faites en raison de possibles réactions croisées avec les plasmodiums, les trypanosomes, les mycobactéries et les schistosomes. De fausses réactions positives sont également observées dans les syndromes lymphoprolifératifs et les connectivites. La réactivité sérologique peut également varier lors de la co-infection avec le VIH.

Les techniques proposées sont nombreuses. Les plus répandues sont : l'immunofluorescence indirecte, l'agglutination directe, les techniques immuno-enzymatiques type ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay).

5. Recherche d'antigènes solubles

Un test de recherche d'antigènes dans les urines a été développé mais doit encore être testé à grande échelle. Il ne concerne que les leishmanioses viscérales.

III–Diagnostic différentiel [52,53]

Le polymorphisme des leishmanioses cutanées est tel que ses les lésions peuvent simuler de nombreuses autres dermatoses.

–Dans les formes typiques

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les pyodermites bactériennes: impétigo végétant, ecthyma, mycobactérioses cutanées.

– Dans les formes atypiques, le diagnostic dépend de l'aspect de la lésion

- Les formes nodulaires peuvent évoquer une lèpre, une tumeur bénigne.
- Les formes végétantes évoquent les autres étiologies de dermatoses végétantes exotiques: pian, tuberculose végétante, blastomycose, carcinome...
- Les formes papuleuses sont à distinguer de la sarcoïdose, du lichen plan, de la lèpre et de la maladie de kaposi.
- Les formes pseudo-sporotrichosiques évoquent: la sporotrichose et certaines mycobactérioses atypiques.

–Dans Les leishmanioses cutanéomuqueuses

Les diagnostics souvent évoqués sont : le cancer naso-pharyngé ou la blastomycose.

–Dans Les leishmanioses cutanées diffuses

Le principal diagnostic différentiel est la lèpre lépromateuse.

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



Image 10 : Diagnostics différentiels de leishmaniose cutanée localisée typique¹⁷

A, B, C. Leishmaniose cutanée.

D. Infection superficielle à cocci à Gram positif.

E. Hyalohyphomycose.

F. Sporotrichose.

¹⁷ P. Buffet. Leishmaniose cutanée. Elsevier Masson SAS, 2008 ; 98-395-A15

CHAPITRE -V-

TRAITEMENT

I. Moyens thérapeutiques [54, 55, 56, 57, 58,59]

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

La thérapeutique des leishmanioses est dominée, depuis le début du siècle, par les dérivés stibiés qui demeurent encore de nos jours les médicaments de première intention, mais à cause de leur voie d'administration exclusivement parentérale et de leur toxicité, diverses molécules ont fait l'objet d'essais thérapeutiques, et des formulations particulières ou des associations nouvelles

1. Traitements injectables

1. A. Antimoniés pentavalents

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

➤ Mode d'action

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

➤ **Efficacité**

L'efficacité des antimoniés dans le traitement des leishmanioses est confirmée par près d'un siècle d'utilisation. Elle est corrélée à la dose cumulée administrée. Le défaut de réponse aux antimoniés de certaines formes de leishmanioses a été signalé dans certains foyers endémiques de LV et de LCM. Il ne saurait toutefois être automatiquement rapporté à une résistance de la souche de parasite, en raison de la multiplicité des protocoles thérapeutiques employés et de la variabilité des doses d'antimoine administrées.

➤ **Toxicité**

Bien que de nombreux effets collatéraux aient été attribués aux antimoniés, la rareté d'effets secondaires cliniquement graves rapportés justifie la poursuite de leur utilisation, d'autant qu'un médicament alternatif dénué de toxicité n'est pas disponible. Certains effets secondaires des antimoniés pentavalents peuvent se manifester dès les premières injections et régressent à l'arrêt de celles-ci. Ils sont de type anaphylactique : frissons, hyperthermie, arthromyalgies, éruption cutanée, toux coqueluchoïde, tachycardie, lipothymies, hémorragies, troubles digestifs. D'autres augmentent en fréquence et en intensité au cours du traitement et sont peut-être liés à une accumulation du produit. Il s'agit de signes généraux

(hyperthermie, polynévrites, myalgies, arthralgies), de troubles cardiaques (bradycardie, aplatissement ou inversion de l'onde T, allongement de QT, sous-décalage du segment ST, mort subite), d'atteintes hépatique (élévation des transaminases), pancréatique (élévation des taux sériques d'amylase et de lipase) ou rénale, et d'accidents hématologiques pouvant porter sur trois lignées (anémie, agranulocytose, hémorragies).

➤ **Presentation et mode d'utilisation**

L'antimoniote de méglumine se présente sous forme d'ampoules de 5 ml contenant 1,5 g de sel, soit 425 mg d'antimoine pentavalent.

Le mode d'administration le plus courant est l'injection intramusculaire, plus rarement l'injection intraveineuse. Les infiltrations périlésionnelles peuvent être employées dans la LCL. Les posologies sont les suivantes :

- Stibogluconate sodique : la dose recommandée est de 20 mg/kg/j pendant 21 à 28 jours ou jusqu'à 40 jours dans les zones de chimiorésistance, par voie IV ou IM.

Le traitement est prolongé quelques jours après guérison afin de prévenir les récurrences.

- Antimoniote de méglumine : la dose recommandée est 10 à 20 mg/kg/jour d'antimoine (soit de 37 à 75 mg/kg/jour d'antimoniote de méglumine) par voie IM, sans dépasser 850 mg par jour, pendant au moins 20 jours et jusqu'à guérison, et de 1 à 3 mL (solution à 300 mg/mL d'antimoniote de méglumine) par voie IL, tous les un ou deux jours avec un maximum de 3 injections au total afin d'obtenir un blanchiment total à la base de la lésion. Dans la LCM, une revue systématique de la littérature a montré que l'antimoniote de méglumine avait un taux de guérison d'environ 88 %, nettement supérieur au stibogluconate de sodium.

1. B. Amphotéricine B

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

➤ **Mode d'action**

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

➤ **Pharmacocinétique**

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

➤ **Toxicité**

Les effets secondaires de l'amphotéricine B sont de deux types. Les signes d'intolérance surviennent au moment de la perfusion (frissons, céphalées, crampes, hypotension, vertiges, paresthésies, convulsions, vomissements, exceptionnellement choc anaphylactique, collapsus cardiovasculaire, voire arrêt cardiaque). Ces manifestations sont habituellement contrôlées par le ralentissement de la perfusion ou l'emploi des corticoïdes. La toxicité de l'amphotéricine B est à la fois rénale et hématologique. La néphrotoxicité est dose-dépendante et liée à la baisse de filtration glomérulaire provoquée par le produit. Elle peut aboutir à une insuffisance rénale généralement réversible à l'arrêt du traitement, sauf pour des doses élevées.

➤ **Présentation et mode d'utilisation :**

L'amphotéricine B désoxycholate ou Fungizone® se présente en flacons de 50 mg. Elle s'utilise seulement en perfusion intraveineuse lente (6 à 8 h), le produit ayant été dissous dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %. Les perfusions sont administrées un jour sur deux, sur des malades alités, sous surveillance médicale.

Pour éviter les signes d'intolérance, on associe des antihistaminiques injectables ou des corticoïdes. Le traitement est institué à doses progressives pour atteindre en 4 jours la dose maximale de 1 mg/kg et par perfusion. Des guérisons peuvent s'obtenir à partir d'une dose totale de 1 g, mais elles nécessitent souvent de dépasser les 2 g. Au-delà de 3 g, une surveillance très étroite de la fonction rénale s'impose. L'amphotéricine B désoxycholate a montré son efficacité dans le traitement de toutes les formes de leishmaniose. Dans la leishmaniose muqueuse, une étude systématique de la littérature a montré qu'elle avait un taux d'efficacité comparable à celui de l'antimoniote de méglumine. La dilution de l'amphotéricine B dans une émulsion lipidique, utilisée un certain temps, a été abandonnée.

1. C.Pentamidine

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

➤ Mode d'action

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

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.

➤ Toxicité

La pentamidine peut développer des effets collatéraux immédiats, surtout en cas de perfusion rapide. Ces effets sont, soit généraux de type allergique

(hypotension, tachycardie, nausées et/ou vomissements, érythème facial, prurit, goût désagréable, hallucination, syncope), soit locaux (urticaire au site d'injection, phlébite ou thrombose veineuse en cas d'injection intraveineuse, abcès stérile et/ou nécrose de la peau sus-jacente en cas d'injection intramusculaire). Les effets toxiques survenant au cours d'une série d'injections sont dépendants de la dose et peuvent atteindre le rein, le pancréas, les lignées sanguines. Les troubles du métabolisme du glucose sont liés à la toxicité directe du produit sur les cellules pancréatiques. Ils vont d'une hypoglycémie immédiate suivie d'hyperglycémie secondaire, à l'induction de diabète insulino-dépendant (5 % des sujets) et à de rares cas de pancréatites aiguës d'évolution fatale.

➤ **Présentation et mode d'utilisation**

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

1. D. L'interféron gamma (INF γ)

Il possède de nombreuses propriétés immunomodulatrices, dont l'activation des macrophages.

Il s'utilise en injection intramusculaire de 100 mg/m².

La toxicité clinique et biologique est dépendante de la dose et de la fréquence des injections. Les effets secondaires fréquemment observés sont la fièvre, des céphalées, des frissons, des myalgies et une asthénie. Plus rarement se produisent des nausées, des vomissements, des arthralgies ou un rash cutané transitoire pouvant céder à l'arrêt du traitement.

Dans le traitement des leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses, un essai clinique a montré une efficacité en association avec les antimoniés à dose usuelle.

2. Traitements par voie orale

A. Dérivés imidazolés

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

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

La tolérance des imidazolés est bonne et leurs effets secondaires rares. Dans le cas du kétoconazole, les signes d'intolérance digestive (nausées, vomissements) ou cutanée (prurit, rash, urticaire) sont exceptionnels.

Les effets secondaires hépatiques sont rares. L'itraconazole a une toxicité plus faible que le kétoconazole. Les imidazolés sont présentés en comprimés dosés à 200 mg (kétoconazole), et gélules 100 mg (fluconazole) et à 100 mg (itraconazole). Leur solubilité est accrue en milieu acide et riche en graisse, d'où la recommandation de prendre le médicament de préférence en début de repas et avec des boissons à pH acide. Les doses les plus courantes au cours des essais

thérapeutiques dans la LC ont été de 200 à 400 mg/j pour l'adulte, pendant 1 à 3 mois.

B. Miltéfosine

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

➤ Efficacité

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

➤ Toxicité

La tolérance de la miltéfosine est en général bonne. Les effets secondaires sont légers selon les auteurs indiens : vomissements peu sévères (40 % des cas), diarrhée légère (20 % des cas), élévation transitoire des enzymes hépatiques. Plus rarement s'observent des allergies cutanées et un certain degré de néphrotoxicité. Il s'agit en outre d'un médicament tératogène, contre-indiqué chez la femme enceinte ou refusant la contraception. La miltéfosine est le premier anti leishmanien de voie d'administration orale. Le produit est rapidement absorbé au niveau intestinal et a une demi-vie plasmatique de 8 jours.

➤ **Présentation et mode d'utilisation**

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

C. Azithromycine

L'azithromycine (ZITHROMAX®) est un antibiotique de la famille des macrolides. Sa tolérance est bonne, notamment chez l'enfant.

Il a été utilisé par une équipe brésilienne, avec succès mais sur des petites séries de patients.

Le schéma de traitement comporte une dose quotidienne de 500 à 1000 mg pour une durée de 2 à 10 jours par mois, pendant 4 mois maximum.

D-Allopurinol

Son nom commercial est le ZYLORIC®.

Il agit en s'incorporant à l'ARN parasite et perturbe ainsi la synthèse des protéines.

Il s'administre à la dose de 20 mg/kg/jour en 2 à 3 prises pendant un temps pouvant être long, 8 à 12 semaines.

Des essais ont montré des résultats contradictoires sur l'utilisation de l'allopurinol seul dans le traitement de la leishmaniose cutanée. Cependant, il semble intéressant en association.

Les effets indésirables se limitent à des troubles digestifs, des intolérances cutanées ou de rares hypersensibilités généralisées.

E-Autres

D'autres anti-leishmaniens sont en développement chez l'animal et chez l'homme : les biphosphonates, les maesabalides, la sitamaquine.

3. Traitements locaux

Les injections intralésionnelles d'antimoine, fréquemment utilisées, ont été traitées dans le paragraphe concernant les sels d'antimoine.

A-Paromomycine (aminosidine)

La paromomycine est un antibiotique de la famille des aminoglycosides.

Deux formes topiques sont utilisées pour traiter certaines leishmanioses cutanées : elles comportent 15 % de sulfate de paromomycine, associés, soit à 12 % de chlorure de méthylbenzethonium, soit à 10 % d'urée.

Dans l'Ancien Monde, il semble que les lésions causées par *L. major* répondent bien aux applications de paromomycine mais ne sont pas forcément aussi performante que les injections intralésionnelles d'antimoine.

Le schéma utilisé comporte deux applications par jour pendant 10 à 30 jours. L'efficacité paraît meilleure si le traitement est long.

Par contre, la paromomycine est moins performante pour traiter des lésions causées par d'autres espèces, notamment *L. tropica*

Dans le Nouveau Monde, l'efficacité est variable. Une étude au Guatemala, où circulent *L. braziliensis* et dans une moindre mesure *L. mexicana*, montrait un intérêt de la paromomycine. A l'inverse, une étude au Honduras, où circulent *L. mexicana* et *L. chagasi*, ne montrait pas d'intérêt par rapport au placebo sur des lésions non ulcérées.

Plus récemment, en Equateur, où circulent *L. panamensis*, une étude a comparé la paromomycine aux antimonies utilisés en systémique. L'adhésion au traitement était meilleure avec les antimonies. Les lésions semblaient évoluer plus rapidement avec les antimonies, mais à 3 mois, l'efficacité était comparable

Les effets indésirables sont à type d'inflammation locale avec rougeur et douleur.

B–Topiques à base d'amphotéricine B

Une équipe israélienne utilise du cholesteryl sulfate d'amphotéricine B (AMPHOCIL®) dispersé dans une solution d'éthanol à 5 %, à raison de 5 gouttes de solution, trois fois par jour, pendant un mois en moyenne. Les quelques patients traités étaient infectés par *L. major*.

C–L'imiquimod

Son nom commercial est ALDARA®. C'est un immunomodulateur utilisé dans le traitement des condylomes génitaux.

Il n'a jamais été utilisé seul mais a permis, en association avec les antimoniés, de guérir des patients qui résistaient aux cures classiques d'antimoniés.

4. Moyens physiques

4.1 La cryothérapie ou traitement par le froid [60,61]

A. Généralités

➤ Définition

La cryothérapie vient de l'association des termes grecs « kruos » (cryo) qui signifie froid et « therapeuein » qui signifie soigner. Utilisés de façon empirique depuis l'époque d'Hippocrate, les traitements par le froid ont connu leur essor à partir des années 1970 où les premières études ont démontré leur réelle efficacité. En dermatologie, la cryothérapie est utilisée afin de faire disparaître certaines lésions.

Les traitements par le froid utilisés en dermatologie ont pour objectif de détruire les lésions cutanées en les brûlant. On parle de cryothérapie pour la destruction par brûlure superficielle. On parle de cryochirurgie lorsque cette technique est utilisée sous anesthésie locale pour détruire plus en profondeur certaines tumeurs et des cancers cutanés. L'intensité du froid délivré par la congélation est alors contrôlée.

➤ Mécanisme d'action

Si le refroidissement progressif de tissus humains permet leur conservation, la congélation très rapide suivie d'un réchauffement lent entraîne, en revanche, leur destruction. Le principe des traitements par le froid est d'appliquer brutalement sur les lésions à détruire une source de froid, en général de l'azote liquide, afin de créer un véritable « choc thermique ». L'abaissement très brutal de la température engendre une cristallisation de l'eau intracellulaire, c'est-à-dire de l'eau contenue dans les cellules, à l'origine d'une destruction de la membrane et des structures cellulaires, responsables de la mort de la cellule. Le réchauffement progressif du tissu renforce encore ce processus de destruction cellulaire.

➤ **Modalités et protocoles**

Les séances de cryothérapie se déroulent sans anesthésie locale. L'azote liquide, peut être appliqué de 2 manières.

Soit à l'aide d'un coton-tige trempé dans l'azote contenu dans une cupule en inox, avec un temps de contact de dix secondes à deux reprises.

Soit propulsé directement à l'aide d'un cryo spray, container pressurisé (sous pression) contenant l'azote, et équipé de gicleurs de taille différente adaptée à la surface de la lésion à traiter. Le temps d'application est d'une vingtaine de secondes.

Lorsque l'azote liquide s'échappe du container, il s'évapore, générant alors une fumée blanche assez épaisse qui se disperse aussitôt.

La sensation ressentie est double avec une légère douleur pendant l'application et quelques minutes après une sensation de brûlure brève pendant la phase de décongélation.

La cryochirurgie se pratique en revanche sous anesthésie locale. Les réactions locales sont souvent importantes avec en particulier un œdème qui peut-être volumineux. L'intensité du froid délivré par la congélation doit être contrôlée par un appareil spécial.

➤ **Indications**

Les traitements par le froid sont utilisés pour détruire des lésions telles que les verrues et les condylomes. La disparition des lésions n'est que très rarement obtenue en une seule séance et il faut, en général, recommencer l'opération plusieurs fois.

La cryothérapie représente également le traitement de choix pour détruire des tumeurs superficielles de l'épiderme, ainsi que certaines tumeurs vasculaires.

➤ **Efficacité**

L'objectif est d'obtenir une destruction progressive des lésions. Pour les lésions superficielles, une séance est parfois suffisante, mais les lésions plus profondes nécessitent généralement plusieurs séances. La cryochirurgie est en général plus radicale et la destruction des lésions est totale en une seule séance.

➤ **Effets secondaires et complications**

Après la séance de cryothérapie, la peau se comporte localement comme une brûlure, avec une rougeur, un gonflement dû à l'œdème. Il peut même survenir une bulle contenant du liquide avec plus ou moins de sang. Il peut être nécessaire alors de percer cette bulle afin que le liquide puisse s'évacuer et que la cicatrisation puisse se faire. Une croûte survient et tombe au bout de quelques jours.

La tolérance de la cryochirurgie est bonne. Les patients se plaignent en effet rarement de douleur qui n'excède pas habituellement les heures suivant la séance. Il existe un inconfort passager occasionné par l'œdème important, surtout lorsqu'il s'agit de lésions localisées sur les paupières. Il est habituel d'observer un suintement pendant environ une semaine quelle que soit la localisation des lésions traitées. La cicatrisation est très bonne, mais il peut persister des hypopigmentations, en particulier sur peau noire.

➤ **Surveillance et précautions**

Il convient de s'assurer du bon déroulement du processus de cicatrisation et de surveiller l'efficacité du traitement afin de recommencer une nouvelle séance si nécessaire.

Il ne faut pas chercher à retirer trop rapidement les croûtes formées.

Il faut savoir que certaines zones, comme les jambes, cicatrisent souvent avec retard.

Enfin, pour les cryothérapies effectuées en zone exposée à la lumière solaire (visage, dos des mains), il est préférable d'éviter de les faire traiter en période estivale et de protéger les zones traitées par une crème écran solaire pour limiter le risque d'hyperpigmentation.

B. Cryothérapie et LC

La cryothérapie est une des modalités thérapeutique des LC, susceptibles d'améliorer le pronostic de la maladie, son efficacité a été prouvée par plusieurs essais thérapeutiques randomisés, car c'est une procédure rapide qui ne présente généralement pas d'effets secondaires ou de contre-indications.

Les résultats d'efficacité au cours de ces essais varient en fonction des espèces de leishmanies en cause, de la zone géographique et la réponse immunitaire de chaque hôte.

La conduite à tenir du traitement dépend du type, des caractères de la lésion (taille, forme localisation) et de l'espèce en cause. Certaines études rapportent une efficacité atteignant 84% pour les lésions de petite taille<,

L'application du traitement est généralement facile, elle se déroule en 2 étapes :

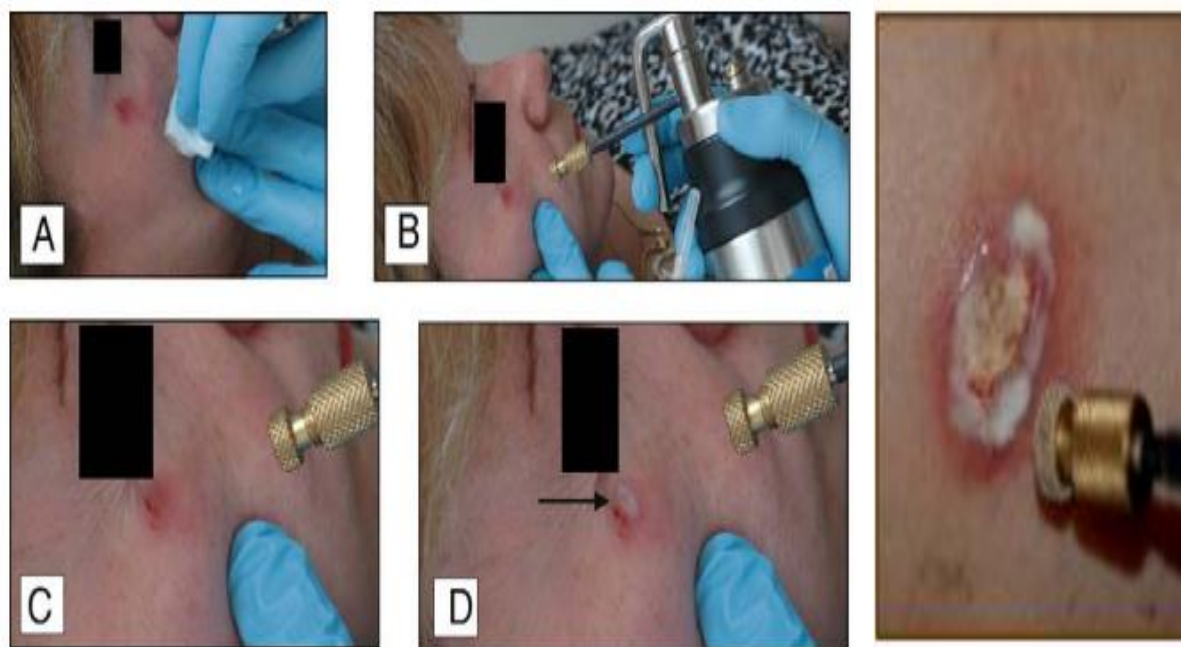


FIGURE 12: Procédure de traitement d'une lésion de leishmaniose cutanée par cryothérapie superficielle¹⁸

1-Nettoyer la lésion avec des antiseptiques plusieurs minutes avant de commencer la procédure (A)

2-Appiquer l'azote liquide (-195°C) sur la lésion jusqu'à 2 mm par projection sur le centre et les bords de la lésion (B-D), idéalement avec un pulvérisateur (C), en alternance avec un coton-tige, jusqu'à ce qu'un blanchiment de 10 secondes soit obtenu (E).

¹⁸ Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel ; tome 40 ;n 82 ;février 2011

Lorsque la cryothérapie est appliquée avant une injection intralésionnelle d'antimoniés, un blanchiment de 10 secondes est suffisant, lorsque elle est appliquée seule, la procédure est répétée deux ou trois fois à des intervalles courts, ce qui entraîne un temps total de 30 secondes.

Pour évaluer les résultats de la cryothérapie, le suivi après la fin du traitement doit être programmé à 15, 30 et 60 jours. Il est important d'expliquer aux patients que dans le cas où la lésion ne s'améliore pas, ils devraient revenir à l'établissement de santé à tout moment.

Il est également important de rappeler qu'un œdème plus ou moins important peut apparaître au cours ou après la séance de cryothérapie mais qui disparaît généralement au bout de quelques jours.

4.5 Photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique (PDT) est une nouvelle alternative thérapeutique non invasive destinée à détruire sélectivement par la lumière, des cellules pathologiques ayant accumulé une substance photosensibilisante. Le principe de ce traitement repose sur la destruction sélective des cellules anormales des tissus cibles (en préservant les structures tissulaires normales) par une réaction chimique activée par l'énergie lumineuse. Ainsi, la longueur d'onde émise par la source lumineuse entraîne l'activation du chromophore qui aboutit à la production de radicaux libres et d'oxygène singulet responsables de nécrose cellulaire.

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

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

4.6 Laser au CO2

La vaporisation par laser au CO2 a été pratiquée au Moyen Orient. Une puissance de 30 W en continu et des pulses de 0.5 à 5 secondes ont été utilisés, jusqu'à l'obtention d'un brunissement du lit de la lésion et de son hémostase. Les résultats étaient très satisfaisants. Ils concernaient *L. major*.

4.7 Application locale de chaleur

L'application localisée de chaleur consiste à produire une élévation thermique locale (50°C pendant 30 secondes) par un générateur de radiofréquence. Une application est effectuée chaque semaine pendant 3 à 4 semaines. Une anesthésie locale est habituellement nécessaire. Ceci a été utilisé en Amérique du Sud avec des bons résultats sur *L. mexicana*. *L. braziliensis* semble être moins sensible. De même, une étude dans l'Ancien Monde a montré une efficacité sur *L. major*.

II. Indications [61,62, 63,64]

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

Pour déterminer le traitement le plus approprié, il est important de recueillir les informations cliniques suivantes :

- Taille de la lésion ;
- Nombre de lésions ;
- Localisation des lésions sur le corps ;
- Evolution des lésions : durée, aggravation, amélioration (auto-guérison) ;
- Etat de santé générale et statut immunitaire du patient ;

1. Leishmaniose cutanée localisée

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

L'abstention thérapeutique peut occasionnellement se justifier dans certaines formes paucilésionnelles bénignes et d'évolution rapide, telle la LCL à *L. major* ou à *L. peruviana*. En effet, il a été démontré de façon formelle que, dans la forme bénigne de LC à *L. major*, le pourcentage de sujets guéris dans le groupe contrôle recevant un placebo (eau distillée) était nettement supérieur à celui des sujets traités par antimoniate de méglumine. Une guérison spontanée prévisible en peu de mois exclut l'emploi d'un produit de toxicité non négligeable. Mais bien entendu, la préférence du malade est déterminante dans ce choix.

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

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

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

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

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

2. Leishmaniose cutanée diffuse

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

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

3. Leishmaniose cutanéomuqueuse

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

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

résistance à l'amphotéricine B semblent exister, bien que peu d'observations documentées n'existent sur ce sujet.

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

Figure 13 : Traitement des leishmanioses cutanées en France ¹⁹

¹⁹<https://waizenmedizin.org/wp-content/uploads/2016/12/1-s2.0-S0755498210005713-main.pdf>

III. Suivi et évolution [65]

1. Suivi-évaluation

Le suivi-évaluation est une étape cruciale, non seulement pour évaluer la qualité de la prise en charge des malades, mais aussi du point de vue de la santé publique. La collecte et l'analyse des données et les rapports sont des éléments qui contribuent à la mesure de la performance de l'intervention sanitaire à différents niveaux du système de santé.

Il y a 10 indicateurs qui sont considérés comme essentiels dans l'évaluation de la prise en charge des cas de leishmaniose cutanée

1. Taille de la lésion Nombre de patients atteints dont la taille des lésions ≥ 4 cm Nombre total de patients	6. Taux de guérison $\frac{\text{Nombre de patients déclarés guéris (Annexe I)}}{\text{Nombre total de patients traités}}$
2. Nombre de lésions $\frac{\text{Nombre de patients avec quatre lésions ou plus}}{\text{Nombre total de patients}}$	7. Taux de conformité (pour chaque type de traitement) $\frac{\text{Nombre de patients traités selon le protocole (Fig. 9)}}{\text{Nombre de patients éligibles pour le traitement}}$
3. Localisation des lésions Nombre de patients présentant des lésions sur le visage ou les oreilles Nombre total de patients	8. Taux d'échec thérapeutique (pour chaque type de traitement) $\frac{\text{Nombre de patients avec échec du traitement (Annexe I)}}{\text{Nombre total de patients traités}}$
4. Nombre de mois entre le début des symptômes et le diagnostic (médiane au lieu de la moyenne) $\frac{\text{Nombre de patients avec indication des dates entre le début des symptômes et le diagnostic}}{\text{Nombre total de patients}}$	9. Taux de rechute (pour chaque type de leishmaniose cutanée) $\frac{\text{Nombre de patients ayant rechuté}}{\text{Nombre total de patients traités}}$
5. Sévérité de la maladie $\frac{\text{Nombre de patients sous traitement systémique}}{\text{Nombre total de patients diagnostiqués}}$	10. Confirmation parasitologique $\frac{\text{Nombre de patients avec confirmation parasitologique}}{\text{Nombre total de patients}}$

Tableau 2 : indicateurs utilisés dans l'évaluation de la prise en charge des cas de

LC²⁰

²⁰ http://applications.emro.who.int/dsaf/EMROPUB_2014_FR_1608.pdf

2. Evolution [65, 66,67]

Bien que la leishmaniose cutanée localisée soit moins grave que plusieurs d'autres affections dermatologiques, le choix thérapeutique y est plus difficile. Les espèces responsables sont beaucoup plus nombreuses, et l'existence de traitements dont l'efficacité n'est pas prouvée complique la prise en charge du praticien prescripteur.

Le risque d'évolution grave étant faible, mais les effets indésirables médicamenteux sont beaucoup plus importants, ce qui peut conduire à préconiser une abstention inconfortable pour le patient et pour le médecin.

Le traitement de la leishmaniose cutanée vise à prévenir la morbidité, accélérer la guérison clinique et parasitologique, réduire les cicatrices, prévenir les rechutes et la dissémination et éviter la résistance aux médicaments utilisés

Les lésions de LC mettent généralement du temps à s'améliorer, quelque soit le traitement. Cependant, la taille de la lésion doit diminuer d'au moins deux tiers, 6 semaines après le traitement.

Idéalement les patients doivent être suivis pendant 1 an avant de conclure à la guérison complète et à l'absence de récurrence, mais le médecin se heurte souvent à la mauvaise observance du patient qui oubliera plus ou moins consciemment son rendez-vous fixé à l'avance. La solution serait de déléguer le suivi au médecin traitant du patient, qui a en effet plus de chance de revoir le patient dans l'année, Il pourra ainsi le renvoyer aux spécialistes au moindre doute. Alors une bonne communication entre les professionnels de santé permettrait ainsi un meilleur suivi et donc une meilleure prise en charge du patient.

L'évolution des lésions leishmaniennes est généralement favorable sous traitement, La surinfection bactérienne peut survenir mais reste une complication rare. Toutefois, si les lésions montrent des signes évidents de surinfection bactérienne cliniquement significative, il est alors justifié de mettre en route un

traitement antibiotique par voie orale. Si la surinfection bactérienne apparaît dans les cas traités par infiltration intralésionnelle d'antimonioux, l'injection doit être reportée et des antibiotiques systémiques doivent être prescrits. Lorsque la surinfection est contrôlée, les injections intralésionnelles peuvent être reprises.

La leishmaniose récidivante, encore plus rare, connue comme leishmaniose lipoïde ou tuberculoïde, est presque exclusivement associée à l'infection par *L. tropica*. Des lésions papuleuses caractéristiques peuvent apparaître plusieurs mois ou années après la guérison clinique, dans ou autour de la cicatrice de la lésion guérie.

Après quelque mois d'évolution la lésion finit par cicatriser, la guérison est alors l'évolution habituelle de la LC, mais au prix de cicatrice inesthétique ; parfois déprimée voire rétractile, blanchâtre ou rosée sur une peau claire, hyperpigmentée sur peau noire.

L'évolution des lésions et la qualité de cicatrisation dépend de plusieurs facteurs :

- Le phénotype des patients : on reconnaît que la peau claire est plus exposée à l'hyperpigmentation et l'érythème, contrairement à la peau sombre qui présente plus des hypopigmentations.
- La localisation : certaines zones, comme les jambes et le visage cicatrisent souvent avec retard.
- La forme clinique : certaines formes cliniques de leishmaniose comme les sont moins sensibles aux traitements locaux.
- Les lésions vasculaires induites par le traitement local : explique les lésions érythémateuses résiduelles des LC.
- L'attitude thérapeutique ou l'abstention change le pronostic de cicatrisation.



Image 11 : Cicatrisation spontanée d'une lésion leishmanienne localisée au niveau de la joue (Collection du service de dermatologie de l'HMMI)

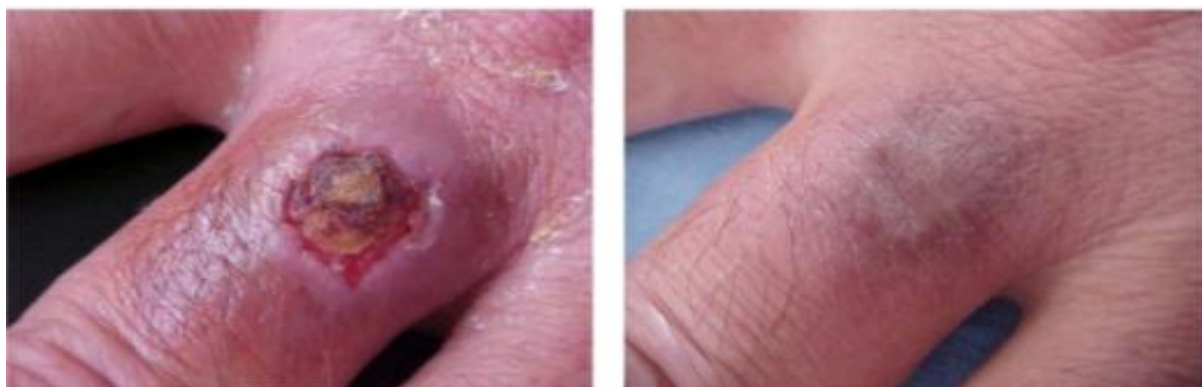


Image 12 : Persistance cicatrice pigmenté de LC après guérison²¹



Image 13 : Persistance de cicatrices indélébiles après la guérison sous traitement²²

²¹<https://image.slidesharecdn.com/leishmanioses-130108191516-phpapp02/95/leishmanioses-53-638.jpg?cb=1357672672>

²²<http://www.jle.com/en/MedSanteTrop/2002/62.6/637>

CHAPITRE –VI–

PRÉVENTION

Le contrôle des leishmanioses est entravé par la grande variabilité des foyers naturels d'infection et la diversité des espèces réservoirs et des phlébotomes vecteurs. Les stratégies d'intervention collective sont limitées, et les programmes pilotes ont rarement pu dépasser le stade expérimental. Aussi, à l'heure actuelle, les mesures privilégiées sont-elles les mesures prophylactiques individuelles destinées à éviter la piqure des phlébotomes. Il n'existe pas encore à l'heure actuelle de vaccin et pas d'espoir d'en disposer avant de nombreuses années.

I. Mesures prophylactiques collectives [3,68]

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

1. Actions sur le parasite

A .Dépistage

Les actions sur le parasite consistent à mettre en évidence des cas de leishmaniose à partir de tableaux cliniques révélateurs ou d'antécédents épidémiologiques. le dépistage de la maladie doit être systématisé et intégré dans les activités de chaque formation sanitaire selon 2 procédés:

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

➤ Objectifs:

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

B. Enquête épidémiologique

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

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

2. Actions sur les phlébotomes

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

A. Aspersions intra-domiciliaires

Par ailleurs, la lutte imagocide peut être menée par des opérations d'aspersions intra-domiciliaires d'un insecticide à effet rémanent couvrant la période de transmission (6 mois), permettant ainsi de réduire la densité du phlébotome vecteur et arrêter la transmission de la maladie.

B. Moustiquaires de lits imprégnées d'insecticides

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

3 Actions sur le réservoir du parasite

Les réservoirs de parasites diffèrent selon les espèces de parasites :

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

A. Action chez l'homme

La lutte contre le réservoir humain du parasite passe par:

- Le dépistage actif ou passif des cas de leishmaniose et leur traitement.
- La pratique d'enquête épidémiologique qui doit être réalisée chez les populations cibles, dans les zones à risque, à la suite de déclaration de nouveaux cas dans une région jusque-là indemne, et dans les zones limitrophes à une autre touchée par la maladie.
- L'éducation sanitaire qui consiste à éduquer et sensibiliser les populations exposées pour une meilleure connaissance de la maladie, de sa transmission et des moyens de prévention. Cette action sera basée sur la communication interpersonnelle par le personnel de santé, et la communication de masse en utilisant les moyens audiovisuels (films, diapositives, dépliants, affiches, capsules télévisées).

B. Actions sur les rongeurs

La surveillance et la lutte contre les rongeurs réservoirs de la maladie est une composante de la lutte contre les vecteurs qui permet de bien rentabiliser les actions de lutte, surtout dans les régions rurales où la leishmaniose à *leishmania*

major continue à constituer un problème de santé publique. Une surveillance régulière dans le temps et dans l'espace permet d'avoir des données fiables sur l'évolution de la densité des rongeurs, la période de leur reproduction ainsi que l'évaluation de toutes les actions de lutte. Les possibilités de destruction des rongeurs sont répartis en deux types:

Lutte écologique

Elle consiste à détruire les rongeurs par la modification du biotope dans lequel ils évoluent par des actions physiques ou mécaniques. Ces actions consistent en :

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

Lutte chimique:

Elle doit être programmée pendant la période de faible densité en se basant sur la courbe d'évacuation des terriers actifs. Elle doit intéresser toute la surface infestée et consiste en l'utilisation de rodenticides anticoagulants au niveau péri domestique loin des habitations, Les grains empoisonnés doivent être appliqués dans les terriers actifs en collaboration avec les services de protection des végétaux, les autorités, les collectivités locales et les associations. Ces activités doivent être accompagnées par des séances d'éducation et de sensibilisation de la population afin qu'elle apporte un soutien aux activités de surveillance et de lutte.

C. Actions sur le réservoir de parasites animal (le chien)

Les actions sur la population canine ont pour objectif d'éliminer les chiens malades et rompre la chaîne de transmission.

➤ Signes caractéristiques d'un chien malade

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

➤ Elimination ou traitement

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

II. Mesures prophylactiques individuelles [3]

Pour assurer une protection sur le plan individuel, il faut éduquer les populations exposées en matière d'épidémiologie pour une meilleure connaissance de la maladie, de sa transmission et des moyens de prévention en insistant sur 2 volets :

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

III. Approche vaccinale [65, 66,67]

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

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

vaccins, actuellement non disponibles, sont demandés en urgence. A présent, un nombre de vaccins anti-leishmania prometteurs sont en développement.

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

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

PARTIE PRATIQUE:

I.OBJECTIFS

La leishmaniose cutanée n'est pas une maladie qui met la vie en danger du patient et dont les complications graves sont rares. Cependant, les séquelles esthétiques retentissent considérablement sur la qualité de vie du patient, ce qui impose un traitement rapide pour améliorer la santé du malade et réduire la transmission du parasite.

Un grand nombre d'interventions thérapeutiques différentes, y compris les traitements locaux, systémiques et physiques, ont été utilisés et testés pour la leishmaniose cutanée.

La cryothérapie, ayant bien prouvé son efficacité, constitue, dans notre contexte marocain, une excellente alternative thérapeutique. Il reste à adopter un protocole simple, efficace et productif.

C'est dans cette optique que nous avons mené une étude rétrospective dans le service de dermatologie de l'hôpital militaire de Meknès, entre janvier 2005 et décembre 2017, colligeant tous les cas de leishmaniose cutanée, traitée par cryothérapie (seule ou en association)

Le but de ce travail est de proposer le protocole le plus adapté à notre population à la lumière des résultats obtenus, discuter les difficultés rencontrées dans notre contexte, tout en rappelant les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de la leishmaniose cutanée au Maroc.

II.MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, basée sur l'exploitation des dossiers de malades du service de dermatologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail sur une période de 13 ans. Nous avons inclus tout les cas ayant présenté une LC entre janvier 2005 et décembre 2017 .Le diagnostic a été basé sur la confirmation parasitologique en mettant en évidence les corps de Leishman sur un frottis cutané coloré, ou sur les coupes histologiques d'une biopsie cutanée .Le diagnostic a été évoqué devant les critères suivants: lieu d'habitat ou de fonction, la durée d'évolution avant consultation, la résistance aux différentes thérapeutiques locales et systémiques non spécifiques, ainsi que l'aspect clinique évocateur ; la notion de cas similaires dans l'entourage car la plupart des malades sont des militaires et travaillent dans des zones d'endémie .

Tous nos patients étaient traités par cryothérapie associés ou non au antimoniate de méglumine (Glucantime®) en intralésionnelle .

pour juger de l'amélioration clinique, nous avons tenu compte des paramètres suivants : diminution de la taille, assèchement et désinfiltration des lésions.

Pour chaque patient, nous avons noté : l'âge, le sexe, l'origine géographique, le voyage en zone d'endémie, le délai de consultation ainsi que le nombre de lésions, leurs sièges, et leurs aspects cliniques, mais surtout l'évolution après le traitement par la cryothérapie ainsi que les différents protocoles utilisés.

Cas N° :	N° dossier :
----------	--------------

Fiche d'exploitation

1-Identité :			
Nom Prénom :	Origine :		
Age :	Lieu de résidence :		
Sexe :	Lieu du travail :		
Profession :	Milieu	☐ U	☐ R

+

2-Motif de consultation :	3-Date de consultation :
4-ATCDS :	
– Personnels : Tares : Médicaments : Voyage récents en zone d'endémie : – Familiaux :	
5-HDM :	
Piqûre symptomatique :	Oui ☐ Non ☐
Durée d'évolution:	
Évolution :	
guérison ☐	cicatrice ☐ surinfection ☐
Traitement reçu :	
Autres signes :	
6-Examen clinique :	
– Examen général :	TA : Poids :
T° :	
– Aspect clinique :	

Siège :		
Membres supérieurs ☐	Membres inférieurs ☐	Face ☐
Tronc ☐	Dos ☐	Autres ☐
Aspect :		
Ulcéro-croûteux ☐	Erythémato-croûteux ☐	Erythémateux ☐
Nodulaire ☐	Papuleuse ☐	Autres ☐
Nombre :		
Taille (cm) :		
Infiltration :		
Extension :		
Surinfection :		
7-Paraclinique :		
Prélèvement parasitologique :		
Histologie cutanée :		
Identification espèce :		
L.Tropica ☐	L.Major ☐	L.infantum ☐
8-Traitement :		
Cryothérapie :		
seule ☐	associée ☐	(pourquoi) :
Protocole :		
Fréquence des séances :	intervalle :	cycles/séances :
Glucantime® IL :		
Oui ☐	Non ☐	
Fréquence :	Nombre de séances :	
9-Evolution :		
Guérison :		
nombre de séances :	durée :	
Récidive :		
Oui ☐	Non ☐	
Séquelles :		

RÉSULTATS

Durant la période Janvier 2005 et octobre 2017, 101 cas de leishmaniose cutanée ont été recrutés au service de dermatologie de l'HMMI de Meknès.

Notre échantillon de 101 patients représente tout les patients hospitalisés dans notre service durant cette période et répondant aux critères d'inclusion.

A. Données anamnestiques

1. Répartition annuelle des cas

Nous avons recensé 101 cas de LC sur la période entre Janvier 2005 et Décembre 2017. Le plus grand nombre de notre échantillon a été vu en 2017 (25 cas) et le plus petit nombre en 2008 (1 cas).

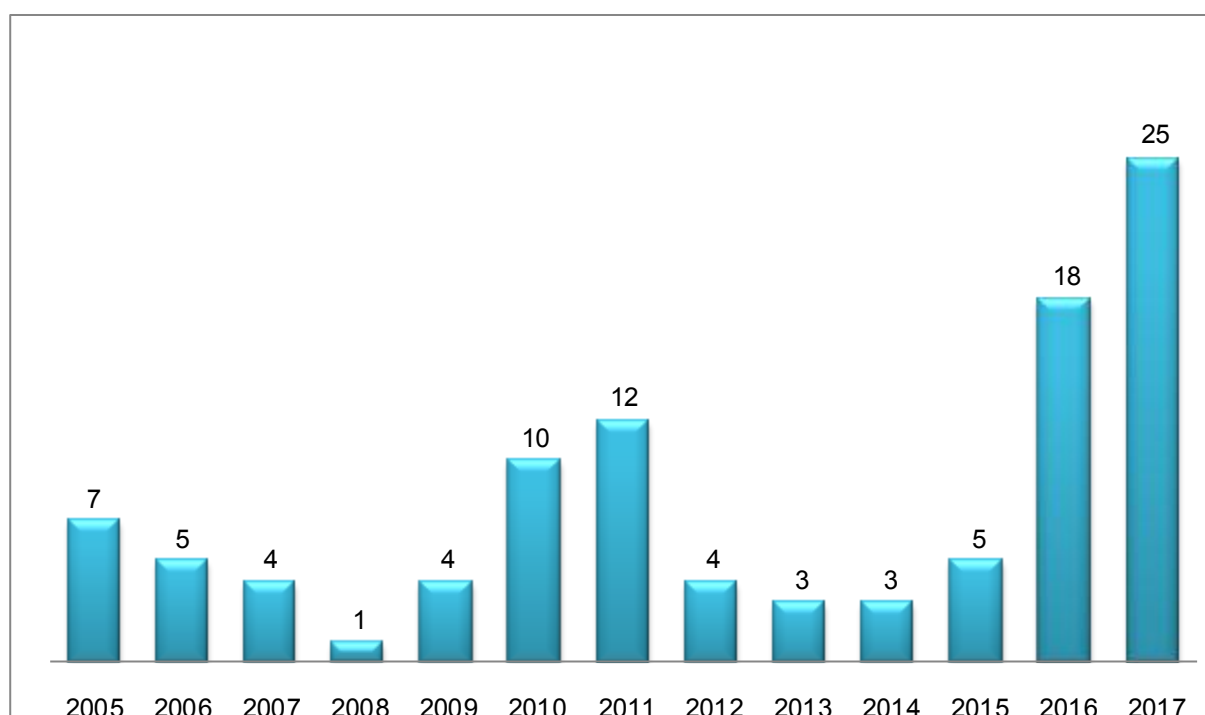


Figure 14 : Répartition des cas en fonction des années.

2. Le sexe

Sur 101 cas

Le nombre d'homme a été de 97 et le nombre de femmes de 4 Soit un sex-ratio (H/F) de 24,25. Tous les hommes étaient militaires de profession.

3. L'âge

L'âge moyen de nos malades était de 33,5 ans avec des extrêmes de 20 ans à 58 ans. La tranche d'âge la plus touchée était entre 20 et 30 ans.

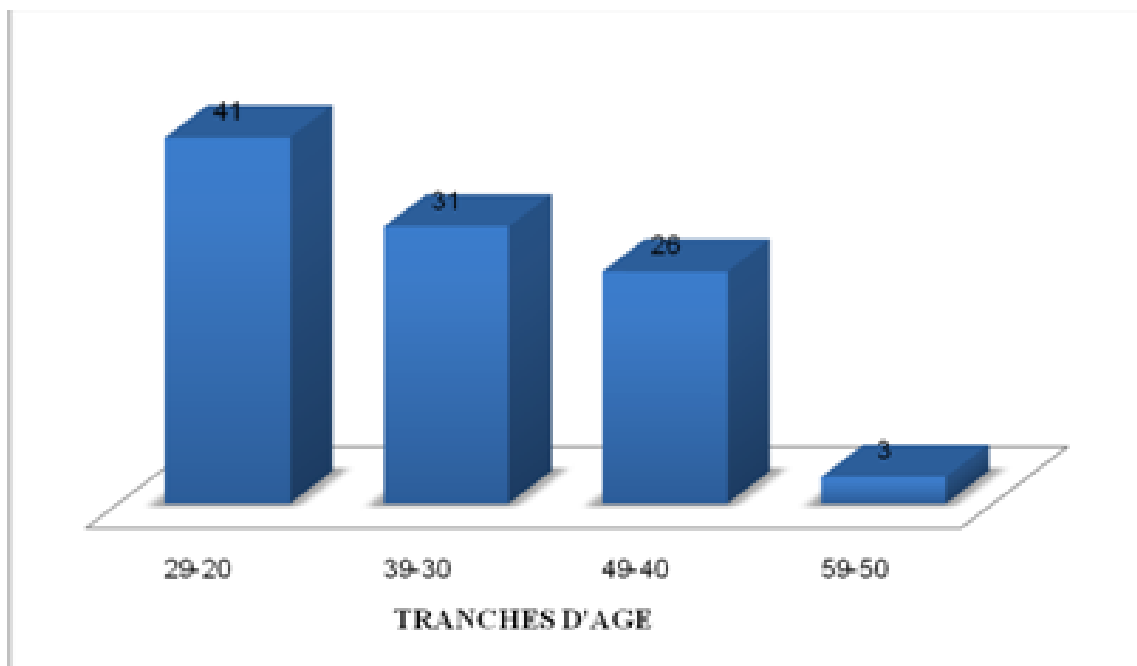


Figure 15 : Répartition des cas selon les tranches d'âge.

4. Origine

La majorité de nos patients sont originaires de la région Est (42%) et Sud-est (36%).

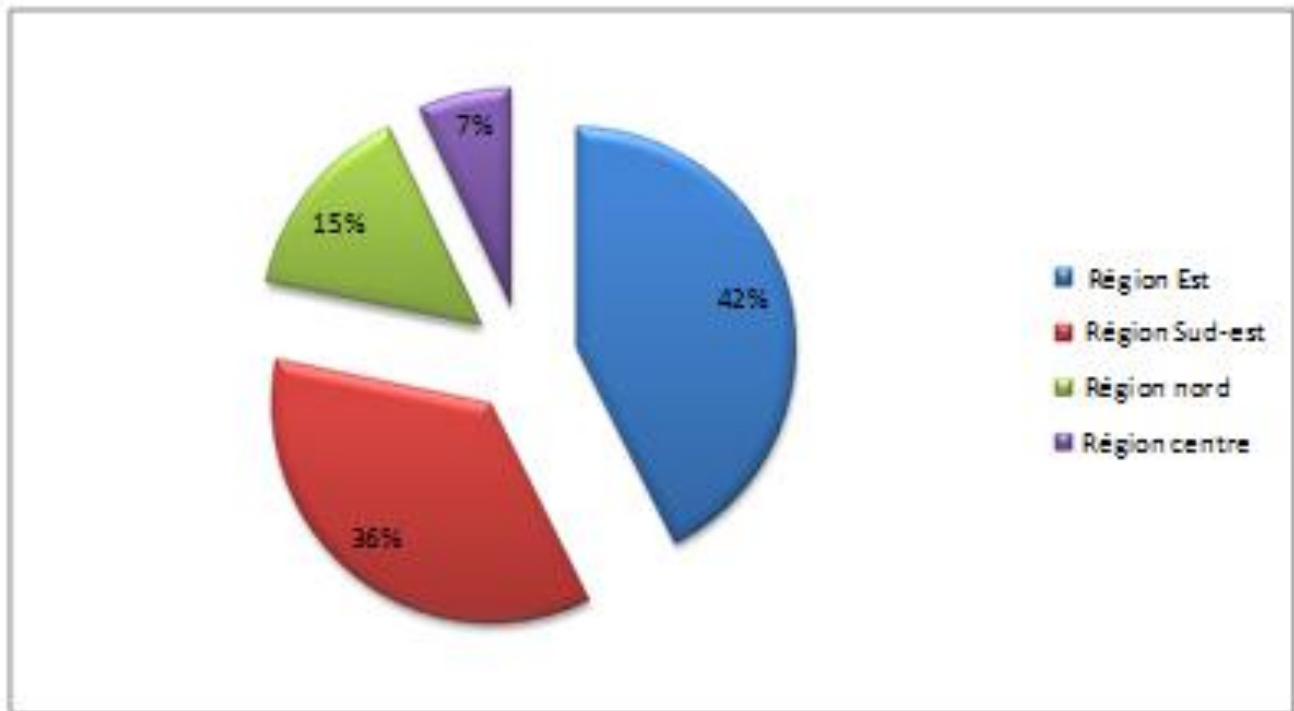


Figure 16 : Répartition des cas en fonction de leur origine géographique

5. la durée d'évolution

La durée moyenne d'évolution avant la consultation était de 3,2 mois avec des extrêmes entre 14 jours et 12 mois.

La majorité des patients ont consulté dans les trois premiers mois du début de la symptomatologie.

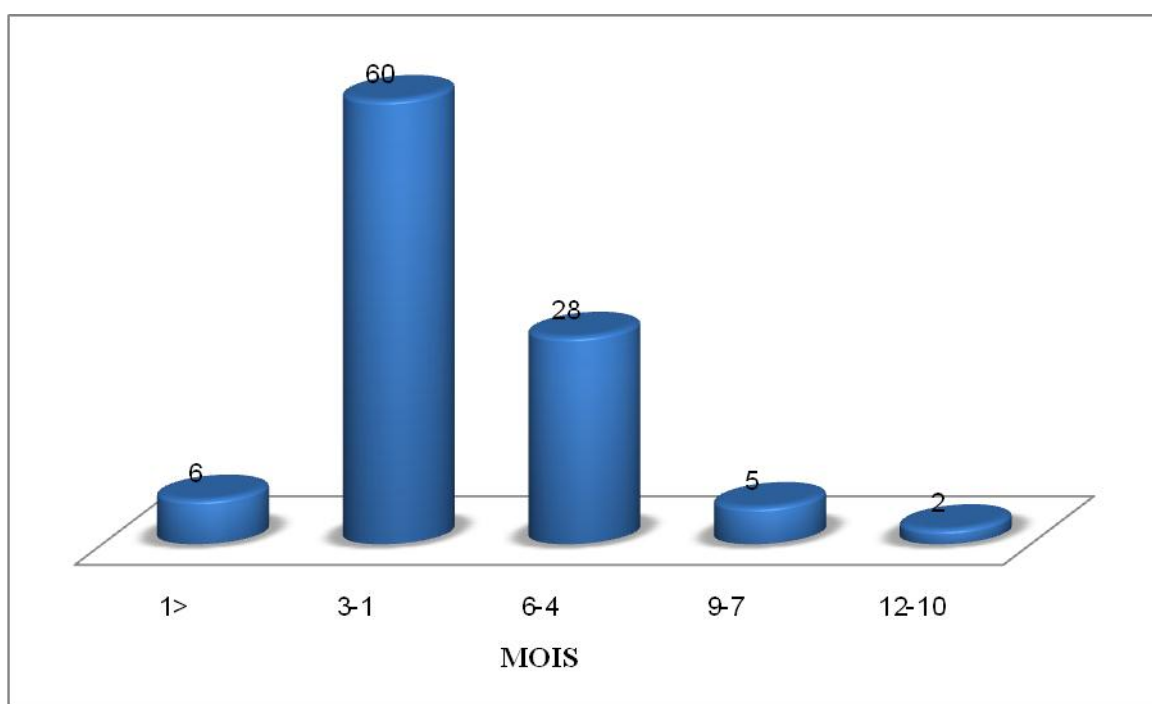


Figure 17 : Répartition des cas selon la durée d'évolution en mois

B. Données cliniques

1. Nombre de lésions

Tableau 3 : Répartition des cas en fonction du nombre des lésions

Nombre de lésions	fréquence	Pourcentage (%)
Unique	34	33,66
Multiples		
<10	59	58,42
>10	8	7,92
Total	101	100

Le nombre des lésions variait entre 1 et 52 avec un nombre moyen de 4,79 lésions par malade.

34 cas avaient une lésion unique (33,66% des cas), alors que 67 cas présentaient des lésions multiples soit (66,33% des cas).

La majorité des patients (n=59) soit 58,42% des cas, présentait moins de 10 lésions.

2. Siège des lésions

Les lésions étaient essentiellement localisées aux membres supérieurs chez 25 patients (24,75%), aux membres inférieurs chez 24 patients (23,76%) et sur la face chez 14 patients (13,86%).

Sur 101 cas 38 patients (37,62%) ont présenté des lésions à localisation multiples (2 sièges différents ou plus) dont la répartition est illustrée dans le tableau ci dessous.

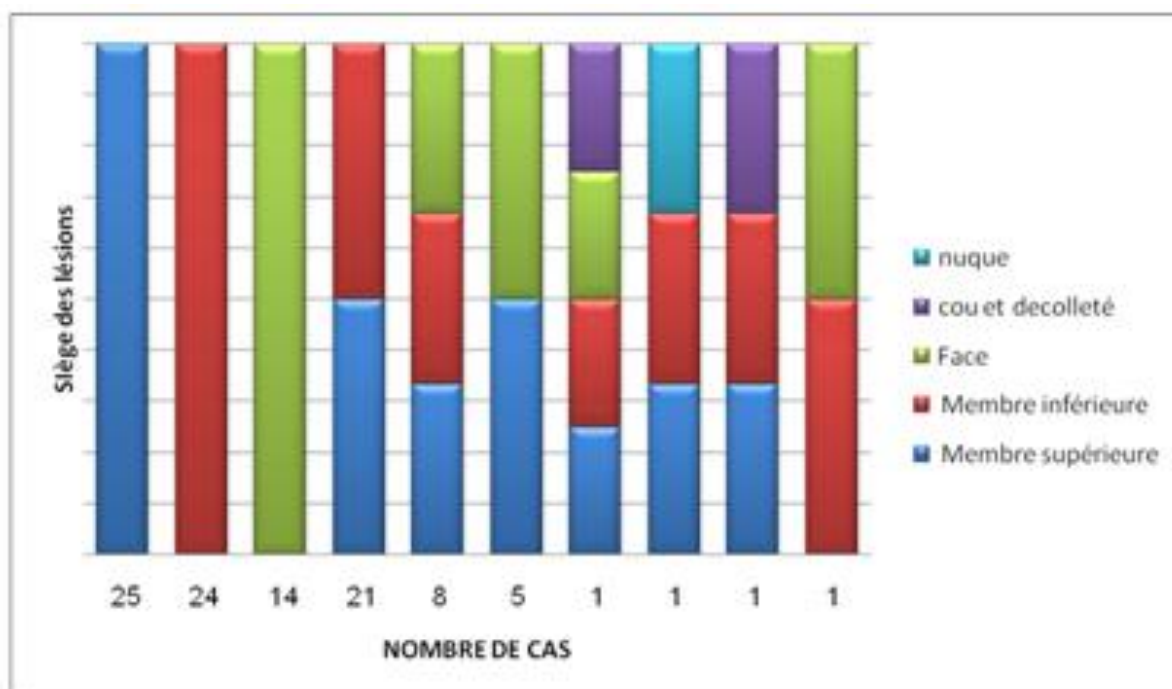


Figure 18 : Répartition des cas en fonction du siège de la lésion



Image 14 : Lésion unique de LC siégeant au niveau du pied droit

(Collection du service de dermatologie de l'HMMI)

3 .Taille des lésions

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

4. Formes cliniques

L'aspect clinique des lésions était polymorphe. Nous avons recensé 5 formes cliniques sur la totalité des 101 cas. La forme ulcéro-croûteuse représentait 48,51% des cas (n=49) suivie par la forme érythémateuse et squamo-croûteuse 26,73% (n=27), la forme nodulaire 6,93% (n=7), la forme papuleuse 4,95% (n=7), et des formes atypiques (sporotrichoïde, pseudo-tumorale) chez 12,87% (n=13) .

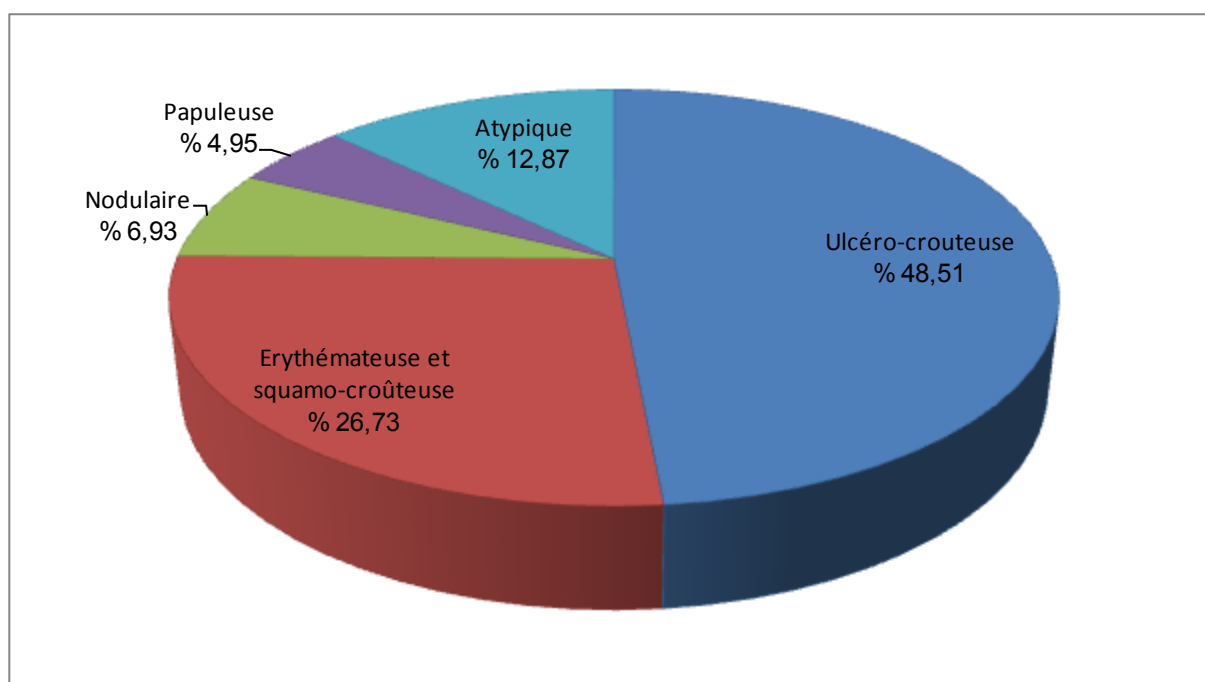


Figure 19 : Répartition des patients selon les formes cliniques

5 .Infiltration des lésions

Sur 101 cas 75 patients ont présenté des lésions infiltrées soit 74,25% des cas, prenant généralement la forme de papules ou de nodules.

C .Diagnostic paraclinique :

Tous les patients avaient bénéficié d'un frottis cutané avec examen direct à la recherche des corps de Leishman.

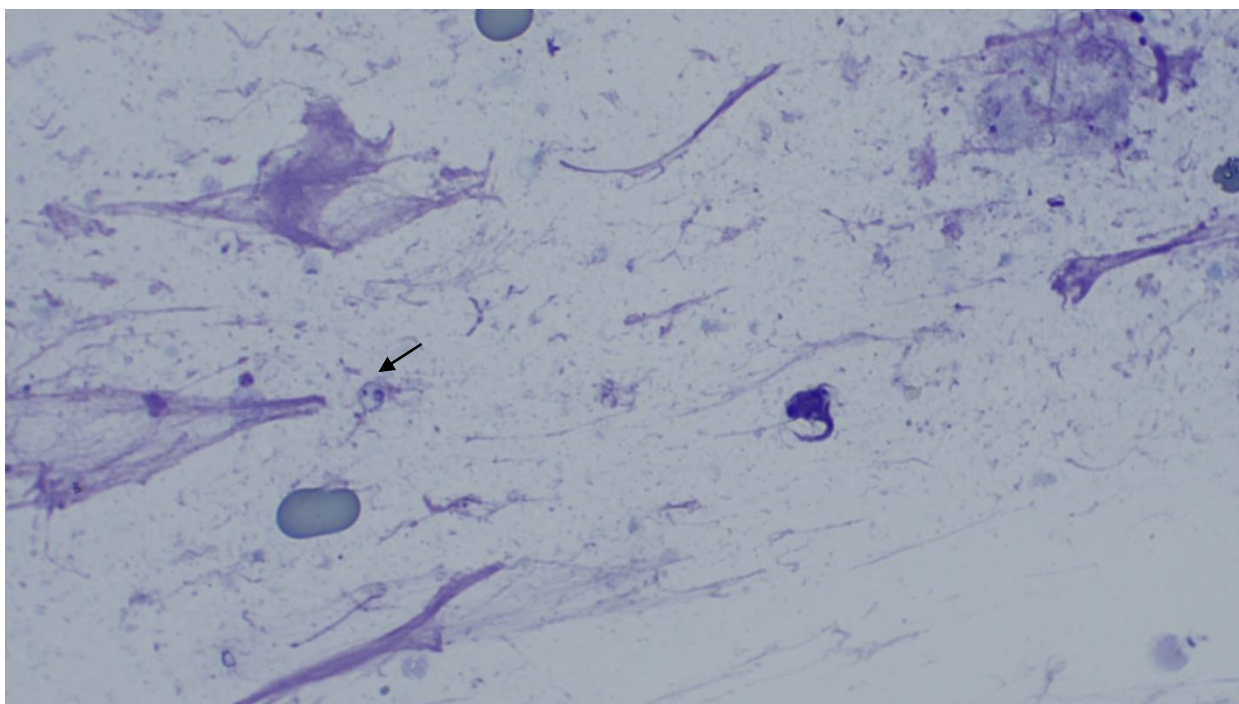
L'examen parasitologique était positif chez 67 patients soit 66,33% des cas et négatif chez 34 soit 33,66% des cas.

La biopsie cutanée a été réalisée chez 41 malade soit 40,59% des cas ; devant un aspect clinique trompeur ou un examen direct négatif. L'histologie a confirmé le diagnostic dans tous les cas.

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

Tableau 4 : Répartition selon les résultats des différents examens paracliniques

Type d'examen	Nombre de Cas	Résultats	
		Positif	Négatif
Frottis	101	67	34
Biopsie cutanée	41	41	0



**Image 15: Examen direct positif objectivant la présence des corps de Leishman
(Collection du service de parasitologie de l'HMMI)**

D .Les schémas thérapeutiques

1. Traitements antérieurs à la consultation

Tableau 5 : Répartition des cas selon les traitements reçus avant la consultation

Traitement reçu	Cas	Pourcentage (%)
ATB ²³ locale	66	65,34
Glucantime en IM ²⁴	7	6,94
Glucantime en IL ²⁵	2	1,98
Aucun traitement	26	25,74
Total	101	100

Sur 101 cas:

- La majorité des cas ont reçus un traitement par antibiothérapie locale suite à un diagnostic erroné d'infection cutanée bactérienne (n=66) soit 65,34% des cas.
- Ceux ayant déjà reçu un traitement anti leishmaniens sont au nombre de 9 patients soit 8,91% des cas : 7 patients ont reçus un traitement par Glucantime ® en IM en raison d'une injection par jours pendant 20 jours et 2 autres patients ont bénéficié de plusieurs infiltrations intralesionelles.
- 26 patients n'ont reçu aucun traitement au préalable soit 25,74% des cas.

²³ Antibiothérapie

²⁴ intramusculaire

²⁵ intralesionnelle

2. La prise en charge thérapeutique

Tous les patients dans notre série ont bénéficié d'un traitement par cryothérapie ; dont 58 malades soit 57,42% ont été traités par azote liquide seul et 43 malades soit 42,57% ont été traités par azote liquide en association au Glucantime® locale ou générale.

Tableau 6 : Répartition des patients en fonction du traitement reçu

Moyen thérapeutique	Nombre	Pourcentage %
Cryothérapie seule	58	57,42
AL ²⁶ +GL ²⁷ IL	39	38 ,61
AL +GL en IM ²⁸	4	3,97
TOTAL	101	100

➤ **Répartition en fonction des protocoles de cryothérapie**

Plusieurs protocoles ont été adoptés par le service de dermatologie HMMI afin d'obtenir une meilleure cicatrisation dans les délais les plus brefs .Les résultats variaient en fonction du type et des caractères cliniques de la lésion (le nombre, la forme, la taille, le siège, l'infiltration).

Dans notre étude nous avons recensé 9 protocoles différents selon

- le nombre de séances
- l'intervalle entre chaque séance

La répartition des groupes en fonction des différents protocoles thérapeutiques est illustrée dans le tableau ci dessous.

²⁶ Azote liquide

²⁷ Glucantime® intralésionnelle

²⁸ Intramusculaire

Tableau 7 : Répartition des groupes en fonction des protocoles thérapeutique

GROUPE	Nombre de séances	Intervalles entre les séances (jours)	Nombre de cas
1	1		13
2	2	3	24
3	2	7	9
4	2	30	7
5	3	3	18
6	3	7	9
7	4	3	9
8	4	7	7
9	5	3	5

➤ ARGUMENTATION CLINIQUE

L'indication du traitement par cryothérapie ainsi que le protocole suivi dans chaque groupe a été lié essentiellement aux caractères cliniques des lésions : la localisation, la taille, le nombre, l'infiltration, la durée moyenne de consultation ainsi que la forme clinique des lésions.

Tableau 8 : Illustration des données cliniques de chaque groupe

Groupes	Taille (cm)	Nombre	Localisation	Infiltration	DMC ²⁹ (mois)
1	0,3–1	< 3	Face	–	3 ,5
2	1,5–3	<5	Membres	++	2,4
3	0,5–3	<10	Membres+Face	++	3
4	1–2	1	Périforificielle	++	3
5	0 ,5–4	2–52	Membres+Face	+++	2,9
6	0,5–5	2–40	Membres+Face	+	4
7	1–5	2–8	Membres	++	3,7
8	3–5	2–40	Membres	+	4 ,1
9	1–3	<20	Membres	+	3

Le traitement par infiltrations péri lésionnelles par l'antimoniote de méglumine (Glucantime®) a été administré chez 39 patients soit 38,61% des cas, le nombre de séances variait entre 1 et 6 séances avec une fréquence d'une à deux séances par semaine.

²⁹ Durée moyenne de consultation

Le Glucantime® par voie intramusculaire (IM) à la dose de 20 mg/Kg/j a été administré chez 4 malades avec des lésions multiples, pendant 20 jours de traitement.

L'antibiothérapie par voie générale (per os) était prescrite chez 4 patients pour des complications infectieuses en dehors du traitement de la lésion.

2 patients ont nécessité une exérèse chirurgicale d'un nodule sous cutané persistant après un traitement par cryothérapie en association au l'antimoniote de méglumine (Glucantime®).

E .Évolution

La guérison a été obtenue après une durée moyenne de 2,9 mois, et intéressait 98 patients de notre série soit 97% des cas; avec des extrêmes entre 1 et 8 mois.

Chez 3 patients il a été noté une guérison incomplète avec persistance des lésions actives.

Cas 1 : a consulté pour une lésion ulcéro-croûteuse de la face en périorbitaire, d'un mois d'évolution ; traité par cryothérapie (2séances, intervalle 3 jours, 3cycles par séance).

Évolution : persistance d'une lésion palpébrale active.

Cas 2 : a présenté 11 lésions nodulaire localisées aux membres supérieurs et inférieurs ; traité par cryothérapie après un mois d'évolution (4 séances, intervalle de 3 jours, 3cycles).

Évolution : persistance de 4 lésions actives.

Cas 3 : 3 lésions nodulaires du membre inférieur ; a reçu initialement un traitement par cryothérapie (2 séances, intervalle de 3 jours ,3 cycles) en association au Glucantime® intralésionnelle (2 séances, une séance par semaine).

Évolution : persistance de plusieurs nodules sous cutanés.

1. En fonction du traitement

Le taux de guérison chez les malades traités par cryothérapie seule à 3 mois (La moyenne) est de 60,34% (n= 35).

Le taux de guérison chez les malades traités par cryothérapie associé au GL IL à 3mois est de 93%. (n=40).

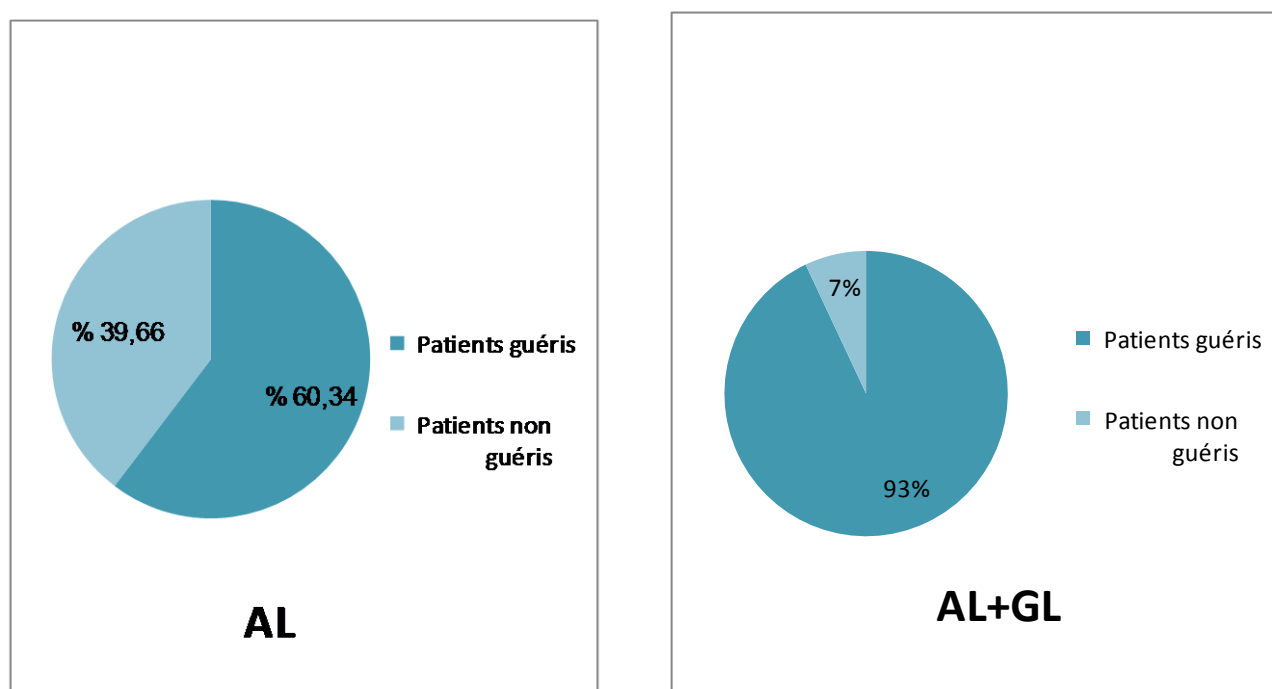


Figure 20: Guérison des patients après 3 mois du traitement

2. En fonction de la forme clinique

Dans notre série l'évolution et la cicatrisation des lésions étaient différentes pour chaque forme clinique.

TABLEAU 9 : Évolution des lésions en fonction de la forme clinique

Formes cliniques	Ulcéro-croûteuse	Erythemato-croûteuse	nodulaire	papuleuse	atypique
Nombre de cas	49	27	7	5	13
Nombre de cas guéris à 3 mois	39	23	1	3	9
Pourcentage de cas guéris à 3 mois (%)	79 ,59	85,1	14,28	60	69,23
Nombre de bonnes cicatrices en %	14.28	51 ,8	0	0	0

Le pourcentage des patients guéris à 3 mois pour les 5 formes cliniques recensées dans notre série était majoritairement élevé dans : la forme Erythemato-croûteuse 85,1%(n=23) et la forme Ulcéro-croûteuse 79,59% (n= 39)

Un retard de cicatrisation important a été noté pour les formes nodulaires 14,28% (n=1) par rapport aux autres formes cliniques.

3. En fonction de la qualité de cicatrisation

21 patients de notre série avaient présenté une bonne cicatrisation à la fin du traitement soit 20 ,8% : 9 cas étaient traités par cryothérapie associé au Glucantime®, dont 8 par infiltration intralésionnelle et 1 en intramusculaire et 12 cas avaient bénéficié d'un traitement par cryothérapie seule.

Après un traitement complet, 2 formes cliniques avaient présenté une bonne cicatrisation :

La forme erythemato-croûteuse avec 51 ,8% des cas (n=14) et la forme ulcéro-crouûteuse avec 14,28% des cas (n=7). Pour les autres formes aucune cicatrisation esthétiquement satisfaisante n'a été obtenue.

Par ailleurs, une cicatrice inesthétique était notée dans 79,2% des cas (n=80) : 34 étaient traités par AL+GL soit 42,5 % et 46 par cryothérapie seule soit 57,5%.



Image 16: Bonne cicatrisation à la fin du traitement par cryothérapie chez un patient de notre série

(Collection du service de dermatologie de l'HMMI)

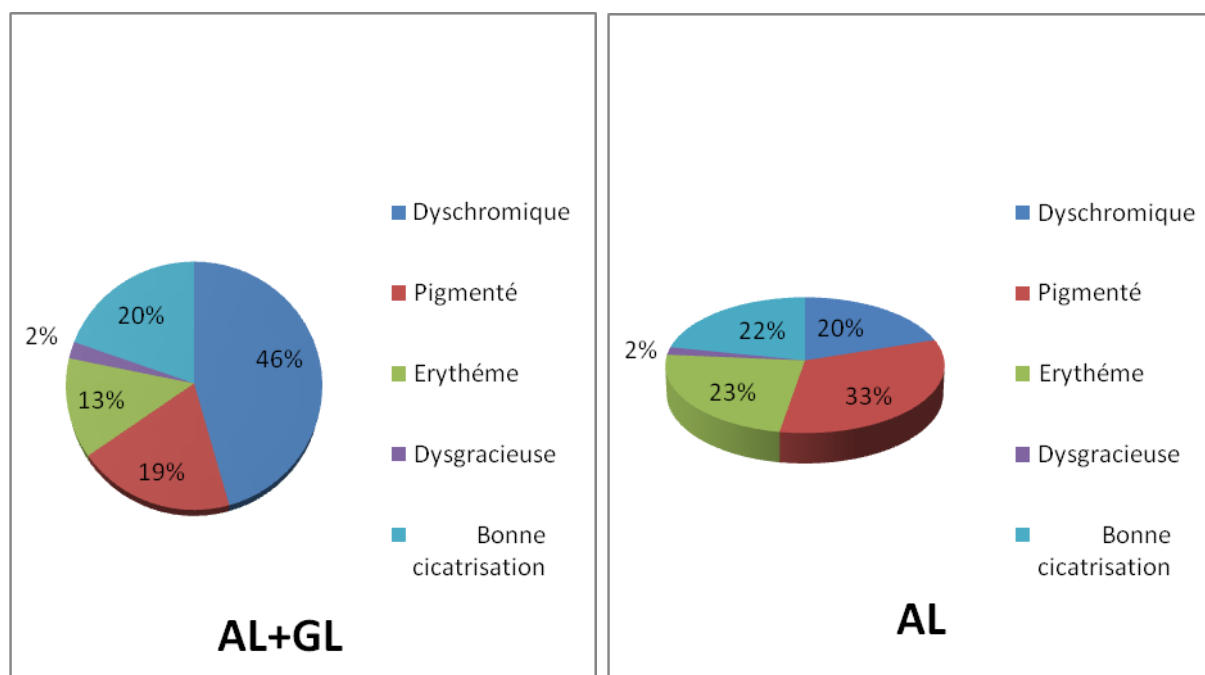


Figure 7: Évolution des différentes lésions sous traitement

La forme dyschromique était la plus fréquente dans le groupe **A (AL+GL)** avec 46% cas contre 20% dans le groupe **B (AL)**. Cependant dans ce dernier groupe la pigmentation était l'effet indésirable le plus rapporté avec 33% des cas contre 19% dans le groupe **A**.

Un érythème était rapporté dans les 2 modalités thérapeutiques avec des taux variables 23% pour le groupe B et 13% pour le groupe A.

Une cicatrice dysgracieuse a été notée aussi dans les 2 groupes avec un pourcentage de 2%.



Image 17: Cicatrice dyschromique résiduelle chez un patient de notre série
(Collection du service de dermatologie de l'HMMI)



Image 18 : Bonne cicatrisation d'une lésion leishmanienne localisée au niveau du poignet (Collection du service de dermatologie de l'HMMI)



Image 19 : Cicatrice dyschromique et dysgracieuse chez un patient de notre série (Collection du service de dermatologie de l'HMMI)



Image 20: Erythème résiduel une semaine après traitement par cryothérapie
(Collection du service de dermatologie de l'HMMI)

4 .En fonction des protocoles

Dans notre étude l'évaluation de l'efficacité de chaque protocole thérapeutique a été faite en comparant la durée moyenne de guérison et la qualité de cicatrisation dans chaque groupe.

Tableau 10 : Évolution post thérapeutique de chaque groupe

Groupes	D.M ³⁰ de guérison (mois)	Cicatrisation (cas)		Pourcentage de bonne cicatrisation(%)
		Bonne cicatrisation	Cicatrisation inesthétique	
GROUPE 1	3	2	11	15 ,38
GROUPE 2	1,6	9	13	40,9
GROUPE 3	2 ,6	2	7	22,22
GROUPE 4	3,5	1	6	14 ,28
GROUPE 5	2,9	3	15	16,66
GROUPE 6	3,1	0	9	0
GROUPE 7	4,5	2	6	25
GROUPE 8	2,8	0	7	0
GROUPE 9	3,4	2	3	40

La durée de guérison des différents protocoles évalués dans notre étude était comprise entre 1,6 mois dans le groupe 2 et 4,5 mois dans le groupe 7.

Une bonne cicatrisation a été obtenue dans 7 groupes :

Le meilleur résultat a été noté dans le groupe 2 (2séances, intervalle de 3 jours) avec un pourcentage de 40,9% des malades et dans le groupe 9 (5séances, intervalle de 3 jours) avec 40% des cas.

Aucune cicatrice satisfaisante n'a été obtenue dans les groupes 6 et 8.

³⁰ Durée moyenne

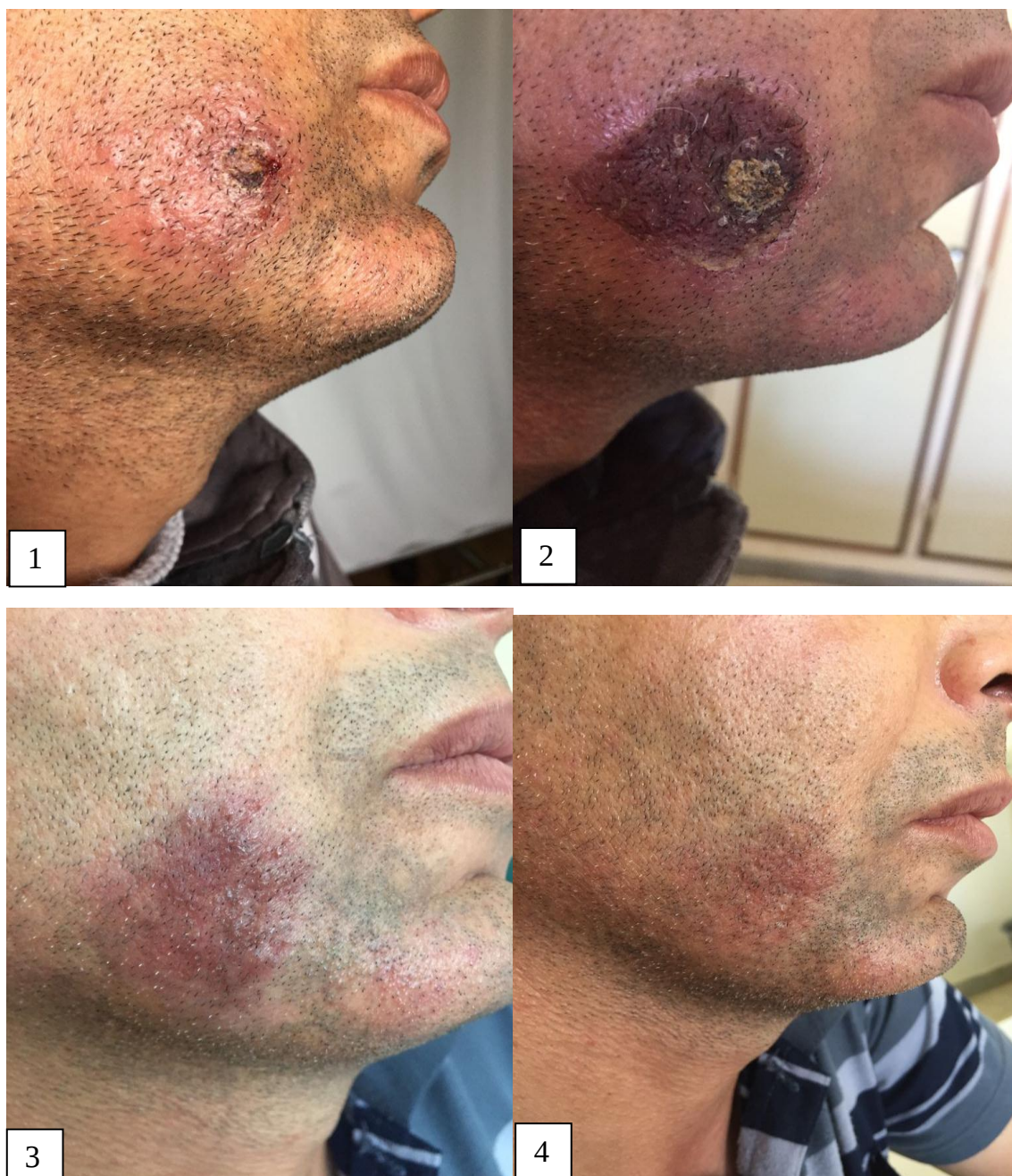


Image 21: Évolution d' une lésion leishmanienne chez un malade de notre service après traitement par 3 séances de cryothérapie avec un intervalle de 3 jours
(Collection du service de dermatologie de l'HMMI)

- 1 : Lésion initiale au niveau de la face
- 2 : Aspect de la lésion après 3 jours de traitement
- 3 : Cicatrisation de la lésion après 15 jours de traitement
- 4 : Cicatrisation finale après 2mois de traitement

DISCUSSION

Nous rapportons une étude rétrospective descriptive effectuée sur une durée de 13 ans (du Janvier 2005 au Décembre 2017) où nous avons colligé 101 cas. Nous avons analysé les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et surtout thérapeutiques et évolutifs de tous les cas. Tous nos cas ont été notés dans les registres d'hospitalisation où étaient mentionnés : l'état civil du malade, le diagnostic et le traitement prescrit. L'idéal aurait été de faire une étude entièrement prospective, ce qui nous aurait permis d'avoir des données plus précises et complètes avec les moindres détails, et d'avoir une idée plus précise sur l'évolution des malades après traitement. Ce qui aurait nécessité plus de temps.

Notre échantillon de 101 patients représente tout les patients hospitalisés dans notre service entre (janvier 2005– décembre 2017) et répondant aux critères d'inclusion.

A. DONNÉES CLINIQUES

1. Nombre, siège des lésions

Pour notre série, il y avait une prédominance des formes localisées, les formes à localisations multiples étaient moins fréquentes 37,7%. Pour la plupart de nos patients, les lésions siégeaient au niveau des membres supérieurs et inférieurs 48,51%, suivis du visage 13,81%, et toutes les lésions étaient localisées au niveau des zones découvertes.

Nos résultats étaient assez comparables aux autres séries de Fès, où le siège le plus fréquent était les MS chez 45 % des cas suivi par les MI chez 27,5 %. En Tunisie le siège le plus fréquent des lésions se situe au niveau des MS chez 65 patients suivi par les MI chez 49 malades parmi 93 cas [71]. Cependant nos observations étaient globalement différentes de celles rapportées par la série de Rabat qui a noté une localisation isolée au niveau du visage pour 70% des cas [72].

Ceci pourrait être expliqué par la répartition des patients de notre série qui ont été en majorité originaires de l'Est et du nord du pays, zones où la chaleur excessive et la rareté des moyens de climatisation expliqueraient l'atteinte des différentes parties du corps qui restent tout le temps découvertes surtout la nuit.

Le nombre des lésions serait un élément important dans la mise en place du traitement. L'efficacité apportée par la cryothérapie n'est validée que pour un nombre de lésions <4 , Il est en général très pénible pour le patient de bénéficier du traitement de plus de trois lésions en une seule séance. En cas de forme multilésionnelle, il est souvent possible de faire porter le traitement sur les lésions les plus gênantes (ulcération, taille, zone exposée au regard), et de s'abstenir de traiter les lésions moins gênantes qui guériront spontanément, ou qui pourront être traitées dans un second temps. Cette approche permet parfois d'éviter un traitement systémique dont les risques ne seraient pas contrebalancés par le bénéfice attendu [61].

Aussi, le siège des lésions serait-il un facteur important qui pourrait modifier le pronostic de réussite du traitement par l'azote liquide : les formes à localisation périorificielles répondent moins que les autres localisations ; et les résultats obtenus sont moins satisfaisants esthétiquement [73].

2. Délai de consultation

Dans notre série, le retard diagnostic attesté par une durée moyenne d'évolution de 3,2 mois, peut être expliqué, par le caractère indolent des lésions, l'application des traitements mal adaptés, le recours fréquent à l'automédication et aux traitements traditionnels, le manque d'accès aux systèmes de santé ou par un diagnostic parfois erroné devant des lésions atypiques (lésions multiples, parfois confluentes en plaques ou en placards...).

Des résultats similaires ont été observés en Algérie par Houria Zait et al. De même qu'en Tunisie, par Masmoudi et al, qui retrouvaient respectivement un délai de consultation moyen de 2 et 2,67 mois [74,75]. À rabat, N.HIJRA et al. ont rapporté que la majorité de leurs cas consultaient avant le 3ème mois d'évolution de la maladie avec des extrêmes entre 2 semaine et 9 mois [72].

3. FORMES CLINIQUES

Dans notre série, nous avons recensé 5 formes cliniques. La forme ulcéro-croûteuse était la plus fréquente 48,51% suivie par la forme érythémateuse et squamo-croûteuse 26,73%. Il en était de même pour la série tunisienne et l'étude de Rabat où les lésions dues à L. major étaient fréquentes. Contrairement aux résultats rapportés par l'étude tunisienne de A .Gharbi et al [76]. où la forme ulcéro-croûteuse occupe la 2ème place après la forme papulonodulaire , et l'étude de Redouane Hajji et al. à Marrakech [77], où la forme ulcéro-croûteuse était classée 3ème après la forme ulcéro-nodulaire et la forme ulcéreuse.

Ce polymorphisme clinique pourrait être expliqué par la variabilité génétique du parasite, sa virulence et le statut immunitaire de l'hôte conditionnant sa réponse immunitaire et par conséquent l'expression clinique des lésions.

4. EXAMENS PARACLINIQUES

L'examen microscopique direct constitue le premier examen à demander devant une suspicion de leishmaniose cutanée .Il devrait être fait dans les règles de l'art par un technicien expérimenté, il permet de poser le diagnostic de certitude en objectivant des corps de Leishman.

Dans notre série l'examen direct après coloration au MGG a permis d'observer des corps de leishman dans 66,33% des cas .contre des taux de positivité à 66,7%, et 89% retrouvés respectivement par Develoux et al. et El Safi et al [78,79]. Cependant, un résultat négatif ne peut pas écarter le diagnostic de LC devant la présence de multiples éléments d'orientation. .

Le faible taux de positivité observé avec ceux de la série algérienne (99,7%) et la série de Casablanca (85%) [80]. semblent refléter une discordance remarquable du diagnostic clinique et parasitologique dans notre étude. Mais, cette discordance pourrait être expliquée par plusieurs facteurs : retard de consultation, surinfections bactériennes des lésions, prise de médicaments diverses notamment les médicaments traditionnels, qualité du prélèvement...

B. TRAITEMENT, ÉVOLUTION

1. Mécanismes

La cryothérapie agit sur la LC par congélation rapide, bien que le mécanisme exact de ce traitement n'est pas bien connu. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'azote liquide endommage les cellules infectées par la formation de cristaux de glace en intra et extracellulaires, ce qui provoque des altérations de la membrane cellulaire. Dans le parasite, les températures inférieures à zéro parviennent à détruire les amastigotes, ce qui entraîne une cryonécrose qui détruit ces derniers et active une réponse immunitaire produite par la libération de substances antigéniques. Cette réponse réduit le risque d'hypoxie secondaire dans le tissu adjacent à la lésion [81].

2. Efficacité

Dans la littérature, plusieurs alternatives thérapeutiques sont proposées, par voie locale (antimoniote de méglumine) par voie intralésionnelle, (cryothérapie, laser au CO₂) ou systémique (Glucantime®, fluconazole, métronidazole...) dans le traitement des leishmanioses cutanées de l'ancien monde. Chez certains auteurs, l'abstention thérapeutique est volontiers proposée en cas d'infection par *L. major* car cette forme évolue spontanément vers la guérison dans plus de la moitié des cas en moins de 3 mois. Comme cette éventualité est rare en cas d'infection par *L. infantum* ou *L. tropica*, un traitement local est alors généralement proposé d'emblée.

Bien que des échecs thérapeutiques aient été signalés dans la littérature, l'antimoniote de méglumine en injections intralésionnelles reste de nos jours le traitement recommandé par l'OMS surtout quand il s'agit d'un nombre limité des lésions (< 3 lésions) avec une taille réduite [3].

Le traitement physique par l'azote liquide représente le traitement de référence dans notre série pour deux raisons : la disponibilité du produit dans le service et au contraire la non-disponibilité quasi constante du Glucantime® dans l'hôpital militaire. Une petite dotation de la part du SIAAP (Service d'Infrastructures et d'Actions Ambulatoires Provinciale) de Meknès a servi pour traiter quelques malades [3].

Dans notre série, la combinaison de la cryothérapie aux injections intralésionnelles d'antimoniote de méglumine présente une efficacité supérieure à celle obtenue avec cryothérapie seule, le taux de guérison à 3 mois des malades du groupe A (traités par AL+GL IL) était de 93% contre 60,34% chez les malades du groupes B (traités par AL seul).

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

Une étude récente, réalisée en Jordanie chez 120 patients porteurs de 375 lésions de LC à L.major, a conclu à l'efficacité de la cryothérapie hebdomadaire avec une guérison de 84% des lésions au bout d'une à quatre séances [82].

Trois essais comparatifs [83,84,85] ont montré que la combinaison de la cryothérapie aux injections intralésionnelles d'antimoniote de méglumine associées ou non à la paramomycine topique à 15% était supérieure à chacun de ces traitements utilisés seul. Cependant, l'intervalle entre les injections de GIL était de deux semaines,

D'autres études contrôlées randomisées rapportent l'efficacité par patient et par lésion. Huit essais comparatifs [73] ont conclu que l'efficacité de la cryothérapie est similaire à celle des antimoniés pentavalents, les mêmes résultats sont obtenus par patient et par lésion sans aucune différence statistiquement significative entre les traitements.

Dans notre série l'analyse des données cliniques rapportées par chaque malade (taille, nombre, localisation, infiltration, durée moyenne de consultation) a montré que la cryothérapie s'est révélée être plus efficace en particulier pour les petites lésions infiltrées de moins de 4cm avec un nombre faible de lésions par malade et une durée de développement < 3mois , Dans ce contexte certaines études ont rapporté des taux de guérison de 100% dans les lésions de 1 cm et de 67% à 90% dans les lésions de 1 à 3 cm dans une durée de 6 semaines. Ce même critère (taille des lésions) entraîne une réponse clinique plus rapide avec les lésions d'une durée de développement inférieure à 3 mois [86].

Le taux d'échec à 3% dans notre série a été expliqué par le nombre élevé des lésions (>10), ainsi que la forme clinique (nodules profonds) inaccessible à la cryothérapie.

En plus de la cryothérapie, des infiltrations périlésionnelles du Glucantime® étaient nécessaires dans certains cas, à cause de la grande taille et la confluence des lésions.

Le traitement parentéral par Glucantime® reste réservé pour des lésions périforicielles particulières (œil, lèvre, nez) ou périarticulaires, lors des atteintes multiples (plus de 4 lésions sur le reste du corps) et lors des lésions de grande taille (plus de 4 cm) [3]. Pour nos malades il n'a été prescrit que chez 4 patients avec des lésions multiples (40 lésions) à raison de 20 mg/kg/j pendant 20 jours de traitement associé à des séances d'azote liquide sur certaines lésions.

3. Protocoles

Dans la présente étude nous avons comparé 9 protocoles thérapeutiques par cryothérapie en essayant d'analyser l'efficacité et l'évolution des lésions en réponse à chaque protocole.

Les 9 essais thérapeutiques ont porté sur le nombre de séances de cryothérapie et l'intervalle entre chaque séance, chez 101 malades présentant une LC. Dans notre étude nous avons adopté un intervalle court entre les séances d'AL, afin de minimiser les proliférations parasitaires ; car certaines études ont montré qu'après guérison des lésions de leishmaniose traitées par cryothérapie, un faible nombre de parasites peut persister dans les lésions et être à l'origine de récives.

Les meilleurs résultats en termes d'efficacité clinique étaient obtenus chez les patients des groupes 2 et 3 traités respectivement par 2 séances de cryothérapie avec un intervalle de 3 et 7 jours où la durée de guérison était < 3 mois ,contre les patients du groupe 7 traités par 4 séances de cryothérapie avec un intervalle de 7 jours où la durée de guérison des lésions a dépassé 4 mois, Les résultats satisfaisants obtenus avec les 2 premiers protocoles pourraient être expliqués par le nombre de lésions < 5 , la taille des lésions $< 3\text{cm}$, et le délai de consultation $< 3\text{mois}$,et l'intervalle court entre les séances de cryothérapie.

En termes de qualité de cicatrisation, l'étude des lésions a révélé des résultats différents. La réponse la plus satisfaisante a été obtenue une deuxième fois chez les patients du groupe 2, suivi des patients du groupe 9 traités par 5 séances de cryothérapie avec un intervalle de 3 jours, par contre les résultats étaient moins satisfaisants dans le groupe 3 et 7.

L'observation dans notre étude montre une discordance entre les résultats des 2 variables analysés (efficacité clinique, qualité de cicatrisation) ; ceci pourrait être

en relation avec : la précocité de la prise en charge des lésions, certaines formes cliniques ou certaines localisations qui répondent moins au traitement par cryothérapie.

En fin, en comparant la durée moyenne de guérison et la qualité de cicatrisation dans chaque groupe nous semble que le schéma thérapeutique le plus adapté à notre contexte et celui de 2 séances de cryothérapie avec un intervalle compris entre 3 et 7 jours et d'une durée comprise entre 10 et 30 secondes par lésion à chaque séance, Toutefois ces résultats ,dépendent des données cliniques et épidémiologiques du patient, les espèces prédominantes dans chaque localité et la précocité de la prise en charge des malades.

Dans la littérature des variations ont été constatées dans la fréquence et le type d'application de la cryothérapie. Une étude réalisée en Turquie utilisant l'AL pour traiter 42 patients porteurs de 57 lésions, avec une durée de congélation de 30–60 secondes à des intervalles de trois semaines, a conclu à l'efficacité de la cryothérapie, avec une guérison de 93 % des lésions au bout d'une à 3 séances [87].Une autre étude de Gurei MS et al. colligeant 42 patients avec 60 lésions traités par cryothérapie en utilisant l'azote liquide deux fois pendant deux mois, sur les 60 lésions 47 (78%) ont guéri ou se sont nettement améliorées au bout de trois mois de suivi [88].

4.Effets secondaires

Certes, les 2 modalités thérapeutiques évaluées dans notre étude ont prouvés leurs efficacités, Or, l'évolution sous traitement par azote liquide seul a été marquée par un nombre de cicatrices inesthétiques plus important que celui avec la cryothérapie combiné au Glucantime®.

L'évolution post thérapeutique de nos patients était remarquablement favorable sans effets secondaires notables, mais avec des séquelles esthétiquement non négligeables.

En ce sens, les effets les plus rapportés pour le groupe cryothérapie étaient l'hypopigmentation (5,5%) et l'hyperpigmentation réversible (19,4%) dans l'étude de Layegh [88], l'érythème et l'œdème (33%) dans l'étude de Salmanpour [86]. Contrairement à notre étude, l'hyperpigmentation était beaucoup plus prononcée avec un pourcentage de 33%, de même pour l'hypopigmentation avec un pourcentage de 20%. Nos résultats étaient assez comparable à ceux de J.Belhouane et al. où l'état cicatriciel était jugé au troisième mois chez 65 patients. Il s'agissait d'une cicatrice dyschromique dans la majorité des cas [71]. Cette variabilité de réponse au traitement pourrait être expliquée par le phénotype des échantillons européens où l'érythème et l'hyperpigmentation restent l'effet indésirable le plus rapporté et le phénotype sombre de notre échantillon où les complications dyschromiques sont les plus fréquentes.

5.Limites

En dépit de ces résultats, plusieurs limitations à l'utilisation de la cryothérapie ont été documentées, comme le fait qu'elle n'est pas capable d'atteindre immédiatement le derme (la couche de la peau où se trouvent les cellules infectées), ainsi que le succès de l'application du traitement dans les zones d'endémie dépend de la disponibilité du dispositif spécifique pour la procédure et du personnel médical spécialisé.

D'autres études critiquent cette thérapie en l'absence de preuves solides de son efficacité chez les sujets avec un statut immunitaire faible en particulier chez les sujets âgés ou les nouveaux nés ou chez les sujets qui présentent d'autres maladies dermatologiques, car le risque de nécrose tissulaire est non négligeable [73].

6.Coût

Certes, le traitement par AL requiert un équipement assez coûteux qui n'est pas encore largement disponible, et demande la coopération d'une équipe spécialisée, mais dans notre contexte son prix sur le marché reste abordable (50 DH par séance) par rapport à d'autres thérapies notamment le Glucantime® qui est toujours indisponible au Maroc est importé de la France sous forme de solution injectable 1,5 g/ 5 ml ; boîte de 5 ampoules au prix de 57,43€.

En conclusion la cryothérapie présente une efficacité similaire à celle des antimoniés pentavalent, à laquelle s'ajoutent d'autres avantages, tels une durée plus courte et une meilleure observance thérapeutique. Ce bénéfice pourrait justifier son utilisation comme traitement de première intention de la leishmaniose cutanée dans les situations où le traitement pharmacologique est contre-indiqué, ou chez les patients ayant des antécédents d'échec thérapeutique, ou bien chez les patients ayant des lésions de petites tailles, et peu nombreuses.

LIMITES ET PERSPECTIVES

Notre étude est limitée par :

- le biais de sélection qui concernait la population militaire. En effet, celle-ci n'est pas considérée comme un échantillon représentatif de la population générale.
- son caractère rétrospectif et son effectif restreint de 101 cas, malgré une période de recueil de 13 ans. Nous rappelons cependant que la capacité hospitalière du service de dermatologie de l'HMMI reste limitée par rapport aux centres hospitaliers universitaires.
- la non-disponibilité des moyens de diagnostic biologique surtout l'identification des souches. ·
- le manque de publications sur la cryothérapie comme traitement de leishmaniose cutanée dans notre contexte marocain, cela justifie l'absence d'un protocole codifié pour cette thérapie aussi bien au Maroc qu'au reste du monde.

Vu ces limites nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires nécessitant d'être mieux étayés à l'avenir par de larges études prospectives comparatives et multicentriques avec un échantillonnage plus représentatif ,sur une durée plus longue et surtout un suivi prolongé des malades traités par cryothérapie .

CONCLUSION

La littérature thérapeutique est riche dans le domaine de la leishmaniose cutanée, mais les données publiées sont encore rarement pertinentes pour notre contexte marocain. Si le consensus existe sur l'intérêt de la cryothérapie dans le traitement des LC, beaucoup plus rares sont les études s'intéressant à étudier le nombre et la fréquence des séances nécessaires pour obtenir les meilleurs résultats en réponse à ce traitement.

L'intérêt de notre travail a été de comparer l'efficacité et l'évolution de 9 protocoles de cryothérapie, au cours des LC localisées, et ce qui à notre connaissance, n'avait pas été réalisé jusque là.

Cette étude nous a permis de mettre le point sur plusieurs observations et proposer des suggestions

- La cryothérapie est efficace seule et encore plus en association au Glucantime® dans le traitement des leishmanioses cutanée de l'ancien monde
- Le traitement par azote liquide semble induire une amélioration rapide des lésions avec un pourcentage élevé des patients
- Un nombre réduit de séances de cryothérapie avec un intervalle court est le protocole le plus efficace dans notre contexte et qui permet d'obtenir les meilleurs résultats sur le plan esthétique
- La cryothérapie constitue une bonne alternative thérapeutique dans notre pays, tant sur le plan de la tolérance que sur le plan économique
- Plusieurs limites (taille des échantillons, durée d'étude...) qu'il conviendrait de prendre en considération dans les études ultérieures

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

La leishmaniose est une maladie parasitaire due à un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*, transmise à l'homme par la piqure d'un phlébotome femelle infecté. La forme cutanée étant la plus fréquente, est endémique dans certaines régions du globe et constitue un réel problème de santé publique.

C'est une maladie potentiellement grave et défigurante. avec un grand polymorphisme clinique .Son diagnostic reposant sur la clinique, est confirmé par les tests parasitologiques et/ou l'histologie.

Le choix du traitement dépend des espèces infectantes, de la région géographique, du statut immunitaire du patient, du nombre et localisations des lésions.

La cryothérapie, ayant bien prouvé son efficacité dans le traitement de la leishmaniose cutanée, constitue, dans notre contexte marocain, une excellente alternative thérapeutique.

C'est dans cette optique que nous avons mené une étude rétrospective dans le service de dermatologie de l'hôpital militaire de Meknès, entre janvier 2005 et décembre 2017, colligeant 101 cas de leishmaniose cutanée, traitées par cryothérapie (seule ou en association au Glucantime®).

L'aspect clinique des lésions était polymorphe, la forme clinique prédominante était la forme ulcéro-croûteuses chez 48,51% des cas .Toutes les lésions siégeaient au niveau des zones découvertes. Les cas avec lésions localisées sont prédominants

Tous les patients dans notre série avaient bénéficié d'un traitement par cryothérapie : 58 malades étaient traités par azote liquide seul et 43 malades étaient traités par azote liquide associé au Glucantime® locale ou générale.

La guérison a été obtenue après une durée moyenne de 2,9 mois, et intéressait 98 patients. L'efficacité du traitement par cryothérapie combiné au Glucantime® était supérieure à celle du traitement par cryothérapie seule.

9 protocoles thérapeutiques de cryothérapie étaient évalués dans notre étude, la réponse des lésions étaient variables et dépendait de la localisation, la forme clinique, la taille et le nombre des lésions. Les meilleurs résultats étaient obtenus avec 2 séances de cryothérapie et un intervalle entre 3 et 7 jours.

A la fin du traitement 21 patients avaient présenté une bonne cicatrisation : 9 cas étaient traités par cryothérapie associé au Glucantime et 12 cas avaient bénéficié d'un traitement par cryothérapie seule.

Les cicatrices dyschromiques étaient les plus rapportées par nos patients. Le but de ce travail était de proposer le protocole du traitement par cryothérapie le plus adapté à notre population à la lumière des résultats obtenus, et discuter les attitudes thérapeutiques dans notre série avec ceux de la littérature.

Abstract

Leishmaniasis is a parasitic disease caused by a flagellated protozoan of the genus *Leishmania*, transmitted to humans by the bite of an infected female sandfly. The cutaneous form being the most frequent, is endemic in certain regions of the globe constituting a real public health problem.

It is a potentially serious and disfiguring disease. with a large clinical polymorphism. Its diagnosis based on the clinic, is confirmed by parasitological tests and / or histology.

The choice of treatment depends on the infectious species, geographical region, immune status of the patient, number and location of lesions.

Cryotherapy has proved its effectiveness in the treatment of cutaneous leishmaniasis. It represents an excellent therapeutic alternative for Moroccan environment.

From this approach that we carried out a retrospective study in the dermatology department of the Meknes Military Hospital, between January 2005 and December 2017, collecting 101 cases of cutaneous leishmaniasis, treated with cryotherapy (alone or in combination with Glucantime®).

The clinical appearance of the lesions was polymorphous, and for 49 patients the predominant clinical form was the ulcero-crustal. All lesions were located in the exposed areas, and localized lesions cases are predominant.

All patients in our series had received cryotherapy treatment: 58 patients were treated only by nitrogen liquified, and 43 patients were treated by nitrogen liquified combined with local or general Glucantime®.

The cure was achieved after an average of 2.9 months, and involved 98 patients. The efficiency of cryotherapy combined with Glucantime® was better than the treatment by cryotherapy only.

Nine therapeutic cryotherapy protocols were evaluated in our study, the response of the lesions were variable and depended on the location, clinical shape, size and number of lesions. However, The best results were obtained with 2 sessions of cryotherapy and a gap between 3 and 7 days.

At the end of the treatment 21 patients had good recovery, 9 cases were treated by cryotherapy associated with Glucantime and 12 cases had received treatment by just a simple cryotherapy.

The dyschromic scars were the most reported by our patients.

The aim of this work is to put forward the most adapted cryotherapy treatment protocol to our population under the obtained results, and to discuss the therapeutic attitudes in our series with literature ones.

ملخص

داء الليشمانيات هو مرض طفيلي تسببه الأولي السوطية، من جنس الليشمانيا، ينتقل إلى الإنسان عن طريق لدغة ذبابة الرمل الإناث المصابة. الشكل الجلدي هو الأكثر شيوعا، وهو متوطن في مناطق عديدة من العالم حيث يعد مشكلة صحية عمومية حقيقية.

يعد هذا الداء خطيرا نسبيا خلفا ندوبا عميقة، ويتميز بتعدد الأشكال السريرية. التشخيص يتم بواسطة الفحص السريري ويتم تأكيده عن طريق التحليل المباشر لعينات الجلد / أو الأنسجة. اختيار العلاج المناسب يعتمد على الأنواع الطفيلية المعديّة، المنطقة الجغرافية، الحالة المناعية للمريض، وأيضا عدد ومواقع البقع على الجسم. العلاج بالتبريد، بعد أن أثبتت فعاليته في علاج داء الليشمانيات الجلدي، أصبح يعد في سياقنا المغربي بديلا علاجيا ممتازا.

في هذا الصدد قمنا بإجراء دراسة استعادية في قسم الأمراض الجلدية بالمستشفى العسكري بمكناس، خلال المدة ما بين يناير 2005 و دجنبر 2017، تم خلالها إدماج 101 حالة لداء الليشمانيات الجلدي خضعت للعلاج بالتبريد وحده أو مع Glucantime

المظهر السريري للبقع كان متعدد الأشكال، الأشكال الحرقية القشرية كانت غالبية في 48,51 بالمئة من الحالات، كل البقع كانت في المناطق المكشوفة من الجسم، و في اغلب الحالات كانت متمركزة .

جميع المرضى في سلسلتنا تلقوا العلاج بالتبريد: 58 مريضا تم علاجهم بواسطة النيتروجين السائل وحده، و 43 مريضا تم علاجهم بواسطة النيتروجين السائل مع Glucantime الموضعي أو العام.

تم الحصول على الشفاء لدى 98 مريضا بعد مدة متوسطة تقدر ب 2.9 شهر، وكانت فعالية. العلاج بالتبريد مع Glucantime متفوقة على العلاج بالتبريد وحده.

تم تقييم 9 بروتوكولات للعلاج بالتبريد في دراستنا، و كانت استجابة البقع متغيرة وتعتمد على موقع وشكل و حجم وعدد هاته البقع، تم الحصول على أفضل النتائج بعد 2 حصص من العلاج بالتبريد مع فاصل ما بين 3 و 7 أيام بين كل حصة.

في نهاية العلاج 21 مريضا قد حصلوا على شفاء كامل بدون ندوب : منهم 9 حالات تم علاجهم

بواسطة التبريد مع Glucantime ، و 12 حالة تلقت العلاج بالتبريد فقط.

أغلبية الندوب كانت متلونة.

وكان الهدف من هذه الدراسة هو اقتراح البروتوكول المناسب للعلاج بالتبريد و الذي يتمشى مع خصوصيات بلادنا في ظل النتائج التي حصلنا عليها، ومناقشة المواقف العلاجية في سلسلتنا مع تلك الموجودة في الأدب.

BIBLIOGRAPHIE

1.Desjeux P

Leishmaniasis: current situation and new perspectives [Article] // Comp Immun Microbiol. – 27 sep 2004. – 27. – pp. 305–18.

2.El Alami S. Aoufi S.

Quatre-vingt-huit années de leishmaniose cutanée [Article] // Médecine et Santé Tropicales. – 2015. – 1 : Vol. 25. – pp. 97–101.

3. Ministère de la santé :

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

4.WHO

Relevé épidémiologique hebdomadaire . – 2016,91. – pp. 285–296. – 22.

5.Dedet. J.–P.

Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. [Rapport]. – [s.l.] : Elsevier Masson SAS, 2009. – pp. 8–506. – A–10.

6,D.M. Jarry

Historique des leishmanioses et de leurs complexes pathogènes [Section du livre] // Jarry D.M. (1999) : Historique des leishmanios In Dedet J.P., Les Leishmanioses, Ellipses Ed.. – paris : [s.n.], 1999.

7. Dedet J. P

Les leishmanioses. Edition Ellipses, 253 p, 1999

8. Cox, F. E.

History of human parasitology. Clinical microbiology reviews, 15(4), 595–612,2002

9. Costa, M. A., Matheson, C., Iachetta, L., Llagostera, A., & Appenzeller, O.

Ancient leishmaniasis in a highland desert of northern Chile. PLoS One, 4(9), e6983,2009

10. Dedet JP

Les leishmanioses tégumentaires In: Dedet JP. Les leishmanioses. AUPELF-UREF Ed., Ellipses, Paris, 1999, pp 173–178

11. Roberts L.S. & Janovy JJ

Gerald D. Schmidt & Larry S. Roberts' Foundations of Parasitology. McGraw-Hill Higher Education, Boston, 2000

12. Dedet J.P

Les découvertes d'Edmond Sergent sur la transmission vectorielle des agents de certaines maladies infectieuses humaines et animales. Revue Histoire de la Médecine, n° 3038,2006

13. Guessouss-Idrissi N, Berrag B, Riyad M, Sahibi H, Bichichi M, Rhalem A.

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

14. Foley H, Vialatte C.

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

15. organisation mondiale de la santé

leishmaniose [Rapport]. – 2017. – 375.

16. Levine N.D., Corliss J.O.

Cox F.F.G., Deroux G., Grain J., Honigberg B.M, et al . 1980– A newly revised classification of the Protozoa. J. Protozool. 27. 37–58

17. J. Euzeby.

Leishmanioses : histoire naturelle. Médecine et armées, 1994, 22, 1 :11–14

18. J-P. Dedet.

Les leishmanioses. Edition Ellipses 1999.

19.PRATLONG F. & LANOTTE G.

Identification, taxonomie et phylogénèse. In *Les leishmanioses*, Dedet J.P. Ed
AUPELF-UREF, Ellipses, Paris, 1999 : 21–39

20 .LUMSDEN W.H.R.

Biochemical taxonomy of Leishmania. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1974 ; 68
: 74–75

21. LAINSON R. & SHAW J.J.

The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. In
Biology of the kinetoplastida. Lumsden W.H.R., Evan D.A., eds, Academic
Press, London, 1979 ; 2 : 1–116

22. DEDET J.–P

Leishmanies, leishmanioses. Biologie clinique et thérapeutique. Encycl. Méd.
Chir. Maladies infectieuses 2001 ; 8 :11.

23. AGOUMI.A et Col

Leishmanioses. Précis de parasitologie médicale, ouvrage, collection Médika.
La référence médicale 2003 ; 0048 :49–63

24. MARC OUELLETTE, MARTIN OLIVIER et Al.

Le parasite Leishmania à l'ère de la post-génomique. Médecine/sciences 2003
; 19 : 900–9

25. DEDET J.–P, PRATLONG F.

Taxonomie des Leishmania et distribution géographique des leishmanioses.
Ann Dermatol Venereol 2000; 127:421–4

26. MORENO.E.

Les insectes et acariens hématophages : Les phlébotomes (Genre
Phlebotomus). Mémoire de diplôme d'état de docteur en pharmacie.
<http://www.fac.pharma.ustrasbg.fr/>

27. BOUSSAA. S.

Thèse de biologie 2008 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.

28. IZRI.A., DEPAQUIT.J., PAROLA.P.

Phlébotomes et transmission d'agents pathogènes autour du bassin méditerranéen. Revue de médecine tropicale 2006 ; 66 : 429–435.

29 Dereure J.

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

30 .LEGER N. & DEPAQUIT J.

Les phlébotomes. In *Les leishmanioses*, Dedet J.P., Ed. AUPELF-UREF, Ellipses, Paris, 1999 ; 89–108

31. ANTOINE J.C., LANG T. & PRINA E.

Biologie cellulaire de *Leishmania*. In *Les leishmanioses*, Dedet J.P., Ed AUPELF-UREF, Ellipses, Paris, 1999 ; 41– 58

32 .DEDET J.P.

Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8–506–A–10, 2001, 11p

33 .Organisation Mondiale de la Santé

Manuel pour la prise en charge de la leishmaniose cutanée dans la Région OMS de la Méditerranée orientale /

http://applications.emro.who.int/dsaf/EMROPUB_2014_FR_1608.pdf

34 ; Ministère de la sante

<https://www.medias24.com/SOCIETE/10635-Plus-de-2.500-cas-de-leishmaniose-cutanee-au-Maroc-en-2013.html>

35. Desjeux

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

.36. M. R. Yaghoobi-Ershadi and E. Javadian.

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

37. Schwenkenbecher JM, Wirth T, Schnur LF, Jaffe CL, Schallig H, Al-Jawabreh A, et al.

Microsatellite analysis reveals genetic structure of Leishmania tropica. Int J Parasitol 2006;36:237-46

38. Institut pasteur de paris. Les leishmanioses.

39. El Alami S., Aoufi S

Quatre-vingt-huit années de leishmaniose cutanée au Maroc ; Médecine et Santé Tropicales 2015 ; 25 : 97-101

40 .institut pasteur du Maroc

Rôle du climat, des facteurs environnementaux et de l'interaction hôte - parasite dans la détermination de l'épidémiologie locale et l'incidence de la leishmaniose cutanée à Leishmania tropica au Maroc

41. Campus de Parasitologie-Mycologie

<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/2.html#2>

42.LAINSON R. & SHAW J.J.

Evolution, classification and geographical distribution. In *The leishmaniasis. Biology and medicine*. Peters W., Killick-Kendrick R., eds, Academic Press, London, 1987 ; 1 : 1-120

43. Zijlstra EE, MusaAM, Khalil EA, el-Hassan IM, el-Hassan

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

44. SEDDIK.R

Thèse de pharmacie 2007 La leishmaniose viscérale infantile cas colligés à l'hôpital d'Enfants de Rabat entre 2000 et 2006. Thèse de pharmacie n°43 Rab

45. MINODIER .P., PIARROUX. R. et Al.

Leishmaniose viscérale méditerranéenne : physiopathologie. La Presse Médicale 1999 ; 1

46. Salah M. Salman MD, Nelly G. Bubeiz MD and Abulghani Kibbi MD, FACP.

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

47. PRATLONG. F., LAMBERT .M. et Al.

Leishmanioses et immunodépression : Aspects biocliniques actuels. *Revue française des laboratoires* 1997 ; 291

48. SINGH S.

New developments in diagnosis of leishmaniasis. *Indian J Med Res*, 2006 ; 123 : 311-30

49. LE FICHOUX Y., MARY C., MARTY P. & KUBAR J.

"Diagnostic des leishmanioses " in *,les leishmanioses*, Dedet J.P. Ed. AUPELF-UREFF, Ellipses, Paris, 1999 : 191-203

50. HUERRE M. & ESTERRE P.

"Histopathologie des leishmanioses" in *les leishmanioses*, Dedet J.P. Ed.
AUPELF-UREFF, Ellipses, Paris, 1999 : 205-11

51. GHARBI M-R. & BEN SAID A.

Leishmanioses cutanées. Med Hyg, 1986 ; 44 : 745-5

52. Kamhawi S.

The biological and immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role in establishment of Leishmania infections. Microbes Infect 2000;2:1765-73.

53. Antoine JC, Lang T, Prina E.

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

54 .F. Janvier, M. Morillon, P. Olliaro.

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

55. Amato VS, Tuon FF, SiqueiraAM, NicodemoAC, NetoVA.

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

56. Olliaro PL, Guerin PJ, Gerst S, HaaskjoldAA, Rottingen JA, Sundar S.

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

57. Thakur CP, Olliaro P, Gothoskar S, Bhowmick S, Choudhury BK, Prasad S, et al.

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

58. Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon FJ.

Placebocontrolled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam®) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J Infect Dis 1992;165:528-34.

59. AlrajhiAA, Ibrahim EA, DeVol EB, Khairat M, FarisRM, Maguire JH.

Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002;346:891–5.

60 .Société française de dermatologie

Le Traitement par le froid ;2017

http://dermatoinfo.fr/article/Le_traitement_par_le_froid

61. PA Buffet, Rosenthal, J–P Gangneux, E Lightburne, P Couppié, G Morizot et al.

Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel ; tome 40 ;n82 ;février 2011

62. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C.

Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother* 2000;53: 158–66.

63. Teklemariam S, Hiwot AG, Frommel D, Miko TL, Ganlov G, Bryceson A.

Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania aethiopica*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88: 334–9.

64. Amato VS, Tuon FF, SiqueiraAM, NicodemoAC, NetoVA.

Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:266–74.

65. Organisation Mondiale de la Santé

Manuel pour la prise en charge de la leishmaniose cutanée dans la Région OMS de la Méditerranée orientale(2014)

66. Mme Valérie Briend

These de medecine ; LES LEISHMANIOSES CUTANÉES AU C.H.U. DE NANTES DE 1997 A 2006

67 .W.Slaoui ,S.Chiheb,H.Benchikhi

Efficacité du laser à colorant pulsé sur les lésions résiduelles rouges de leishmaniose cutanée,Ann Dermatol Venereol(2014) /

68. Tayeh A, Jalouk L, Al Khiami AM.

A cutaneous leishmaniasis control trial using pyrethroid impregnated bednets in villages near Aleppo, Syria. WHO/LEIS H / 19 97/ 97 ; 41.

69. DUBE A., SHARMA P., SRIVASTAVA J.K., MISRA A., NAIK S. & KATIYAR

J.C. Vaccination of langur monkeys (*Presbytis entellus*) against *Leishmania donovani* with autoclaved *L. major* plus BCG. Parasitology,1998 116, 21-221.

70. Mayrink W., Genaro O., Franca Silva J.C., DA Costa R.T., Tafuri W.L., Peixoto Toledo V.P.C., DA Silva A.R., Barbosa Ries A., Williams P. & DA Costa C.A.

Phase I and II open clinical trials of a vaccine against *Leishmania chagasi* infections in dogs. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 199691, 695-697.

71. J.Belhouane et al

Thèse de médecine, Efficacité de la cryothérapie versus le Glucantime en intralesionnel dans le traitement de la leishmaniose cutanée : a propos de 93 cas, Tunisie (2013)

72. N.HIJRA et al

Thèse de médecine, Aspects épidémiocliniques et évolutifs chez 157 cas de leishmaniose cutanée au Maroc (2014)

73. López–Carvajal et al.

BMC Infectious Diseases ; Efficacy of cryotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis: meta–analyses of clinical trials ;(2016)

74. Houria Zait et al

Thèse de médecine, Leishmanioses cutanées en Algérie Bilan de 386 cas diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger de 1998 à 2007

75. A. Masmoudi, A. Kitar, M. Rebai et al

Thèse de médecine, La leishmaniose cutanée de la face dans la région de Gafsa, Tunisie. (2005)

76. A.Gharbi et al

Toxicité de l'antimoine de méglumine (Glucantime®) dans le traitement systémique des leishmanioses cutanées : étude de 100 observations (2016)

77.Radouane HAJJI

These de medecine , le profil epidemiologique de la leishmaniose cutanée dans la province de ouarzazate entre 2002–2009 (2010)

78 .Develoux M, Blanc L, Garba S, et al.

Etude clinique et épidémiologique de la leishmaniose cutanée au Niger. Sante 1991 ; 1 : 130–4

79. El-Safi SH, Peters W.

Studies on the leishmaniasis in the Sudan: Epidemic of cutaneous leishmaniasis in Khartoum. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991 ; 85 : 44–7

80. L.Benkiran

Aspects épidémiologiques et cliniques de la leishmaniose cutanée : Expérience du service de dermatologie du Chu Ibn Rochd de Casablanca (2004)

81. Panagiotopoulos A, Stavropoulos PG, Hasapi V, Papakonstantinou A–M, Petridis A, Katsambas A.

Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery. Int J Dermatol. 2005;44(9):749–52.

82. Mosleh IM, Geith E, Natsheh L, Schöniat G, Abotteen N, Kharabsheh S.

Efficacy of a weekly cryotherapy regimen to treat Leishmania major cutaneous leishmaniasis. J Am Acad Dermatol 2008;58:617–24.

83. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A.

Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime®) vs cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime®) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004;43:281—3.

84. Nilforooshzadeh MA, Jaffari F, Malekafzali B.

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

85. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A, Amini Harandi A.

The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:493—8.

86. Salmanpour R, Razmavar MR, Abtahi N.

Comparison of intralesional meglumine antimoniate, cryotherapy and their combination in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2006;45(9):1115–6.

87. Özgöztaslis O, Kirtak N, Erbagçci Z.

Cryotherapy in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat*. 1997;8(3):179–82. 19

88. Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, Naviafar P, Moghiman T.

Efficacy of Cryotherapy versus Intralesional Meglumine Antimoniate (Glucantime) for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in Children. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(2):172–5.