



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 092

**MISE AU POINT DE LA LEISHMANIOSE CUTANÉE CHEZ
L'ENFANT : DONNÉES DE LITTÉRATURE ET NOUVEAUTÉS
THÉRAPEUTIQUES**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Madame KILILI Nassima

Née le 02 Décembre 1997 à Rabat

Médecin Interne au CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Leishmaniose-enfant-glucantime-phlébotome-protozoaire-pentamidine-
Amphotéricine B.

Membres du Jury :

Madame BENJELLOUN DAKHAMA BADR SOUOUD

Professeur en pédiatrie

Madame NOUR MEKAOUI

Professeur en pédiatrie

Madame IMANE ZINEB

Professeur en pédiatrie

Madame ATOUF OUAFA

Professeur d'immunologie

Présidente et Rapporteur

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –[Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers](#)

Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

*Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

*Enseignant militaire

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique Dir. Hôp. Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D. Aff Acad.
Est.	
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-](#)

Meknès

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina](#)

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

*Enseignant militaire

Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZHAR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire

*Enseignant militaire

Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie

*Enseignant militaire

Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie <u>Directrice du Méd. Phar.</u>
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Ne Urologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Ne Urologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. FILALI Karim*	Anesthésie-Réanimation Dir. ERSSM
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass*	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génécologie-Obstétrique
Pr. MAKRAM Sanaa*	Pharmacologie
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L

*Enseignant militaire

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
-----------------	-------------------------------------

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Génycologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. Khibri Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

*Enseignant militaire

DEDICACES

A ma chère mère Hajiba Rajboune:

Quoi que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit chère maman, tu étais ma source de bonheur, de tendresse, d'amour et d'affections pendant de nombreuses années d'études.

Aucun mot n'est assez fort pour te remercier pour tout ce que tu as fait pour nous, tu es toujours prête à tout donner. Sans toi, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Je t'aime maman, que le bon dieu te protège pour ta petite famille.

A mon cher père RACHID KILILI :

Papa chéri, le meilleur père du monde, je ne pourrais jamais suffisamment te remercier, tu as toujours fait tout ton possible pour qu'il ne me manque rien, tu étais une constante source d'inspiration, de motivation et de bonheur pour moi. Je ne serais pas la personne heureuse et prospère que je suis maintenant sans tes soins et tes conseils aimants . Merci papa pour ton amour inconditionnel, et j'espère que tu es heureux de voir que tous tes efforts ont porté leurs fruits. Que le bon dieu te garde en bonne santé.

A ma belle sœur wafaa et mes deux frères NIZAR et NADIR :

Ma belle sœur mais aussi ma grande sœur formidable.

Merci d'être là quand ca ne va pas

Merci de me prêter ton épaule quand j'en ai de besoin

Merci pour tout ce que tu fait pour moi .

Mes deux chers frères ; Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, et mon amour vous ; vous n'avez jamais cessé de me conseiller ; encourager et soutenir tout au long de mes études . Je suis profondément reconnaissante pour ce que vous avez fait pour moi . Je voudrais vous remercier d'être les meilleurs grands frères qu'une petite sœur puisse demander.

A mon neveu Farèss Kilili :

Tu es le neveu le plus merveilleux qu'on puisse avoir au monde ; tu as apporté beaucoup de joie à notre petite famille . Puisse mon expérience soit un bon exemple pour tes années à venir. Tata qui t'aime beaucoup !

A ma chère Boutaina Essaher :

La plus belle et douce Boutaina ; notre rencontre inattendue m'a permis de découvrir qu'il est possible, d'un seul regard, de se reconnaître et de se comprendre. La première fois où je t'ai vu aux UMP, J'avais l'impression de t'avoir toujours connu ; tu étais souriante ; positive ; attentionnée et vive avec pleins d'idées de choses à faire.

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

A mon cher Yahya sqalli Houssaini :

Tu as toujours offert soutien et réconfort, j'exprime envers toi une profonde admiration, reconnaissance et attachement inconditionnels.

A mon cher Oussama Amelal :

*Tu as toujours été présent à mes côtés durant ces années, pour m'épauler dans
les moments de doutes*

*Tout au long de ce travail tu m'as inconditionnellement soutenu, tu as su
m'apporté une disponibilité, une écoute et une confiance indéfectible. Que
Dieu te donne tout ce que tu souhaites, et des journées de bonheur, sereines!*

*En témoignage des moments adorables que nous avons passé ensemble durant
ces deux années d'internat; je dédie ce modeste travail à tous mes amis
internes.*

Enfin une mention très spéciale à mes amis des UMH.

REMERCIEMENTS

*Mes plus sincères remerciements à ma directrice de thèse,
et présidente de jury*

*Professeur BENJELLOUN DAKHAMA BADR SOUOUD,
pour tout ce qu'elle m'a fait apprendre, pour ses orientations éminentes et
fructueuses, et surtout pour ses encouragements motivants et sa grande
disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.*

*Je tiens à remercier chaleureusement mon enseignante et
ma Professeur NOUR MEKAOUI,
d'avoir enrichi nos connaissances et de nous avoir guidé durant notre premier
passage d'internat . Merci d'être une enseignante vraiment exceptionnelle.
Votre passion pour l'enseignement et votre dévouement envers vos étudiants
sont évidents dans tout ce que vous faites.*

*Je souhaite remercier le Professeur IMANE ZINEB et Professeur
ATOUF OUAFIA d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse.*

LISTE DES ABREVIATIONS

LC : Leishmaniose cutanée

LV : Leishmaniose viscérale

LCL : La leishmaniose cutanée localisée

LCD : La leishmaniose cutanée diffuse

LCM : La leishmaniose cutanéomuqueuse

AM : l'antimoniote de méglumine

SSG : stibogluconate de sodium

ADN : Acide désoxyribonucleique

MAC : Complexe d'attaque membranaire

MIP-1 β :Protéine inflammatoire macrophagique 1 β

CD : Cellules dendritiques

TPx : tryparédoxine,

TSH : trypanothione réduite ;

TS2 : trypanothione oxydé ;

Sb(TS)2 :conjugué de Sb(III) avec le trypanothione.

La protéine ABC : ATP binding cassette

PRP1 : protéine de résistance à la pentamidine 1

IM : intramusculaire

IVL : intraveineuse lente

DSPG :distéaroylphosphatidylglycérol

SCMT : S-adénosyl-L- méthionine:C-24- -stérol méthyltransférase

SRE :système réticulo-endothéliale SRE

PNI :programme national d'immunisation

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Taxonomie des leishmanies parasites	7
Figure 2 : Forme promastigote de leishmania coloré au May Grünwald Giemsa. Aspect microscopique du parasite sous sa forme promastigote.	8
Figure 3 : Structure de la forme promastigote de leishmanie.	8
Figure 4 : Forme non flagellée de Leishmania, connue sous le nom d'amastigote. La flèche pointe vers la structure du kinétoplaste (hématoxyline-éosine, × 1000).....	9
Figure 5 : Structure de la forme	9
Figure 6 : Cycle de vie di-morphique du parasite Leishmania	11
Figure 7 : structure d'un phlébotome	12
Figure 8 : distribution actualisée des vecteurs des leishmanioses.....	17
Figure 9 : Phlebotomus papatasiPhlébotome adulte lors du repas sanguin (Source : National History Museum of Lond).....	20
Figure 10 : Cycle évolutif de la Leishmaniose cutanée à L major.....	22
Figure 11 : Répartition géographique de la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde.....	26
Figure 12 : Distribution des Leishmanioses cutanées en Amérique (A) , à L Tropic (B) , à L Major (C).....	27
Figure 13 : Evolution du nombre de cas des maladies à déclaration obligatoire de 2007 à 2011.. ..	30
Figure 14 : Tendances annuelles des cas des LC au Maroc 2004-2013)	34
Figure 15 : Répartition des cas de LC selon l'âge.....	35
Figure 16 : Leishmania tropica au Maroc. Zymodemes et nombre de souches isolées de Phlebotomus sergenti dans la zone de Tanant, Foug Jemaa.	36
Figure 17 : La répartition géographique des LC affecte de manière hypo endémique le centre du pays pour la LC Tropic et de manière endémo épidémique pour la LC major qui se maintient dans les régions présahariennes (Sud et Sud-Est)	37
Figure 18 : Réponses immunitaires innées de l'hôte lors de l'infection par les leishmanies ..	45
Figure 19 : Les récepteurs impliqués dans l'internalisation de leishmanie	47
Figure 20 : Modèle du cheval de Troie dans l'infection par L.major	50

Figure 21 : Le rôle immunomodulateur des neutrophiles au site de l'infection	52
Figure 22 : L'implication des cellules innées dans la persistance du parasite et le contrôle de l'infection.....	53
Figure 23 : L'implication des cellules innées dans la persistance du parasite et le contrôle de l'infection.....	54
Figure 24 : L'implication des cellules innées dans la persistance du parasite et le contrôle de l'infection.....	55
Figure 25 : Le double rôle du CD8+Cellules T dans la leishmaniose.....	66
Figure 26 : L'activation et la différenciation des lymphocytes T CD4+..	70
Figure 27 : Les paramètres influençant la différenciation des lymphocytes T CD4+ : .	71
Figure 28 : La destruction des leishmanies. .	72
Figure 29 : Evolution des lésions de leishmaniose cutanée chez des enfants infectés par <i>L.aethiopica</i> après traitement par cryothérapie	87
Figure 30 : Prélèvement dermique ,banque d'image de l'université de Tulane	99
Figure 31 : Aspiration à l'aiguille,	101
Figure 32 : Leishmaniose cutanée diagnostiquée par examen microscopique après coloration	102
Figure 33 : Structure des médicaments antimoniés pentavalents anti-leishmaniens : (a) Pentostam ou stibogluconate de sodium et (b) glucantime ou antimoniate de méglumine. ..	113
Figure 34 : Représentation schématique du mode d'action proposé des médicaments contenant du Sb(V).....	123
Figure 35 : Structure chimique de la pentamidine.	124
Figure 36 : Les mécanismes de résistance à la pentamidine chez <i>Leishmania</i>	128
Figure 37 : Structure chimique de la molécule Am B.....	129
Figure 38 : Structure schématique d'AmBisome	130
Figure 39 : Modèle hypothétique montrant des événements intracellulaires conférant une résistance à l'amphotéricine B des souches de <i>L.donovani</i> :.....	138
Figure 40 : Principe de la thérapie photodynamique.....	149

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution de la classification des Phlebotomes actuels	14
Tableau 2 : Volume d'injection d'antimoniote de méglumine par kg de poids corporel pour l'administration de 20 mg SB5+/kg/jour.....	119

LISTE DES PHOTOS

Photo 1 : Leishmaniose cutanée à Leishmania TROPICA	79
Photo 2 : Leishmaniose cutanée (Photothèque Urgences médicales pédiatriques).....	79
Photo 3 : forme impétigène de LC chez un nourrisson de 18mois	81
Photo 4 : forme eczématiforme	82
Photo 5 : LC sous forme de lésion verruqueuse.....	83
Photo 6 : forme pseudotumorale de LC	83
Photo 7 : forme ulcéro crouteuse de LC (Photothèque urgences médicales pédiatriques)	84
Photo 8 : forme impétigène de LC (Photothèque urgences médicales pédiatriques).....	84
Photo 9 : Leishmaniose cutanée chez un nourrisson de 14 mois (Photothèque urgences médicales pédiatriques).....	85
Photo 10 : Mutilation faciale Espundia	89
Photo 11 : Ulcère de chicleros.....	90
Photo 12 : Test de Monténégro positif	109
Photo 13 : Lésion de la leishmaniose cutanée siégeant sur la Paupière supérieure gauche chez un enfant de 4 ans :.....	151

SOMMAIRE

Introduction	1
CHAPITRE 1	4
1. HISTORIQUE DE LA LEISHMANIOSE :	5
2. Taxonomie :	6
3. Parasite :	8
4. Cycle de vie du parasite :	10
5. Vecteurs :	11
6. Réservoirs :	20
7. Mode de transmission :	23
Chapitre 2 : Epidémiologie de la leishmaniose cutanée :	24
CHAPITRE 3 : Physiopathologie de la leishmaniose cutanée :	40
1. Réponses immunitaires de l'hôte dans la leishmaniose cutanée :	41
1.1. Réponses immunitaires innées :	42
1.1.1. Interactions initiales entre le parasite et les cellules phagocytaires: La réponse immune innée:	42
1.1.1.1 Rôles des protéines du complément :	43
1.1.1.2 Les récepteurs impliqués dans l'internalisation de leishmania :	46
a. Les récepteurs du complément (CR1 et CR3) :	46
b. Le récepteur Fc γ (Fc γ R) :	48
c. Le récepteur du mannose-fucose (MFR) :	48
1.1.2. Rôle des neutrophiles :	48
1.1.3. Rôles des macrophages :	56

1.1.4. Rôles des cellules dendritiques :.....	57
1.1.4.1 Interaction Leishmania-parasite / cellule dendritique :.....	58
a. Inhibition de la migration des CD :.....	58
b. Inhibition de la maturation CD :.....	59
c. Interaction CD-Leishmanie : DC-SIGN :.....	59
2. Réponse à médiation cellulaire :.....	60
2.1. Action des cellules lymphocytes T CD4 :.....	61
2.1.1. Activation, différenciation et migration des lymphocytes T :.....	61
2.1.2. Rôle de l'IL12 :.....	62
2.1.3. Rôle de l'INF gamma :.....	63
2.1.4. Rôle des lymphocytes T CD8 :.....	64
2.2. la destruction des leishmanies parasites :.....	67
3. Réponse à médiation humorale :.....	73
3.1. Rôle négatif de la réponse B :	74
3.2. Rôle protecteur de la réponse B :	74
3.3. Transfert passif d'immunité humorale	74
Chapitre 4 : Aspects cliniques de la leishmaniose cutanée :.....	76
I. Les formes cliniques de la leishmaniose :.....	77
1. Les leishmanioses cutanées de l'ancien monde :.....	77
1.1. Leishmania Tropica :.....	77
1.2. Leishmania Major :	80
1.3. –Leishmaniose cutanée à L.infantum :.....	85
1.4. – Leishmaniose cutanée à L. aethiopica :	86

2. Les leishmanioses cutanées du Nouveau Monde :.....	87
CHAPITRE 5 : Diagnostic des leishmanioses cutanées :.....	93
I. Arguments d'orientation :.....	94
1. Cliniques :.....	94
2. Biologiques :.....	95
II. Diagnostic de certitude :.....	96
1. Diagnostic parasitologique :.....	96
1.1. Technique de prélèvement :.....	96
1.2. Examen direct :.....	102
1.3. Culture :.....	103
2. Diagnostic moléculaire :.....	105
3. Diagnostic biochimique :.....	108
4. Diagnostic immunologique :.....	108
CHAPITRE 6 : Traitement de la leishmaniose cutanée /nouvelles approches thérapeutiques :.....	111
I. Traitement systémique :.....	112
1. Les antimoinés pentavalents :.....	113
2. La pentamidine :.....	124
3. L'amphotéricine B :.....	129
4. Les Azolés :.....	139
5. La Miltéfosine :.....	141
6. L'Azithromycine.....	142
7. Clarithromycine :.....	143
8. L'Allopurinol :.....	143

9. Doxycycline :.....	144
II. Traitement topique :.....	145
1. Injection Intra-lésionnelle de MA :.....	145
2. Paromomycine topique	145
3. Moyens physiques :.....	146
III. Actualités thérapeutiques :	147
1. Les formules liposomales :	147
2. Thérapie photodynamique ou photochimiothérapie	148
3. Immunothérapie ou thérapie biologique :	150
Chapitre 7 : Vaccination contre la leishmaniose :.....	153
1. Vaccins de première génération :.....	154
2. Vaccins de seconde génération :	155
3. Vaccins de troisième génération :	156
Conclusion.....	157
Résumés.....	160
Références Bibliographiques.....	164

INTRODUCTION

Les leishmanioses cutanées sont un groupe de maladies parasitaires à transmission vectorielle (famille des Trypanosomatidae), causées par des parasites protozoaires intracellulaires du genre *Leishmania*.

Cette infection parasitaire est transmise par la pique de certaines espèces de phlébotomes femelles (*Phlebotomus* et *Lutzomyia*). [1] [2].

L'infection à *Leishmania* affecte l'homme et différents animaux domestiques et a un impact majeur sur la santé publique avec une morbi-mortalité importante.

L'incidence mondiale de la LC, toutes formes cliniques confondues, est comprise entre 1 et 1,5 millions/an, dont une forte proportion **d'enfants** [3] [4]. Dont 500 000 cas de LV et 1 à 1,5 million de cas de LC, Tandis que ces chiffres peuvent être beaucoup plus élevés en raison de l'absence de déclaration.

Bien que la leishmaniose puisse provoquer plusieurs formes de manifestations cliniques, la leishmaniose cutanée (LC) représente la forme la plus répandue dans le monde (Bailey et al., 2019 ; Erber et al., 2020).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a désigné la leishmaniose comme une maladie tropicale négligée (MTN), soulignant ainsi son impact considérable non seulement sur la santé, mais sur les sociétés dans leur ensemble avec un fardeau économique élevé [5].

La répartition géographique du LC comprend l'Afrique du Nord, l'Afrique de l'Ouest, le Moyen-Orient, l'Asie centrale, l'Amérique du Sud et l'Amérique centrale (Laboudi et al., 2018).

Au Maroc la diversité environnementale explique la représentativité des formes de leishmaniose, notamment : *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica*, chacun dans un domaine bioclimatique spécifique.

Les manifestations cliniques de la leishmaniose sont très nombreuses et varient selon l'espèce impliqué et la réponse immunitaire de l'hôte, une seule espèce peut induire des lésions différentes chez la même personne [6]. Les trois variétés de Leishmaniose sont représentés par:

✦✦ La leishmaniose viscérale : une maladie potentiellement mortelle qui occupe respectivement la deuxième et la septième place parmi les maladies tropicales en termes de mortalité [7], encore appelée Kala azar.

✦✦ La leishmaniose cutanéomuqueuse

✦✦ La leishmaniose cutanée qui nous intéresse particulièrement dans sa forme infantile.

La leishmaniose cutanée à l'échelle mondiale se présente sous 3 formes cliniques :

- La leishmaniose cutanée localisée (LCL) : forme constituée de lésions circonscrites, évoluant lentement vers la guérison spontanée.
- La leishmaniose cutanée diffuse (LCD) : elle représente la forme grave de la maladie, avec des nodules disséminés sur le corps, récidivante et rebelle à la thérapeutique
- La leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) : qui correspond, à sa phase initiale, à une LCL, dont elle a les attributs biologiques, mais avec une atteinte muqueuse secondaire.

Le diagnostic de la LC repose généralement sur des caractéristiques cliniques spécifiques ; et des investigations parasitologiques qui reposent essentiellement sur l'identification microscopique et la culture des parasites, ainsi que sur le diagnostic moléculaire.

La décision thérapeutique doit être envisagée pour chaque patient en tenant compte du rapport bénéfique/risque surtout chez la population pédiatrique.

Ce travail a été inspiré par l'apparition récente de foyers de leishmaniose cutanée anthroponotique. L'émergence de cette maladie constitue un problème de santé publique au Maroc. Dans ce travail l'objectif de sursoir à la difficulté diagnostique de la leishmaniose cutanée isolée repose sur une étude clinique détaillée avec une richesse iconographique. en précisant l'épidémiologie, les moyens doagnostiques et les stratégies thérapeutiques.

CHAPITRE 1

1. HISTORIQUE DE LA LEISHMANIOSE :

En **1756**, le médecin et naturaliste écossais Alexander Russell (1715-1768) a publié un compte rendu clinique détaillé des formes sèches et humides de la plaie orientale lorsqu'il exerçait à Alep.

En novembre **1900**, le pathologiste écossais William Boog Leishman (1865-1926), a découvert des corps ovoïdes dans des frottis prélevés de la rate d'un soldat mort d'émaciation et de splénomégalie. Il publia ses découvertes en **1903** et suggéra que les corps ovoïdes étaient des formes dégénérées de trypanosomes et proposa donc que la maladie qu'il appela « fièvre Dum-dum » était une forme de trypanosomiase.

En **1903**, Charles Donovan a identifié le même parasite dans une biopsie de rate et il la nommée de son nom : *Leishmania Donovanii* .

En **1911**, Vianna dénomme *Leishmania braziliensis* comme étant un parasite responsable de lésions cutanées et cutanéomuqueuses.

Dans la décennie des années **1950**, Biagi détermina *L. braziliensis* comme étant responsable de la forme "espundia" et détermina *L. mexicana* comme étant responsable des ulcères de pavillon de l'oreille (ulcères des "chicleros").

A la même période, Floch décrivit *L. guyanensis* et Medina et Romero déterminèrent *L. pifanoi*.

Ce n'est qu'à partir des années **1970**, grâce à l'analyse iso-enzymatique, que furent identifiées les différentes espèces responsables des leishmanioses cutanées.

2. Taxonomie :

Le parasite *Leishmania* est un protozoaire, de l'ordre des Kinetoplastidae et de la famille des Trypanosomatidés.

Les premières observations et descriptions de l'agent pathogène remontent à la fin du XIX^e siècle (Ross crée en 1903 le **genre** *Leishmania*). [8]

La classification des *Leishmanies* était initialement basée sur des critères éco-biologiques tels que les vecteurs, la distribution géographique : par exemple, *L. guyanensis* (isolé en Guyane), *L. peruviana* (isolé en Pérou), *L. infantum* (isolé d'un enfant en Tunisie) et *L. gerbilli* (isolé de gerbilles), le tropisme antigénique et les manifestations cliniques (Bray, 1974; Lumsden, 1974; Pratt et David, 1981 ; Lainson et Shaw, 1987). [9]

Selon l'endroit où le parasite se développe dans l'intestin de l'insecte vecteur (partie centrale ou postérieure respectivement), on classe l'espèce *Leishmania* en deux sous-genres (BANULS et al., 2007) responsables des atteintes humaines. :

✱*Leishmania* : occupe le nouveau et ancien monde.

✱*Viannia* : occupe uniquement le nouveau monde.

Les deux sous genres *Leishmania* et *Viannia* sont eux-mêmes dégroupés en complexes.

En deçà, la classification utilise les caractères biochimiques, en particulier enzymatiques, les unités taxonomiques élémentaires sont constituées par l'ensemble des souches présentant le même profil enzymatique, le **zymodème**. Le regroupement des zymodèmes s'effectue habituellement par les techniques automatiques.

Ces nouvelles méthodes de détection ont permis l'identification d'un nombre massif d'espèces. Aujourd'hui, 30 espèces sont connues et environ 20 sont pathogènes pour l'homme. [9].

3. Parasite :

Les leishmanies sont des protozoaires flagellés avec différentes espèces de morphologie identique.

Les leishmanies présentent au cours de leur cycle évolutif deux grands stades successifs: le stade **promastigote** extracellulaire dans le tube digestif du phlébotome et le stade **amastigote** intracellulaire chez l'hôte vertébré.

- ✦ **Forme promastigote** : formes allongées mobiles de 10-20 μ m qui possède un noyau, un kinétoplaste et un flagelle. Cette forme, présente chez le vecteur est la forme infestante pour l'hôte vertébré.
- ✦ **Forme amastigote** : forme ovoïde immobile de 3-5 μ m qui possède un noyau et un kinétoplaste. C'est une forme parasite intracellulaire du système réticulo-endothéliale (SRE) des vertébrés.

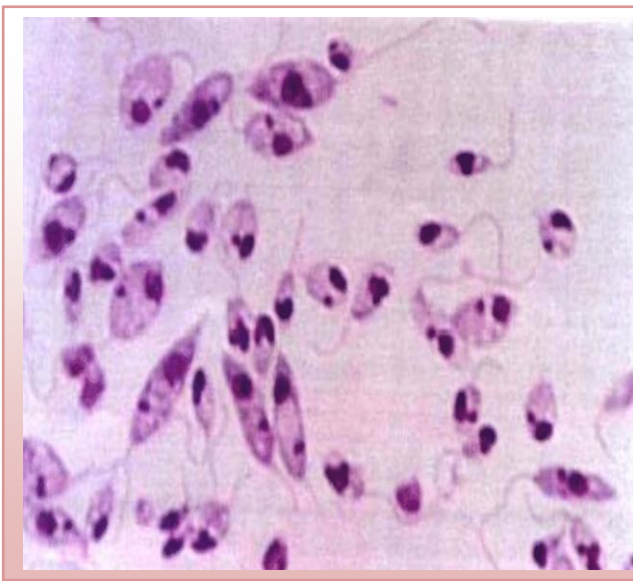


Figure 2 : Forme promastigote de leishmania coloré au May Grünwald Giemsa. Aspect microscopique du parasite sous sa forme promastigote.

(Source : CD Anofel).

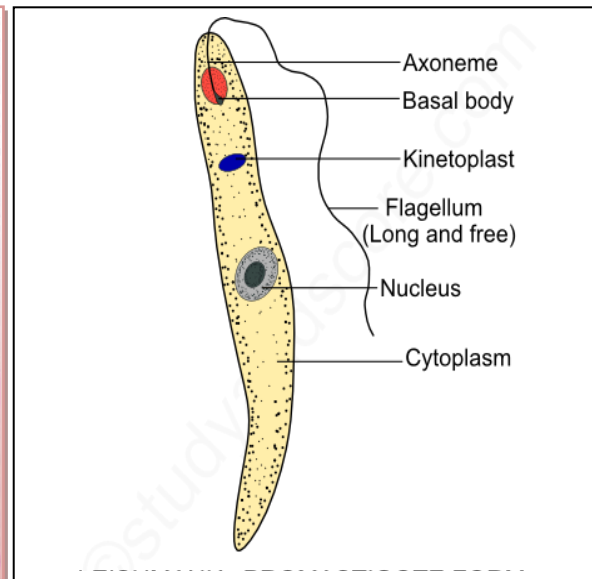


Figure 3 : Structure de la forme promastigote de leishmanie. [11]

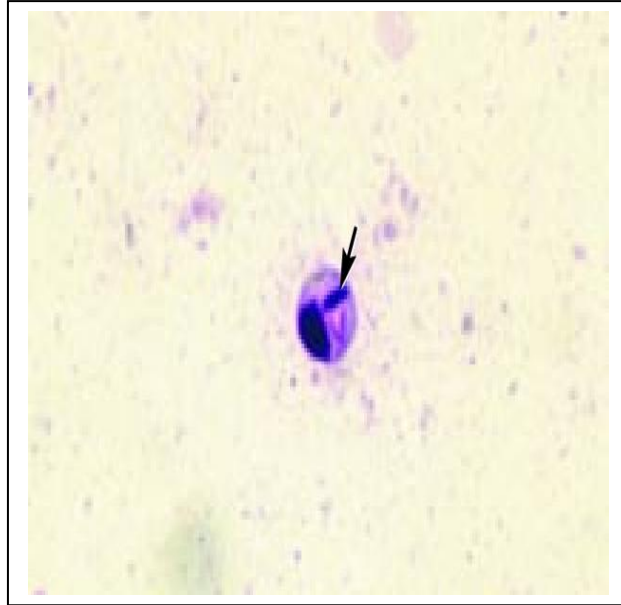


Figure 4 : Forme non flagellée de Leishmania, connue sous le nom d'amastigote. La flèche pointe vers la structure du kinétoplaste (hématoxyline-éosine, × 1000).

Source : (<http://www.alae.iqubec.com>).

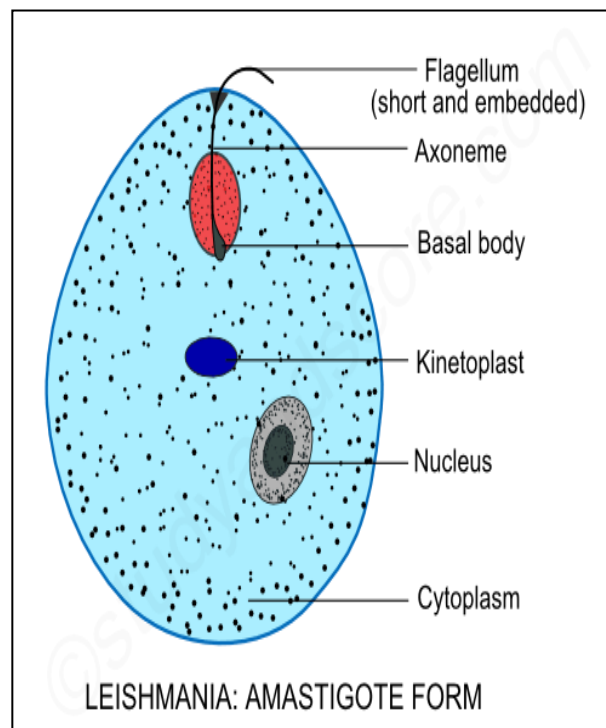


Figure 5 : Structure de la forme

Amastigote de leishmanie. [11]

4. Cycle de vie du parasite :

Le parasite *Leishmania* a la propriété de prendre deux formes différentes et qui nécessite deux hôtes pour l'évolution de son cycle (un cycle dimorphique et dixène)

L'homme, le chien et les rongeurs sauvages constituent l'hôte définitif, Le phlébotome constitue l'hôte intermédiaire.

Le phlébotome s'infeste en piquant un homme ou un animal infecté, il absorbe des monocytes sanguins ou des histiocytes dermiques parasités par les formes amastigotes qui se transforment en formes promastigotes dans l'intestin moyen des phlébotomes.

Les promastigotes se multiplient, se développent, et vont migrer par la suite vers les segments buccaux du phlébotome. Ils seront injectés lors d'un prochain repas sanguin, bouclant ainsi le cycle.

Il est alors très mobile grâce à un flagelle situé en position antérieure. Ce promastigote pénètre alors un phagocyte (principalement un monocyte/macrophage) du système réticulo-endothélial, l'acidité de l'environnement (pH 4.5-6.0) ainsi que la température (37°C) impose des changements morphologiques au parasite qui prend sa forme intracellulaire, amastigote [13]. Il s'en suit une bipartition du parasite dans le phagolysosome du phagocyte qui est finalement lysé. Les parasites ainsi libérés sont phagocytés par d'autres cellules monocytaires de proximité dans lesquelles le processus se poursuit.

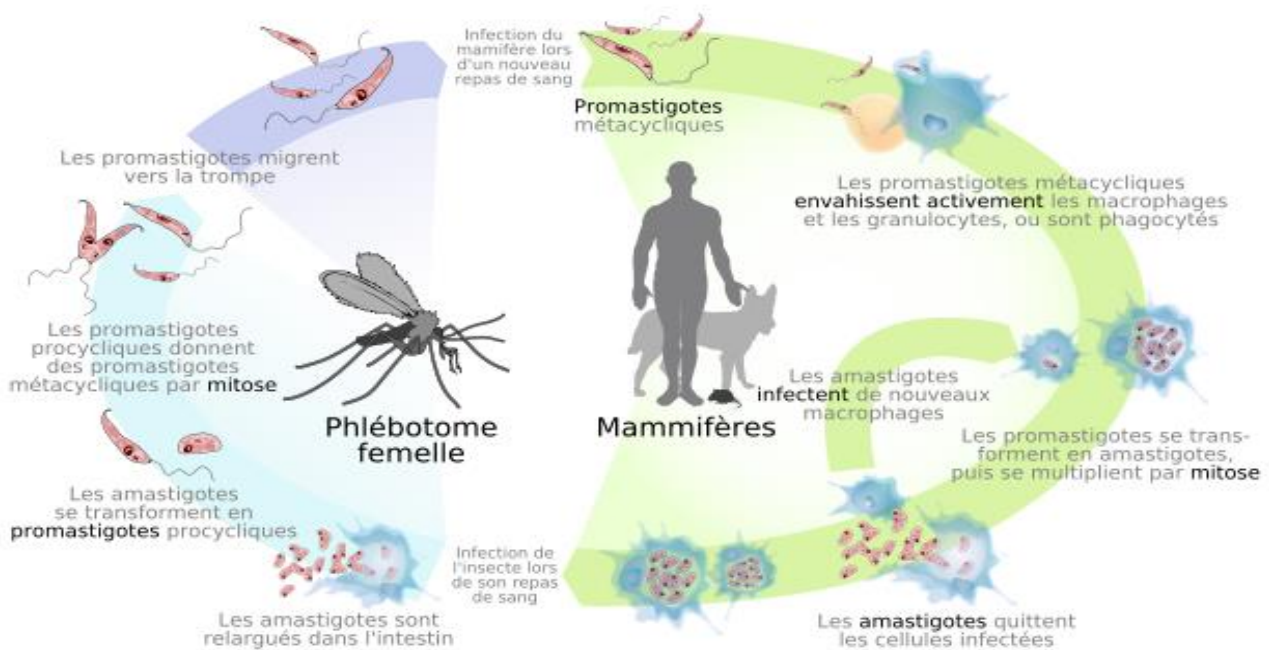


Figure 6 : Cycle de vie di-morphique du parasite Leishmania [14]

(Source : <http://www.courspharmacie.com/parasitologie/la-leishmaniose.html>)

5. Vecteurs :

Les vecteurs sont des **Phlébotomes** (ordre Diptera, sous-ordre Nematocera, famille Psychodidae, sous-famille Phlebotominae). [15]

Les phlébotomes (Phlébotomines sandflies des auteurs anglo-saxons) forment un groupe très hétérogène des diptères hématophages.

La première espèce a été décrite en 1786 par Scopoli : *Phlebotomus papatasi*, Le nom de l'espèce vient de l'italien vernaculaire 'pappataci', ce qui signifie une buveur silencieux. [16]

Les phlébotomes sont les seuls vecteurs des leishmanioses, mais interviennent également dans la transmission de nombreux autres **germes** principalement des **arbovirus**. [17]

La distribution de ces insectes est très vaste, et s'étend sur les 5 continents. Ils abondent toute l'année en zone intertropicale, mais ne s'observent qu'à la belle saison en zones tempérées.

Plus de 600 espèces répertoriées dans le monde, Environ 70 suspectes vectrices, Seulement 20

vecteurs prouvés. [18] [19]

2 Genres : [20]

✗ *Phlebotomus*: Ancien Monde (Asie, Afrique et Europe)

✗ *Lutzomyia*: Nouveau Monde (Amérique)



Figure 7 : structure d'un phlébotome : [21]

moucheron piqueur de 1-4 mm, de couleur jaune ou brun pâle :

- ◆ Aspect bossu, corps, pattes et ailes velus
- ◆ Ailes lancéolées
- ◆ 2 gros yeux noirs
- ◆ Trompe assez courte
- ◆ Antennes plus longues (16 articles) que palpes maxillaires (5 articles)

***a. Taxonomie :**

Les phlébotomes appartiennent à la famille des Psychodidae, sous ordre Orthorrhapha (Orthorrhaphes), section Nematocera (Nématocères), ordre Diptera (Diptères). La famille des Psychodidae se divise en deux sous-familles : Psychodinae et Phlebotominae.

La classification des phlébotomes a évolué différemment selon les continents : [22]

✓ Dans l’Ancien Monde persiste une classification minimaliste malgré la création pour des espèces nouvelles aberrantes d’un genre nouveau (*Chinius* Leng) et de sous-genres nouveaux (*Capensomyia* Davidson ; *Demeillonius* Davidson (*Kasaulius* Lewis) ; *Vattieromyia* Depaquit ,(Léger et Robert)...), d’une part, et de l’élévation de certains sous-genres au rang de genres *Australo phlebotomus*, *Spelaeo phlebotomus*, *Idio phlebotomus*, *Grassomyia*, *Parvidens*(ABONNENC et LÉGER, 1976 ; ARTEMIEV etNERONOV, 1984).

✓ En revanche, chez les phlébotomes américains, deux classifications se côtoient. La première, inspirée de Young et Duncan,retient trois genres : *Warileya*, *Brumptomyia* et ***Lutzomyia***, ce dernier comptant plus de 500espèces incluant tous les vecteurs de pathogènes, la proposition d’élévation du sous-genre *Psychodopygus* au rang de genre (READY et al.,1980) étant diversement suivie. La seconde, basée sur des arguments phylogénétiques morphologiques (GALATI, 2013). est résumée dans le tableau 12.1.

Tableau 1 : Evolution de la classification des Phlebotomes actuels : [23]

Afr. : Afrique, Am. : Amérique, As. : Asie, Eur. : Europe, Oc. : Océani

Tableau 12.1 - Évolution de la classification des Phlébotomes actuels.

Les principaux sous-genres sont indiqués entre parenthèses.

1843 Rondani & Berté	1921 França & Parrot	1948 - 1958 Theodor	1955 Fairchild	1972 Abonnenc
<i>Phlebotomus</i>	<i>Phlebotomus</i> (<i>Phlebotomus</i>) (<i>Sergentomyia</i>)	<i>Phlebotomus</i> (<i>Phlebotomus</i>) (<i>Larrousius</i>) (<i>Adlerius</i>) (<i>Paraphlebotomus</i>) (<i>Synphlebotomus</i>) (<i>Euphlebotomus</i>) (<i>Anaphlebotomus</i>) (<i>Australophlebotomus</i>) (<i>Spelaeophlebotomus</i>)	<i>Phlebotomus</i> (<i>Phlebotomus</i>)	<i>Phlebotomus</i> (<i>Phlebotomus</i>)
	(<i>Prophlebotomus</i>)	<i>Sergentomyia</i> (<i>Sergentomyia</i>) (<i>Sintonius</i>) (<i>Spelaeomyia</i>) (<i>Parrotomyia</i>) (<i>Rondanomyia</i>) (<i>Grassomyia</i>) (<i>Parvidens</i>)	(<i>Sergentomyia</i>)	(<i>Sergentomyia</i>) (<i>Spelaeomyia</i>) (<i>Grassomyia</i>) (<i>Parvidens</i>)
	(<i>Brumptomyia</i>)	<i>Brumptomyia</i>	(<i>Brumptomyia</i>)	(<i>Brumptomyia</i>)
	(<i>Lutzomyia</i>)	<i>Lutzomyia</i>	(<i>Psychodopygus</i>)	(<i>Psychodopygus</i>) (<i>Vianniamyia</i>)
			<i>Warileya</i> <i>Hertigia</i>	<i>Warileya</i> <i>Hertigia</i>
				<i>Spelaeophlebotomus</i> <i>Idiophlebotomus</i>

***b. Répartition :**

Les phlébotomes sont des espèces endophiles (préférant les milieux fermés comme les maisons) ou exophiles (préférant les milieux extérieurs) vivant à des températures supérieures à 19°C.

Ainsi on les retrouve sur tout le pourtour méditerranéen, au Sud de la France, sur une grande partie de l’Afrique et du Moyen-Orient.

Au Maroc : Bien que les leishmanioses cutanées constituent un sérieux problème de santé au Maroc (Postigo, 2010 ; Rhajaoui, 2011), la distribution spatiotemporelle de leurs vecteurs est très peu étudiée. [24]

Depuis 2000, les leishmanioses cutanées, sous leurs différentes formes, connaissent une recrudescence et une expansion géographique continue. Dernièrement, elles ont atteint des niveaux épidémiques dans de diverses régions avec plus de 8500 cas en 2010 (MSP, 2011). [24]

Les phlébotomes sont représentés au Maroc par deux genres, 7 sous genres et 23 espèces (MSP, 2010). [25]

Seuls les phlébotomes du genre **Phlebotomus** ont un intérêt médical.

Phlebotomus sergenti est le vecteur confirmé de la Leishmaniose cutanée à **L. tropica** (Guilvardet al., 1991),

P. papatasi est le responsable de la transmission de la leishmaniose à **L. major** (Rioux, 2001).

Les vecteurs de la leishmaniose à **L. infantum** appartiennent au sous genre **larrousius** (**P. perniciosus, P. longicuspis et P. ariasi**) (Aoun et Bourabtine, 2014).

Les phlébotomes sont largement étendus sur tout le territoire marocain. La répartition des différentes espèces est liée essentiellement au bioclimat (Rioux et al., 1984).

La figure 11 : montre la distribution actualisée sur la base des données de la surveillance disponibles au LEM, des principaux vecteurs : [26]

- ✦ **Phlebotomus sergenti** domine dans les étages semi arides et subhumides
- ✦ **Phlebotomus papatasi** est prédominant dans les étages arides et hyper arides
- ✦ **Phlebotomus longicuspis** est prépondérant dans les étages hyper arides et semi arides ;

à faibles altitudes.

- ✦ *Phlebotomus perniciosus* est plus fréquent dans les étages humides, sub humides et semi arides à hautes altitudes.

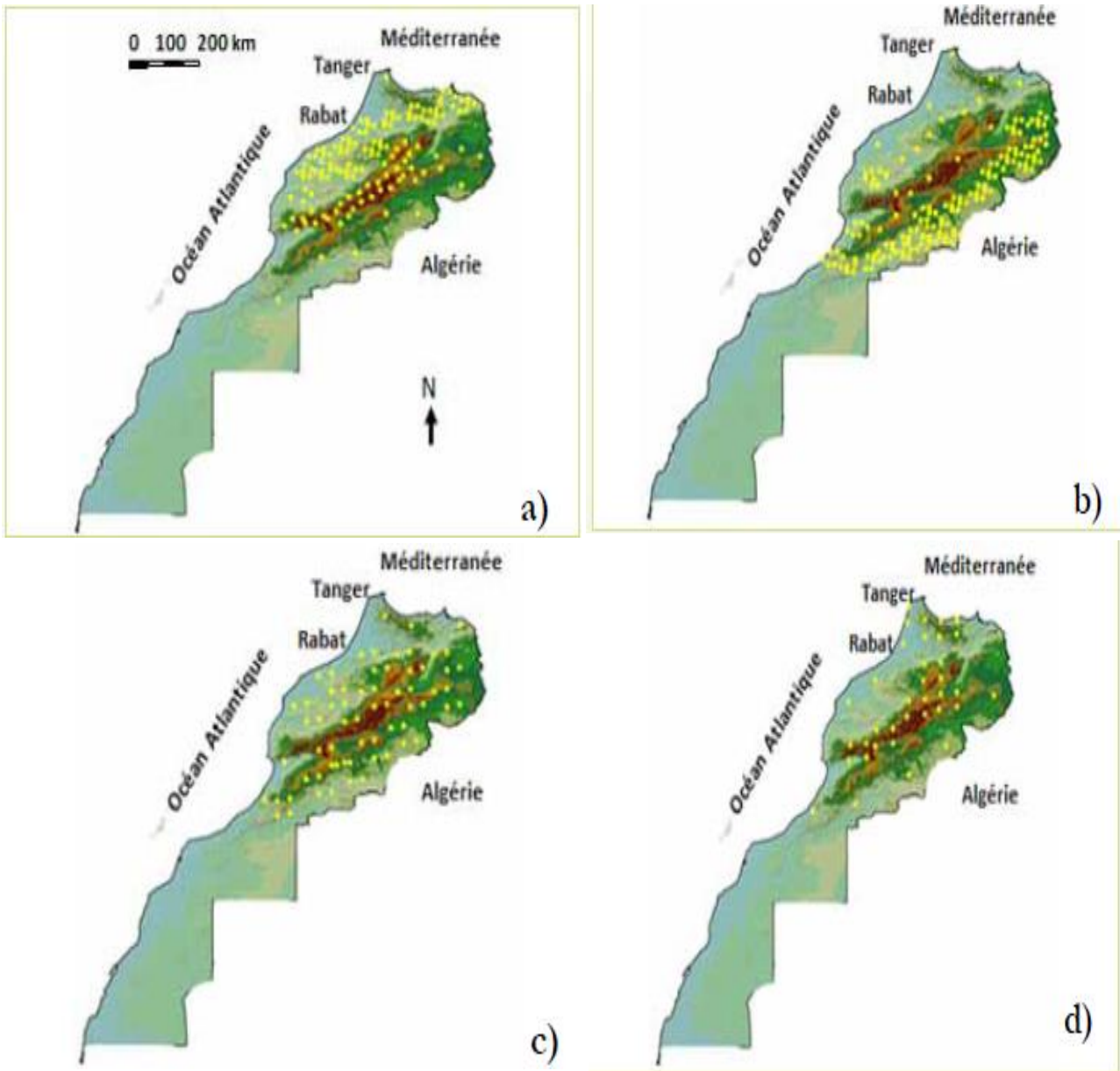


Figure 8 : distribution actualisée des vecteurs des leishmanioses [27] [28] [29]

- a) *Ph. sergenti* vecteur de la LC à *L. tropica*
- b) *Ph. papatasi* vecteur de la LC à *L. major*

- c) *Ph. longicuspis* vecteur de la LV et de la LC à *L. infantum*
- d) *Ph. perniciosus* vecteur de la LV et de la LC à *L. infantum*

***c. Cycle de vie :**

Les phlébotomes, dans leur très grande majorité, sont des insectes avec une activité généralement crépusculaire et nocturnes. [30].

Leur vol est silencieux et de courte portée, la portée habituelle du vol n'excède pas une vingtaine de mètre (25 à 200 m / minute), elle est entrecoupée de périodes de repos plus ou moins longues.

Leur déplacement n'a lieu qu'à condition que la température soit suffisamment élevée (généralement 19 à 20 °C) et que par temps calme, en l'absence de vent et de forte pluie, à une vingtaine de centimètres du sol. Ils peuvent s'élever jusqu'à 5 à 12 mètres de hauteur devant les obstacles. [31].

Seule la femelle est hématophage et assure la transmission des leishmanies. Sa piqûre est douloureuse mais ne laisse généralement aucune trace.

Durant la journée, en dehors de ces heures d'activités, les phlébotomes se cachent dans des endroits retirés, sombres et relativement humides. [32]

De nombreuses espèces affectionnent les terriers. C'est dans ces gîtes de repos que sont déposés les œufs qui au bout de quelques jours donnent naissance à des larves qui muent trois fois (4 stades larvaires) avant de se transformer en nymphes fixées au substrat par l'intermédiaire de la dernière exuvie larvaire qui persiste à la partie postérieure de l'abdomen.

Sept à dix jours plus tard, l'adulte émerge. Le développement total de l'œuf à l'adulte dure **de 35 à 60** jours en l'absence de phénomènes de diapause qui peuvent intervenir lorsque les conditions sont défavorables (période hivernale pour les phlébotomes des régions tempérées). [33]

★ Cycle du parasite chez le phlébotome : [34]

Les leishmanies sont ingérées par le phlébotome au moment du repas sanguin, sous la forme amastigote, parasite intracellulaire du système réticulo-histiocytaire du sang et de la peau des vertébrés.

La rupture des cellules hôtes intervient au cours de l'ingestion et les amastigotes sont libérés.

Rapidement il se forme une enveloppe chitineuse : la membrane péri trophique, à l'intérieur de laquelle au bout de 24 à 48 heures les amastigotes se multiplient une ou deux fois, puis se transforment en promastigotes qui à leur tour se multiplient. Au bout de 3 à 4 jours, la membrane péri trophique se déchire et laisse échapper les promastigotes qui selon les espèces gagnent soit :

- ✕ L'intestin postérieur (hypopylaria ; ex. : certains parasites de reptiles dont l'appartenance au genre *Leishmania* est controversée)
- ✕ La région péri- et supra-pylorique (peripylaria, rangés actuellement dans le sous-genre *Viannia* ; ex : *Leishmania braziliensis*)
- ✕ L'intestin antérieur (suprapylaria = toutes les autres espèces de leishmanies).

Au niveau de ces divers sites, la multiplication est active et des modifications morphologiques et biologiques interviennent, aboutissant à la différenciation de promastigotes méta cycliques infestants pour le vertébré qui migrent vers la partie antérieure du tube digestif où elles sont prêtes à être inoculées à la faveur d'un nouveau repas sanguin.

Lorsqu'une femelle phlébotome infectée prend un repas sanguin chez un hôte mammifère, elle salive au site de piqûre et régurgite par la même occasion le parasite sous sa forme **promastigote**.



Figure 9 : Phlebotomus papatasi Phlébotome adulte lors du repas sanguin (Source : National History Museum of Lond)

6. Réservoirs :

Les réservoirs naturels des leishmanies sont des mammifères domestiques ou sauvages, chez lesquels le parasite colonise les cellules du système réticulo-endothélial (les phagocytes mononuclés) .

On peut qualifier les leishmanioses d'anthroponoses ou de zoonoses selon que l'homme soit l'hôte direct ou l'hôte accidentel du vecteur.

En effet, certains vecteurs sont attirés par l'Homme alors que la majorité à plutôt tendance à infecter d'autres mammifères. Ceux-ci varient selon l'habitat.

Selon les espèces et les régions, on distingue trois types de foyers : [35]

- ✦ Foyer primaire : le réservoir est constitué par la faune sauvage (rongeurs, renards). C'est une zoonose, les cas humains apparaissent de façon sporadique avec localement des poussées épidémiques.
- ✦ Foyer secondaire : il s'agit d'une zooanthroponose ; le réservoir se compose d'animaux domestiques. La maladie évolue sous forme endémique.

- ✦ Foyer tertiaire : l'homme est à la fois le réservoir et le vecteur, il s'agit d'une anthroponose. La maladie est endémo-épidémique.

Au Maroc : [36]

La leishmaniose cutanée zoonotique due à *L. major* est à l'origine de flambées épidémiques imprédictibles dans le sud et le sud-est du pays.

Phlebotomus papatasi est le vecteur et l'espèce **réservoir** a été identifiée comme étant le **rongeur *Meriones shawi***.

L. major se transmet du Merione à l'homme à la fin de la saison des phlébotomes, en septembre/octobre.

Après une courte période d'incubation d'une semaine à deux mois, les lésions apparaissent chez l'homme à la fin de l'automne ; de manière générale les lésions cicatrisent en moins de six mois.

Dans le nord du pays, on note des cas sporadiques de leishmaniose cutanée zoonotique due aux variantes de *L. infantum*.



Meriones shawi [37]



Psammomys obesus : [38]

C'est aussi le réservoir du *L. major*, appelé aussi rat des sables diurne, gros rat du sable.

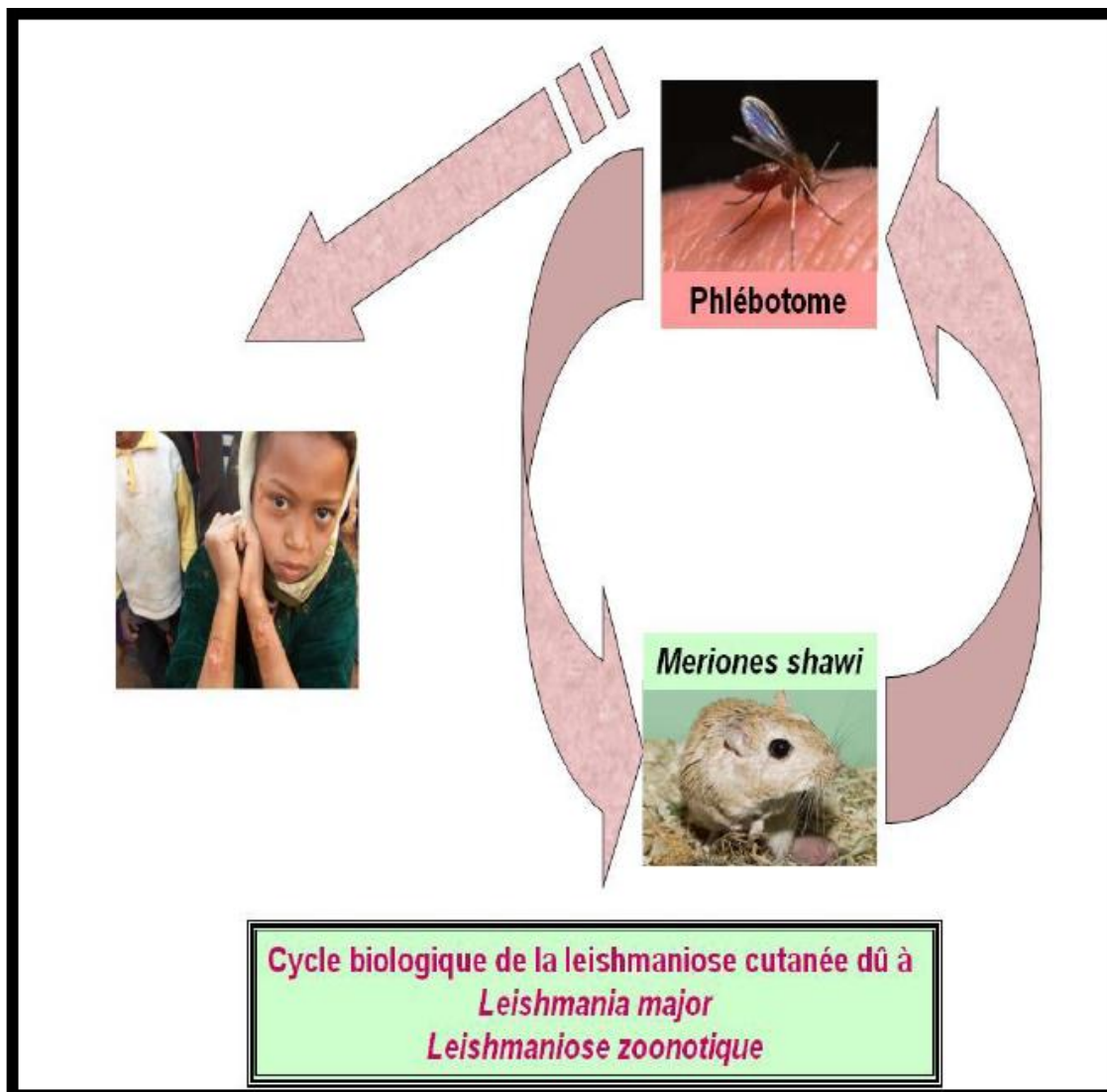


Figure 10 : Cycle évolutif de la Leishmaniose cutanée à *L. major*[39]

La leishmaniose due à *L. infantum* est la principale cause de leishmaniose viscérale et cutanée (LV, CL) dans les pays du bassin méditerranéen [OMS, 2010]. Les chiens domestiques sont considérés comme les principaux hôtes de ce parasite et les principaux réservoirs de la LV humaine zoonotique et CL [Pennisi et al., 2015 ; Solano-Gallego et al., 2011], [40].

D'autres mammifères ont été observés comme réservoirs et jouent un rôle important dans la transmission : un large éventail d'animaux domestiques et sauvages peuvent être porteurs de *L. infantum*, qui a été détecté chez les chats, les chevaux, les carnivores sauvages, les rongeurs et agomorphes [41]

7. Mode de transmission :

Ce sont les phlébotomes femelles qui servent de vecteur des leishmanies parasites.

Elles s'infectent en piquant un animal infecté. Après avoir été ingérés par les phlébotomes, les parasites abordent leur tube digestif puis poursuivent leur développement et migrent vers leurs glandes salivaires. Ils sont transmis à l'homme à l'occasion d'un prochain repas sanguin.

La leishmaniose peut se transmettre directement d'une personne à l'autre par échanges de seringues, comme il arrive souvent entre toxicomanes. Ils forment le groupe le plus exposé au risque de coïnfection VIH/leishmaniose qui sont apparues du fait de la superposition croissante des deux maladies.

La coïnfection leishmania-VIH est considérée maintenant comme une maladie émergente surtout en Europe méridionale. L'OMS estime que 1.5 à 9% des malades ayant un sida sont atteints d'une leishmaniose viscérale, la forme cutanée est de plus en plus décrite au cours de l'infection VIH.

Le risque que représentent les patients co-infectés comme réservoirs, sources d'infection pour le phlébotome vecteur, en raison de la présence et de l'abondance de leishmanies dans leur sang périphérique. D'où la mise en place en 1998 d'un réseau mondial OMS/ONUSIDA de surveillance pour les co-infections à Leishmania/VIH, qui repose sur 16 institutions. [42] Chaque année, toutes les institutions membres du réseau de surveillance adressent à l'OMS les formulaires de notification des cas. Les données sont alors analysées et divulguées sous forme de publications. Le système d'information géographique facilite l'intégration des données épidémiologiques et démographiques, permet de cartographier l'origine des cas et de visualiser l'évolution dans le temps de leur distribution géographique. [43]

D'autres modes de transmission ont été rapportés : l'ingestion accidentelle, l'écrasement du phlébotome infecté sur une peau lésée, contact avec le sang parasité lors d'une transfusion. Aussi, des cas exceptionnels de transmission congénitale, ou consécutifs à des greffes d'organes, ont été rapportés. [44]

CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE :

➤ Dans le monde :

Les leishmanioses cutanées possèdent une aire géographique circumterrestre. L'OMS estime que la population exposée au risque de leishmaniose est de 350 millions de personnes. [45]

L'incidence mondiale des LC, toutes formes cliniques confondues, est estimée entre 1 et 1,5 millions/an. Plus de 90% des cas de LC proviennent de l'Afghanistan, de l'Iran, de l'Arabie saoudite et de la Syrie pour l'ancien monde, du Brésil et du Pérou pour le nouveau monde.

L'Endémicité est définie selon l'OMS, comme suit :

✦Pays endémique : si au moins 1 cas autochtone a été signalé et le cycle complet de transmission a été mis en évidence à un endroit quelconque du pays.

✦Pays ayant préalablement notifié des cas : si au moins 1 cas autochtone a été signalé, mais le cycle complet de transmission n'a pas été mis en évidence dans le pays.

✦Pays sans cas autochtone notifié : si aucun cas n'a été signalé dans le pays.

En 2020, sur les 200 pays et territoires ayant communiqué des données de leishmaniose à l'OMS, 98 (49 %) étaient considérés comme pays d'endémie des leishmanioses. Sur ces 200 pays, 89 (45 %) étaient considérés comme pays d'endémie pour la **leishmaniose cutanée (LC)** et 79 (40 %) pour la leishmaniose viscérale (LV). [46]

En 2020, **208 357 nouveaux cas de LC** et 12 838 nouveaux cas de LV ont été notifiés à l'OMS. [46]

Plus de 90 % des nouveaux cas de LC sont issus de la Région de la Méditerranée orientale (73 %) et de la Région des Amériques (19 %). [46]

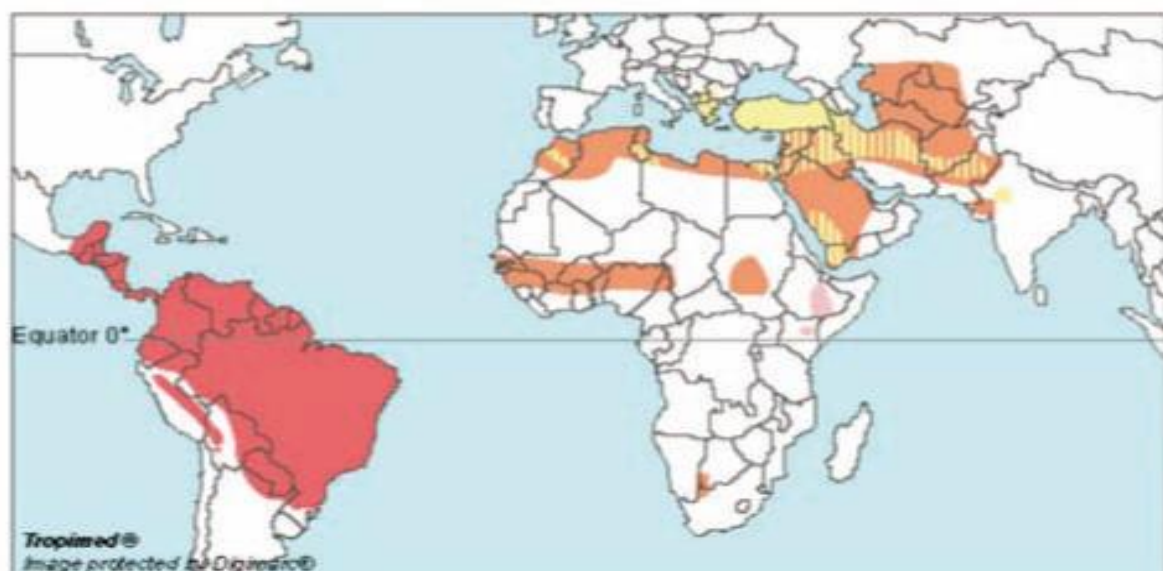
La Région de la Méditerranée orientale et l'Algérie constituent un foyer éco-épidémiologique, car elles notifient à elles seules 79% de tous les cas de LC (162 37 cas). Sept pays (Afghanistan, Algérie, Brésil, Colombie, Irak, Pakistan, Syrie) ont chacun notifié > 6 000 cas de LC, soit > 80 % des cas signalés dans le monde.

Au niveau mondial, le nombre de nouveaux cas **autochtones** de LC notifiés chaque année à l'OMS a augmenté entre 1998 et 2019, puis à diminuer entre 2019 et 2020. Cette tendance mondiale est principalement due à l'évolution de la situation dans la Méditerranée orientale

Depuis 2014, l’OMS renforce la surveillance de la Leishmaniose dermique post-kala-azar (LDPKA), une séquelle de la LV et qui représente un réservoir potentiel d’infection. Le nombre de cas a été amplifié –(par 2 ou 3 entre 2014 et 2020).

Au début de 2020, la pandémie de COVID-19 a « perturbé » les services de santé dans le monde. La notification des cas de leishmanioses est lacunaire. On note que la charge de la LV s’est déplacée vers la Région africaine et la Région de la Méditerranée orientale qui cumulent 63% de la charge mondiale ; la charge de la LC reste la plus élevée dans la Région de la Méditerranée orientale (73 % des cas). [47]

En 2020, la première feuille de route pour les maladies tropicales négligées (MTN) 2012- 2020 est arrivée à son terme. La nouvelle feuille de route de l’OMS pour les MTN 2021-2030 propose des cibles pour la LC relatives au nombre de cas diagnostiqués, notifiés et traités, pour la LV relatives au taux de létalité, pour la LDPKA et pour l’élimination en Asie du SudEst. [46]



Leishmaniose cutanée

- L. tropica*
- L. tropica/L. major*
- L. aethiopica*
- L. major*
- Espèces du Nouveau Monde (du Texas jusqu'en Amérique du Sud)

Figure 11 : Répartition géographique de la leishmaniose cutanée de l’Ancien Monde
(Source : Tropimed, reproduite avec l’autorisation de Digimarc).

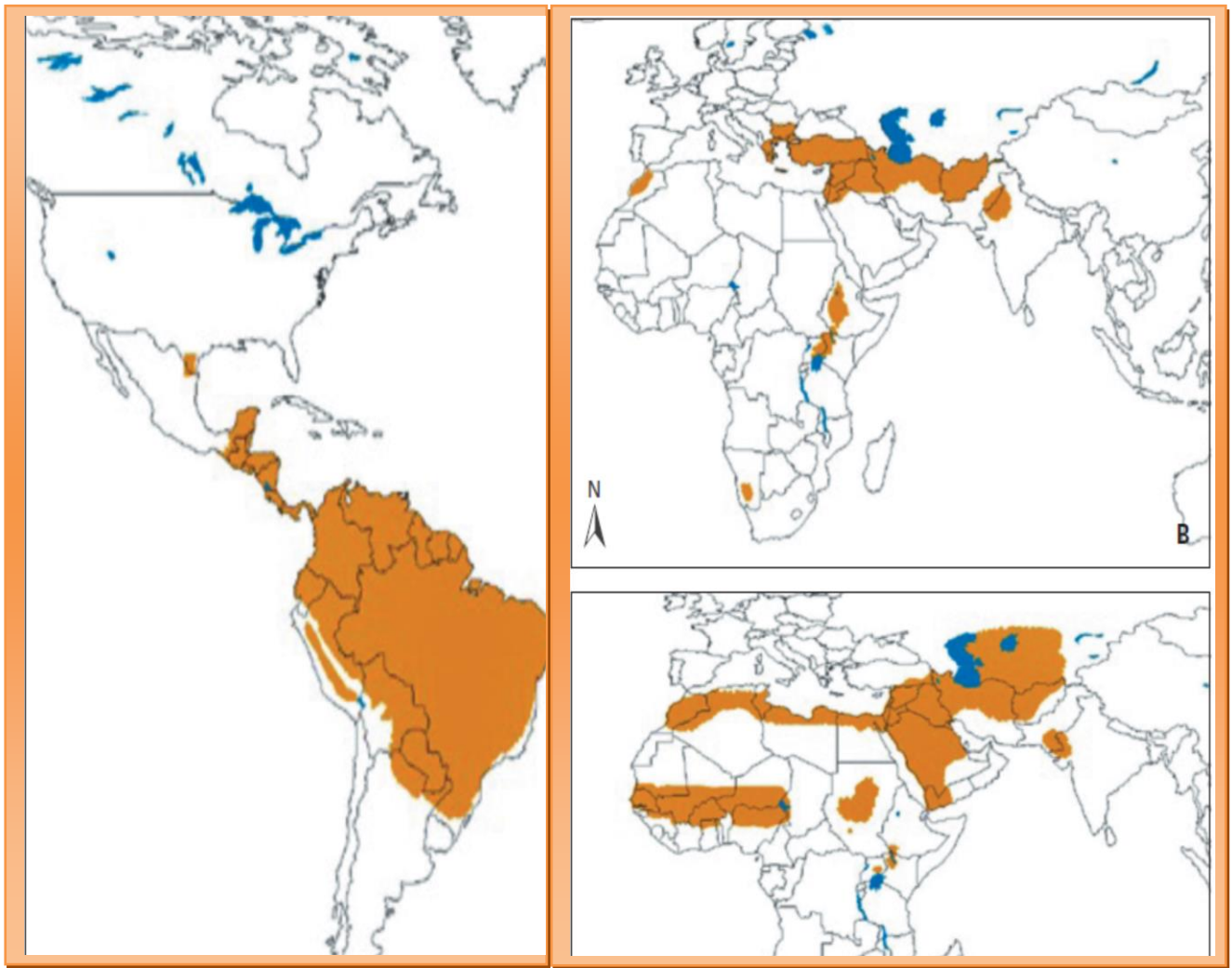


Figure 12 : Distribution des Leishmanioses cutanées en Amérique (A) , à *L. tropica* (B) , à *L. major* (C)

➤ **Au Maroc :**

◆◆**Présentation du pays :**

Le Maroc est un pays à climat semi-aride à aride dans la majeure partie du territoire. De caractère méditerranéen, à la fois tempéré et chaud, ce climat se caractérise par un été chaud sec et un hiver froid et humide. Les précipitations moyennes annuelles varient de 100 à 2000 mm. Les principaux cours d'eaux se déversant dans l'Atlantique sont le Sebou et l'Oum Errabia. Quatre grandes chaînes de montagnes se trouvent au Maroc. Elles s'y côtoient : le Rif, le Moyen Atlas, le Haut Atlas, et l'Anti-Atlas.

Le Maroc comprend plusieurs zones de végétation, révélant une diversité climatique et topographique qui influence la répartition et la densité des espèces de phlébotomes vecteurs de leishmaniose.

◆◆**Epidémiologie :**

Décrite la première fois au Maroc en 1914 par Foley et Vialate, est causée par *Leishmania major* zymodème MON-25. La leishmaniose cutanée causée par *L. Tropica* a été signalée pour la première fois chez un jeune enfant en 1989 (Marty et al.,).

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

La leishmaniose cutanée (LC) observée dans le centre du pays, le Sud et le Sud-est de la chaîne de l'Atlas.

Au Maroc, la leishmaniose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1995 (arrêté ministériel n° 683-95 du 3 mars 1995).

Entre 2007 et 2011, 27457 cas de LC ont été recensés, (Tableau B) [48].

L'analyse des données épidémiologiques a dévoilé une maîtrise du profil de la LC à *L. major* dans la majorité des anciens foyers avec une réascension constatée au cours de l'année 2010. Par ailleurs, la LC à *L. tropica* a connu des poussées épidémiques

Le Maroc fait partie des pays endémiques de la LC. L'infection sévit sous trois forme nosogéographiques :

- ✦La LC zoonotique à *Leishmania major* au sud
- ✦La LC anthroponotique à *Leishmania tropica* au centre avec émergence de nouveaux foyers au nord .
- ✦La LC sporadique à *Leishmania infantum* au nord dont le premier cas marocain a été révélé en 1996.

Trois types de foyers ont été déterminés : foyers de faible endémicité, de moyenne endémicité et de forte endémicité, limités dans les provinces du centre et du nord.

Figure 13 : Evolution du nombre de cas des maladies à déclaration obligatoire de 2007 à 2011. [48].

Données Epidémiologiques des Maladies sous Surveillance						
Maladies à déclaration obligatoire	Nombre de cas par an					Moyenne des 5 ans
	2007	2008	2009	2010	2011	
Bilharziose	8	4	4	2	5	4,6
Brucellose	27	4	21	15	16	16,6
Charbon	27	7	8	0	0	8,4
Choléra	0	0	0	0	0	0
Conjonctivite néonatale	21446	25031	20874	22231	22396	22395,6
Coqueluche	28	74	73	15	35	45
Fièvre jaune	0	0	0	0	0	0
Fièvre récurrente	0	0	0	0	0	0
Hépatite virale A & E	994	634	484	315	314	548,2
Hydatidose	1641	1627	1685	1576	1466	1599
Leishmaniose cutanée	3290	5128	6013	8707	4319	5491,4
Leishmaniose viscérale	160	163	134	139	107	140,6
Lèpre	38	53	41	40	51	44,6
Leptospirose	57	52	65	101	78	70,6
Méningite à méningocoque	1031	1076	913	712	742	894,8
Paludisme autochtone	0	0	0	0	0	0
Paludisme importé	100	142	145	218	312	183,4
Peste	0	0	0	0	0	0
RAA	6861	6745	6205	5872	5442	6225
Cardites Rhumatismales	945	892	877	911	712*	725
Rage humaine	31	24	17	18	19	21,8
Rickettsioses	31	24	17	18	19	21,8
Rougeole	2248**	1455**	834**	563**	982**	1216,4
VIH	247	203	190	309	406	271
Sida	367	416	412	460	347	400,4
Syphilis primo-secondaires (Ulcérations génétales)	12037	14565	13822	14575	15588	14117,4
Tétanos	32	35	52	20	16	31
TIAC	1316	866	778	1661	1070	1138,2
Trachome	2771	1585	1327	1447	1081	1642,2
Tuberculose	25562	25473	26059	27143	27425	26332
Typhoïde et paratyphoïde	690	626	435	417	347	503
Typhus exanthématique	0	0	0	0	0	0
Urétrites masculines gonococciques et non Gonococciques (Ecoulements urétraux)	57849	64915	64496	61032	65830	62824,4

→ LC à *Leishmania major* ou la LC zoonotique :

La LC humaine à *L. major* était connue au Maroc au début du XXe siècle par quelques cas sporadiques. [49] - [47] Après, cette maladie évoluait sous forme d'épidémies alternées dans le temps par des périodes d'accalmie, dans lesquelles les zones soumises à une puissante pression parasitaire sont vraisemblablement à l'abri de nouvelles vagues épidémiques. Le nombre de cas peut atteindre plus de 2000 cas par an. [50]

Les forts taux de positivité à l'intradermoréaction (environ 90 %), observés dans les zones d'endémie, témoignent de hauts niveaux de protection. Seuls sont réceptifs les enfants et les nouveaux venus, quel que soit leur âge.

La maladie s'observe en zone aride dans les palmeraies des piémonts méridionaux de l'Anti- et le Haut-Atlas.

Le cycle épidémiologique de cette forme, s'appuie sur la présence dans ses sites de répartition, d'un rongeur commensal, *Meriones shawi grandis*. Cette gerbille, inféodée au complexe douar palmeraie, joue le rôle de réservoir du parasite.

→ LC à *Leishmania tropica* :

Le 1^{er} cas de LC due à *L. tropica* a été identifié en France en 1989 chez un enfant marocain ayant séjourné à Tanant dans la province d'Azilal. [51]

Une étude a été réalisée dans une zone de 40 000 km² comprenant les Provinces d'Azilal, d'Essaouira, d'Agadir et de Guelmin, Elle a intéressé le Haut-Atlas, le Souss et l'Anti-Atlas et s'est étendue sur les étages bioclimatiques semi-aride, aride et peraride. Elle a permis l'isolement de 164 souches chez l'homme, le chien et le vecteur (*P. sergenti*). [52]

Durant cette enquête l'infestation par *L. tropica* a été constatée uniquement chez *P. sergenti*. Sur 4 491 *P. sergenti* 9 examinées, 89 souches ont été isolées, 74 ont pu être rapportées avec exactitude aux quatre zymodemes suivants: **MON-I02** (une souche), **MON-I07** (56 souches), **MON-I22** (deux souches), **MON-I23** (15 souches). [52]

- Les zymodemes **MON-I07, MON-122 et MON-123**, « petits variants » constituent à eux seuls le sous-groupe IId, du complexe phénotypique *L. tropica*. N'ont pas été retrouvés chez l'Homme. Inversement, les « petits variants » **MON-I09 et MON-I12** (sous-groupe IIc), observés chez l'Homme, n'ont pas été isolés chez le vecteur ou le Chien. Chez ce dernier, seul MON-I02 a été identifié.
- **MON-I02** se distingue nettement des trois autres zymodemes par 11 systèmes enzymatiques. [52]

Cette diversité paraît en rapport avec l'ancienneté de l'infestation qui aurait permis la colonisation d'un même foyer par des zymodèmes d'origines géographiques différentes.

La diversification en « petits variants » serait due à des mutations récentes, éventuellement assorties d'échanges génétiques.

À partir de 1995, des nouveaux foyers de *L. tropica* ont apparu, témoignant ainsi d'une extension de la LC sèche aux provinces limitrophes indemnes ou d'une réactivation d'un des zymodèmes suite aux changements des propriétés biotiques (personnes non immunisées) et abiotiques (climatiques), cette extension s'est accompagnée d'un polymorphisme clinique important, prêtant confusion avec une LC à *L. major*.

En 2000, c'était le cas de la province de Chichaoua où une LC à *L. tropica* a touché plus de 300 personnes.

En 2001, une épidémie à *L. tropica* MON 102 s'est déclenchée dans la province de Zouagha My Yacoub à la wilaya de Fès.

Les poussées épidémiques font accroître le nombre de personnes infectées de cette LC à plus de 1600 cas.

En effet, et plus récemment, en 2007, le cercle de Labrouj situé au sein de la province de Settât a enregistré pour la première fois l'apparition de lésions cutanées causées par des leishmanies.

Le nombre de personnes infectées a atteint environ 200 cas durant la période avril à juillet (données non publiées).

La forte prévalence de la LC à *L. tropica* MON 102 chez l'homme pourrait en faire une

anthroponose. Cependant, le chien, en hébergeant cette souche, pourrait jouer un rôle dans sa conservation et sa dispersion. Toutes ces épidémies de *L. tropica* n'excluent pas la présence, à bas bruit, de cas sporadiques de LC sèche dans diverses provinces du Maroc [46].

En effet, l'identification moléculaire des lames avec frottis collectées de différentes régions a prouvé la présence de la LC à *L. tropica* dans une large partie du royaume sans manifestation épidémique. Ce maintien constant du parasite, dans ces provinces, pourrait engendrer une épidémie humaine voire animale quand les conditions éco-épidémiologiques le permettraient.

Selon le ministère, les cas de leishmaniose cutanée ont été réduits de 8707 en 2010 à 4946 en 2016.

En 2018, suite à une recrudescence des cas de leishmanioses cutanée plus de 3 000 cas de leishmaniose cutanée ont été recensés dans la région de Drâa-Tafilalet, des campagnes de détection, de sensibilisation et de traitement gratuits ont été menées pour y faire face, organisées depuis octobre 2018 en coopération avec les autorités locales et d'autres parties prenantes. Ainsi des équipes ont animé des sessions de sensibilisation sur "l'importance de la propreté des quartiers" et des "opérations de lutte" contre les rongeurs ont été lancées avec du blé empoisonné, selon un communiqué du ministère de la Santé. [53].

En 2020, à Errachidia La députée et les autorités sanitaires ont tiré la sonnette d'alarme, suite à la propagation de la maladie au sein de communautés fragiles d'immigrés installés dans la ville, demandant une vaccination rapide de la population à risque et prévenir ainsi éradiquer l'une des maladies les plus dangereuses qui continue de faire des ravages. De plus, les autorités sanitaires ont également alerté sur les problèmes d'assainissement au niveau de certains quartiers de la ville qui favorisent le pullulement du vecteur de la maladie.

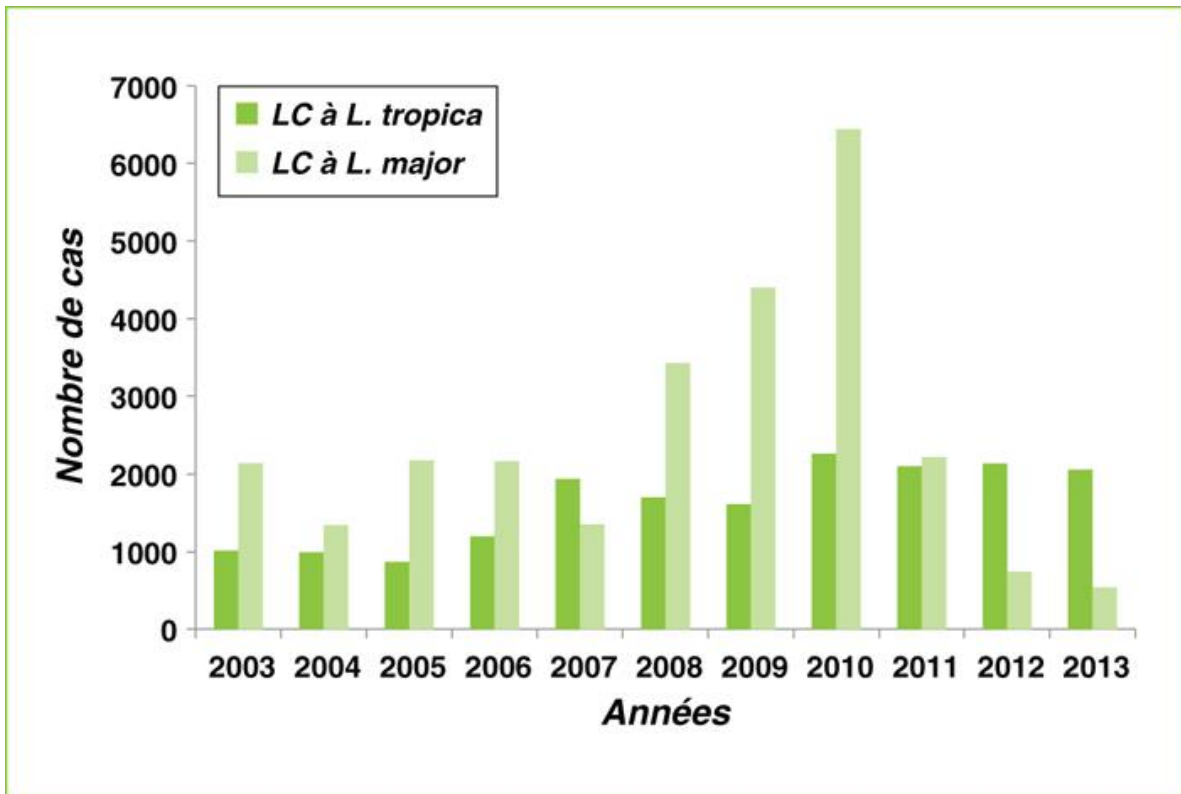


Figure 14 : Tendence annuelle des cas des LC au Maroc 2004-2013) : [54]

La LC à *L. tropica* a connu une évolution à la hausse de 2004 à 2010. Ceci en passant de 991 cas identifiés en 2004 à 2263 cas en 2010 ; et à partir de cette date, la situation épidémiologique est devenue stationnaire.

Quant à la LC à *L. major*, elle a montré une augmentation de 2004 jusqu'à 2006 puis une diminution jusqu'à 2007. A partir de cette date, le nombre de cas a subi une augmentation avec un pic en 2010 (6444 cas) suivie par une tendance baissière jusqu'à 2013.

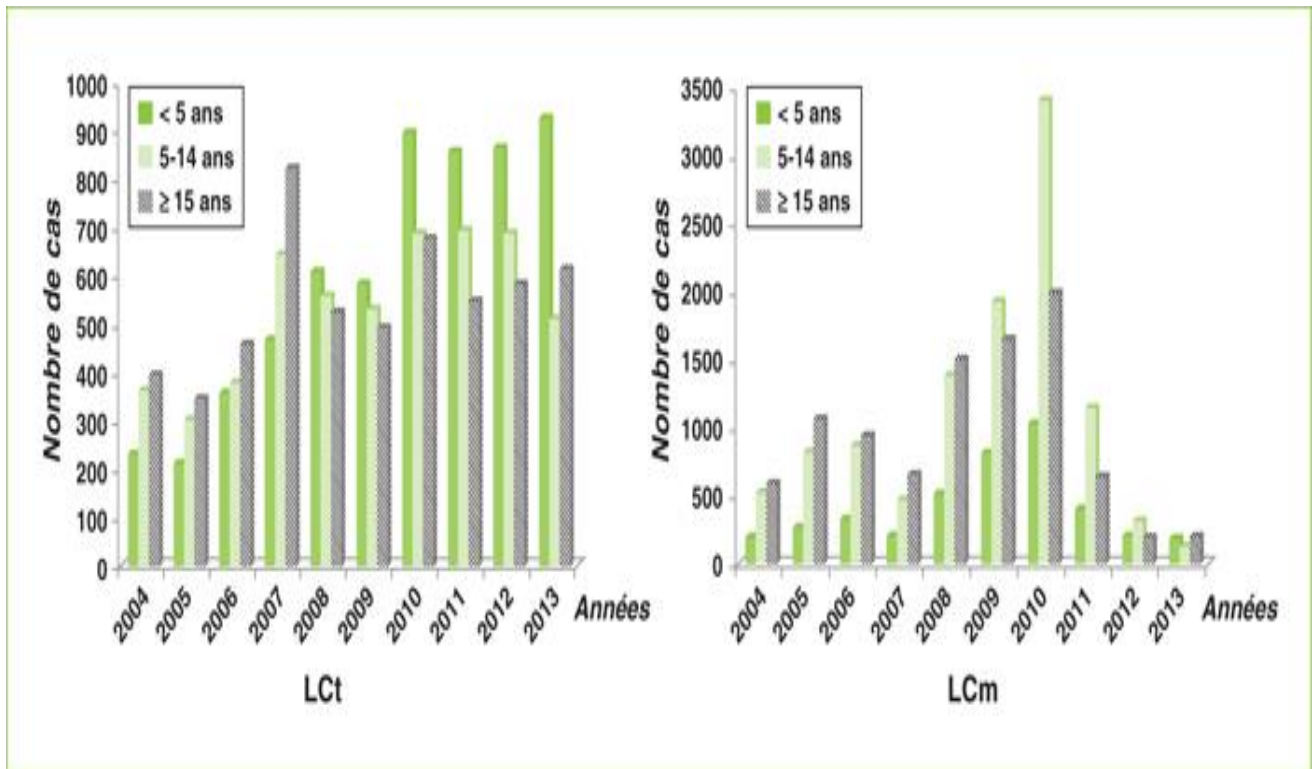


Figure 15 : Répartition des cas de LC selon l'âge : [54]

Les LC touchent toutes les tranches d'âge.

Entre 2004 et 2007, on note une prédominance des cas de LC à L.Tropica chez l'adulte dont l'âge est supérieur à 15 ans.

Après 2008, la tranche d'âge la plus touchée était les enfants de moins de 5 ans.

Par ailleurs, la LC à L.major est prédominante chez les adultes de plus de 15 ans entre 2004 et 2008. A partir de 2009, Elle est la plus répondeur chez les enfants entre 5 et 14 ans

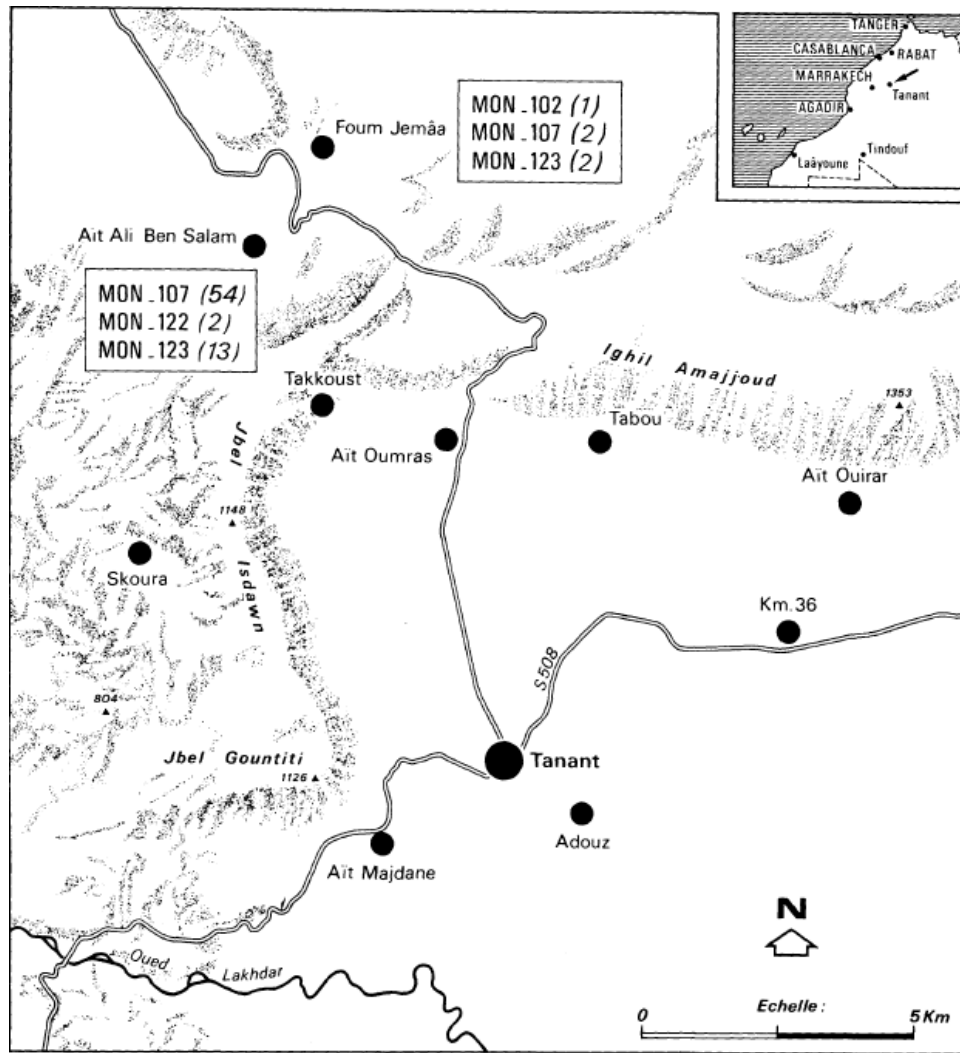


Figure 16 : *Leishmania tropica* au Maroc. Zymodemes et nombre de souches isolées de *Phlebotomus sergenti* dans la zone de Tanant, Foug Jemaa. [54]

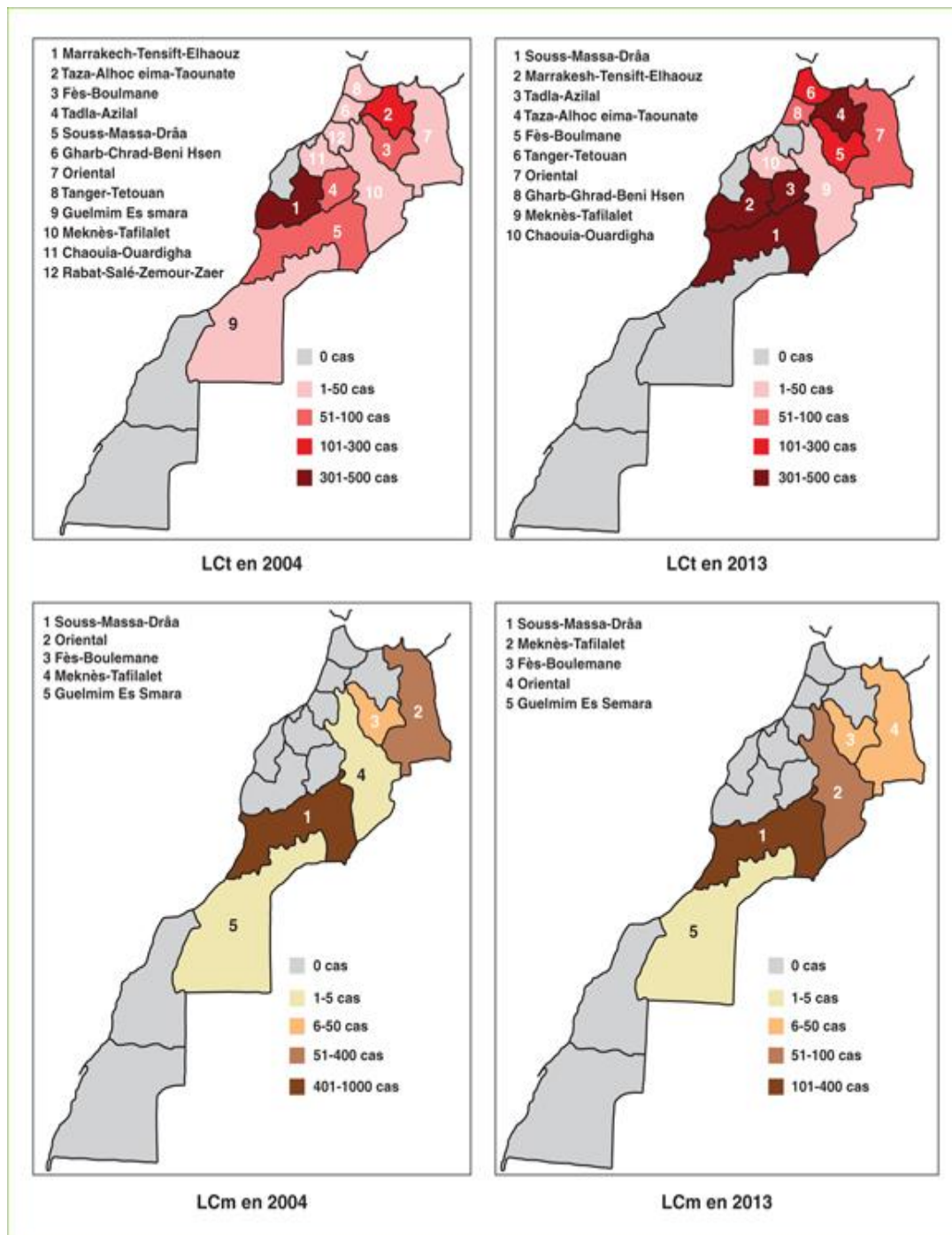


Figure 17 : La répartition géographique des LC affecte de manière hypo endémique le centre du pays pour la LC Tropica et de manière endémo épidémique pour la LC major qui se maintient dans les régions présahariennes (Sud et Sud-Est) [54]

Cette distribution est due à la présence des conditions climatiques favorables au développement des vecteurs : *P. sergenti* et *P. papatasi*. [54]

---> **Particularités épidémiologiques de la leishmaniose cutanée chez l'enfant selon deux études universitaires marocaines :**

La population infantile constitue un terrain vulnérable devant le risque élevé de transmission particulièrement dans les foyers péri-urbains émergents où les enfants sont plus exposés aux piqûres des vecteurs, dans un contexte d'immunité absente ou insuffisante .

La leishmaniose cutanée est relativement fréquente chez l'enfant, en particulier au cours de la deuxième décennie.

Elle est caractérisée par une évolution habituellement favorable **et l'absence** de particularités cliniques par rapport à l'adulte. Le traitement est discuté au cas par cas.

Une première étude évaluative prospective réalisée au service de dermatologie du CHU Med VI, dans la région de Marrakech-Safi notamment dans la province de Chichaoua, entre décembre 2013 et décembre 2015, portant sur 29 enfants infectés ,a objectivé que : [58]

*les enfants dont l'âge est inférieur à 15 ans sont plus touchés que les adultes .

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

*Le sexe –ratio était 1.07 dont 14 filles et 15 garçons.

* La plupart des patients soit 69 %, résident dans la région urbaine .

- Une deuxième étude transversale menée entre 2010 et 2016 ,sur la leishmaniose cutanée de l'enfant au Maroc ,dans la région Casablanca-Settat, ont permis de noter des particularités épidémiologiques et notamment : [59]

*Une légère prédominance **féminine**.

* Chez les enfants infectés par L.Tropica, plusieurs cas familiaux ont été rapporté, ceci est du au caractère anthroponotique de cette espèce.



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MÉMOIRE ORIGINAL

La leishmaniose cutanée de l'enfant au Maroc : particularités cliniques et épidémiologiques

Pediatric cutaneous leishmaniasis in Morocco: Clinical and epidemiological features

B. Baghad^{a,b,*}, M. Riyad^{b,c}, R. Razanapinaritra^{a,b},
H. Maksouri^{b,c}, H. Ben Errais^b, S. Chiheb^{a,b}

^a Service de dermatologie et vénéréologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

^b Équipe de recherche, immunopathologie des maladies infectieuses et de système, faculté de médecine et de pharmacie, université Hassan II de Casablanca, Maroc

^c Laboratoire de parasitologie, faculté de médecine et pharmacie, université Hassan II de Casablanca, Maroc

Reçu le 26 décembre 2018 ; accepté le 1^{er} octobre 2019

CHAPITRE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE :

La leishmaniose cutanée présente un large éventail de présentations cliniques allant des infections spontanément résolutives aux maladies chroniques graves. Dans certains cas, l'ampleur de la maladie peut résulter d'une réponse inflammatoire incontrôlée plutôt que d'une réplication incontrôlée du parasite. [55]

La diversité des présentations cliniques associées à l'infection constitue un défi dans la réduction de la maladie de la leishmaniose cutanée.

Le type de présentation clinique dépend de la nature de la réponse immunitaire invoquée, qui est influencée à la fois par la génétique de l'hôte et par l'espèce ou la souche spécifique du parasite à l'origine de l'infection. [55]

Suite à une infection par un phlébotome, les patients développent un petit nodule qui évolue vers une lésion ulcérée qui finira par guérir en plusieurs mois. Cependant, dans certains cas, les lésions ne disparaissent pas ou les parasites se propagent à de nombreux sites cutanés sans aucune preuve de contrôle, une forme de leishmaniose connue sous le nom de leishmaniose cutanée diffuse (DCL) [42] [43]. Ces patients ne parviennent pas à développer une réponse d'hypersensibilité de type retardé ou une forte réponse IFN-g, et donc les charges parasitaires dans les lésions sont extrêmement élevées [57][60] .

Histologiquement, ces lésions se présentent comme des masses de macrophages avec un grand nombre de parasites intracellulaires et peu de lymphocytes infiltrants [57]. Il est clair que l'amélioration d'une réponse immunitaire protectrice serait importante pour cette maladie.

1. Réponses immunitaires de l'hôte dans la leishmaniose cutanée :

L'immunologie et les réponses immunitaires sont très compliquées dans les infections leishmaniennes, elles dépendent de plusieurs facteurs tels que :

- ✦ La variation génétique de l'hôte
- ✦ Les espèces
- ✦ La souche du parasite
- ✦ L'emplacement et le nombre de piqûres [61]

Les cytokines et les chimiokines sont des régulateurs importants des réponses innées et spécifiques. Krayem et Lipoldov a (2020) a constaté que le patrimoine génétique de l'hôte, l'espèce de parasite et la sous-souche modifient souvent les effets des gènes de cytokines génétiquement modifiés. [62] [63]

1.1. Réponses immunitaires innées :

L'étude de souris infectées par des leishmanies représente un outil indispensable pour comprendre le fonctionnement du système immunitaire lors de l'infection par la leishmaniose. Cela a permis d'élucider les mécanismes de différenciation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs en cellules de type Th1 productrices **d'interféron γ** ou en cellules de type Th2 productrices d'interleukines (**IL-4, IL-5, IL-13**). Cela a aussi permis de préciser les cinétiques d'activation, de différenciation et d'expansion des lymphocytes auxiliaires au cours d'une réponse immunitaire physiologique.

1.1.1. Interactions initiales entre le parasite et les cellules phagocytaires:

La réponse immune innée:

La réponse immunitaire innée, non spécifique constitue la première ligne de défense face à l'infection par *Leishmania*. La piqûre d'un phlébotome infecté par le parasite, s'accompagne de l'activation rapide du système immunitaire inné non spécifique.

En laboratoire, il est possible de propager la forme infectieuse du parasite, dite promastigote métacyclique, dans des fioles contenant du milieu de culture. Les promastigotes sont alors être purifiés, puis injectés dans le coussinet plantaire ou le derme de l'oreille de souris adultes. [54]

Selon la parasitémie (le nombre de promastigotes injectées), l'apparition de l'infection au site de l'injection peut être plus ou moins rapide.

1.1.1.1 Rôles des protéines du complément :

+Une fois injectés, les promastigotes sont confrontés à une première barrière : les protéines du complément.

+Deux voies du complément ont été décrites comme impliquées dans la réponse immunitaire au parasite *Leishmania* : la voie classique et la voie alternative.

La voie classique fait suite à la liaison du pathogène par des anticorps et fait intervenir les molécules C1, C2 et C4 et les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} pour leur stabilité et leur activité.

Ces éléments ne participent pas à la voie alternative. Mais les deux voies se rejoignent lors de l'activation de la molécule C3.

L'activation de ces protéines par la voie dite classique donc entraîne la fixation de **C3** sur la membrane plasmique des parasites et son clivage en C3b, dont la lyse se fait par la C3 convertase.

+Le fragment **C3b** du complément facilite la formation du complexe d'attaque membranaire CAM (C5b-C9), ceci est provoqué par le clivage de C5 en C5b, sa fixation à la surface du parasite afin de le lyser. D'autres peptides issus du clivage de C3 et C5, les molécules C3a et C5a, ont des propriétés chémo-attractantes pour des cellules immunitaires comme les macrophages (Mosser & Brittingham, 1997).

+Ceci peut être inhibé par des molécules de virulences du parasite comme le **lipophosphoglycane (LPG)** et la **protéase GP63**. (Gurung et Kanneganti, 2015).

+Les formes métacycliques infectieuses du parasite sont plus résistantes au complément que les formes procycliques. Cette résistance tiendrait du fait que la longueur du LPG qui est plus importante dans la forme métacyclique que dans la forme procyclique, ce qui empêche la formation du complexe MAC de lyse cellulaire. La protéine gp 63 quant à elle permet la résistance au complément par son activité de clivage de la molécule C3b en sa forme inactive l'iC3b (Brittingham et al, 1995).

En effet, la molécule iC3b peut se lier au MAC et inhiber son activité de lyse.

Le parasite possède aussi des protéines kinases capables de phosphoryler les protéines du

système du complément, ce qui inhiberait la cascade du complément (Hermoso et al, 1991).

Ce phénomène d'échappement est appelé **l'opsonisation** du parasite par les fragments C3b et C3bi (C3b inactivé), qui va faciliter sa capture par les cellules phagocytaires comme les neutrophiles et les macrophages, à travers la fixation sur le récepteur CR3 (récepteur du complément 3).

L'opsonisation du parasite par des anticorps facilite aussi sa pénétration dans les cellules phagocytaires comme les CD, via le récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines (FcγR) [46]

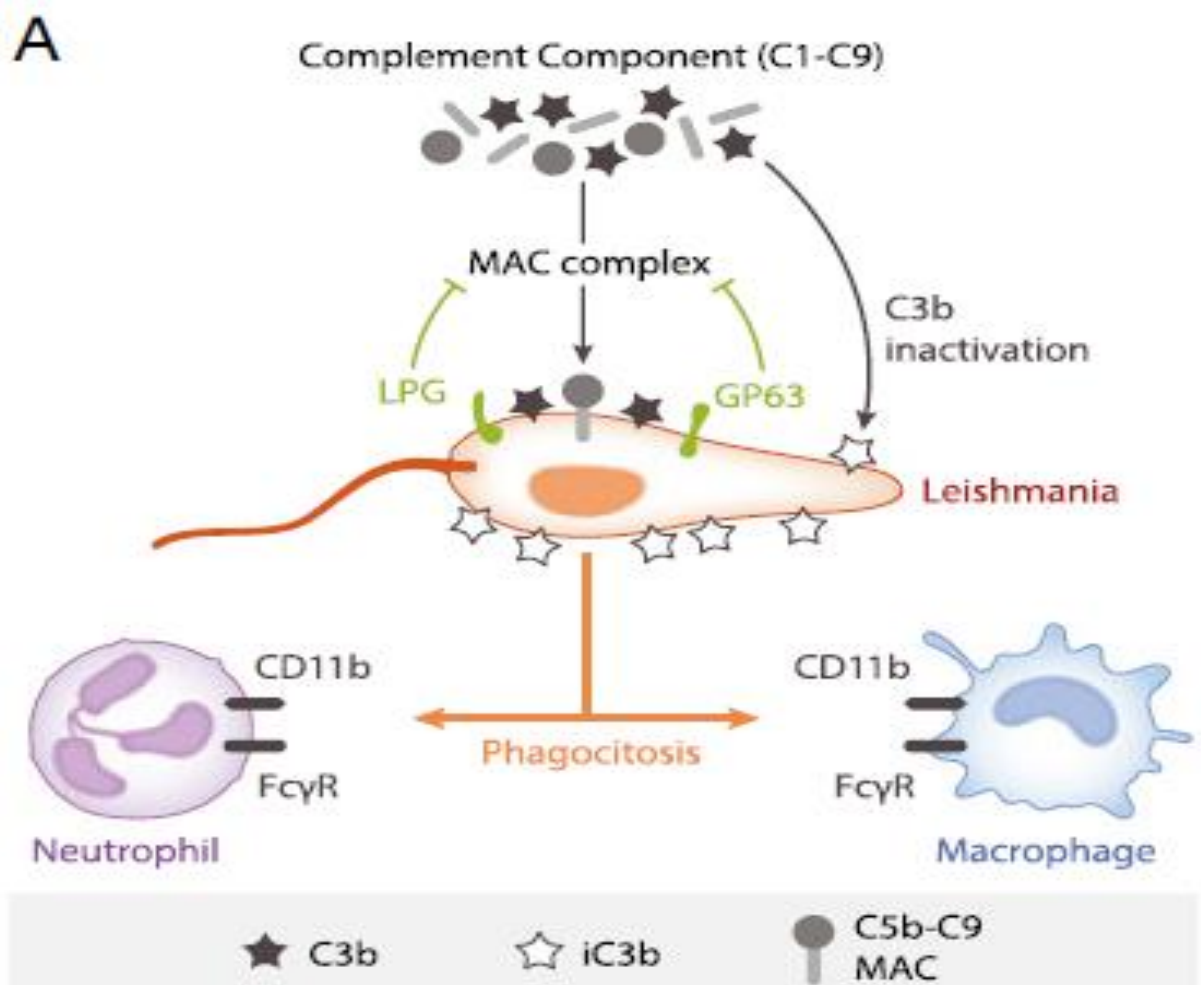


Figure 18 : Réponses immunitaires innées de l'hôte lors de l'infection par les leishmanies : [64]

(A) Lors de l'entrée dans les hôtes mammifères, les parasites *Leishmanies* entrent d'abord en contact avec le système du complément. Une fois la voie du complément activée, C3b facilite le complexe d'attaque membranaire C5b-C9 (MAC) sur la surface de *Leishmania* et lyse le parasite. À l'inverse, le lipophosphoglycane (LPG) du facteur de virulence de *Leishmania* inhibe la formation du complexe MAC à la surface, tandis que le GP63 inactive le C3b (iC3b) et inhibe le complexe MAC. L'opsonisation de *Leishmania* par C3b et iC3b facilite son absorption par les récepteurs CD11b et Fc γ R sur les neutrophiles et les macrophages.

1.1.1.2 Les récepteurs impliqués dans l'internalisation de leishmania :

a. Les récepteurs du complément (CR1 et CR3) :

Les récepteurs du complément CR1 et CR3 (ou Mac-1), présents à la surface des neutrophiles et des cellules phagocytaires comme les macrophages, peuvent contribuer à l'internalisation du parasite *Leishmania*.

Le CR3 est un hétéro dimère. Il semble que ce soit le récepteur CR3 qui permette l'interaction la plus ferme entre le macrophage et le parasite, la liaison avec le CR1 étant plus transitoire de part le clivage du C3b.

L'activation du CR3 permet la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) par les macrophages (DaSilva et al, JEM, 1989), mais aussi une diminution de la signalisation par l'IFN γ et une baisse de production d'IL-12 dans les monocytes (Marth & Kelsall, 1997).

Le récepteur CR3 seul n'induit pas la phagocytose du parasite par le macrophage, il doit être accompagné par la fixation d'IgG ou de fibronectine et requiert la coopération avec d'autres récepteurs (Wright & Silverstein, 1983).

La coopération entre CR1 et CR3 sont essentielles pour la liaison du parasite sur les cellules phagocytaires, le CR1 contribue à l'activation du CR3 en permettant la synthèse du ligand de CR3 (Rosenthal et al, 1996).

La C-reactive protein (CRP), très élevée lors de l'inflammation, est capable d'interagir avec des fragments de la molécule C1 de la voie classique.

Les mannan-binding protein (MBP), qui interagissent avec les mannoses et les N-acétylglucosamines et qui sont à l'origine d'une 3^e voie du complément : la voie des lectines. Celle-ci rejoint les deux autres voies du complément par l'activation de la molécule C3.

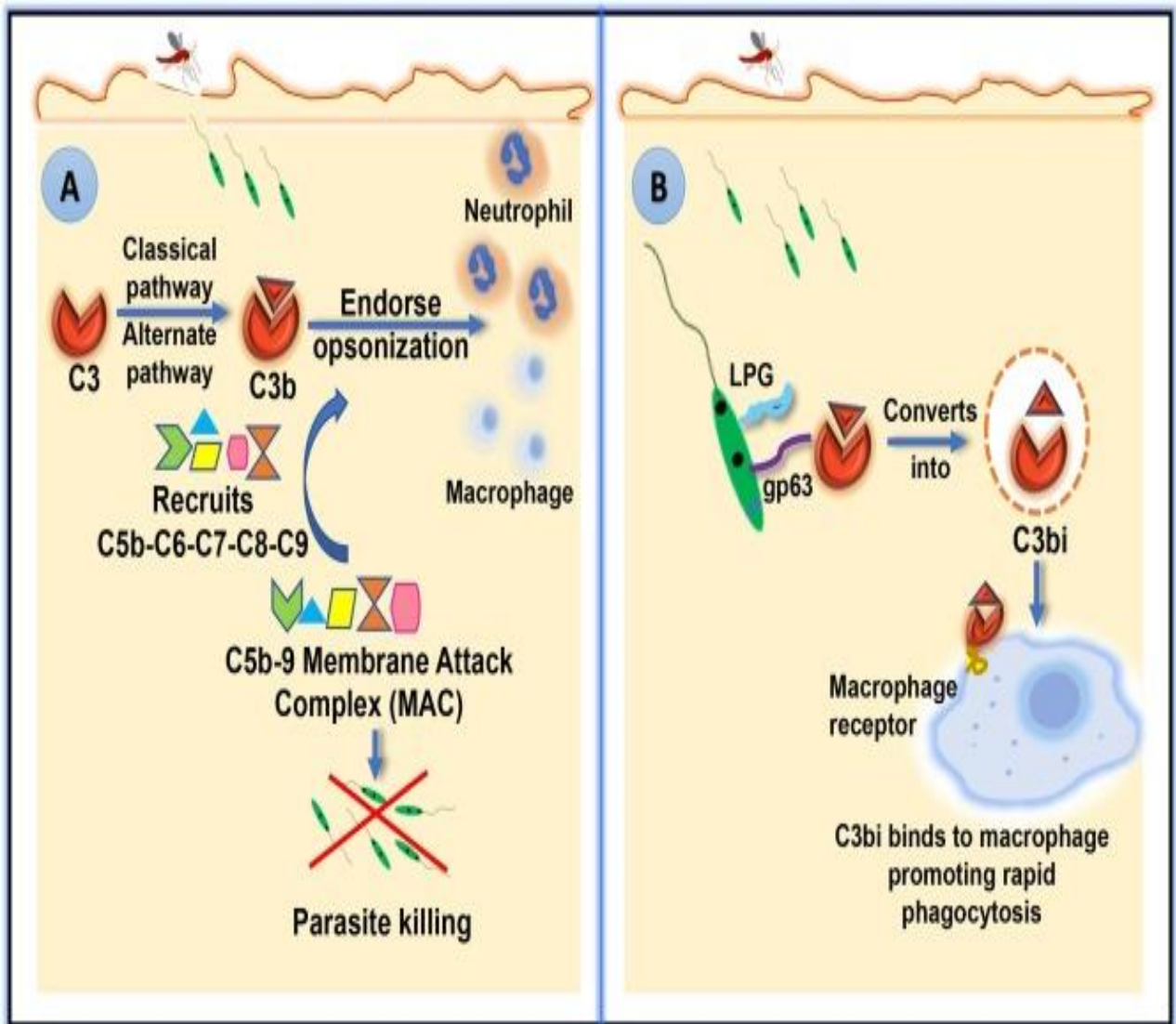


Figure 19 : Les récepteurs impliqués dans l'internalisation de leishmanie : [65]

Le LPG interagit en tant que motif moléculaire associé au pathogène (PAMP) avec les récepteurs aux protéines du complément CR3, CR1, le récepteur de la CRP, la protéine P150, 95, la protéine au liaison du mannose (MBP) qui sont présente à la surface des cellules. En son absence le promastigote ne survit pas dans le macrophage.

b. Le récepteur Fcγ (FcγR) :

Dans les cellules dendritiques, l'infection par *L. major* nécessite des IgG contre le parasite et les récepteurs FcγRI et FcγRIII (Woelbing et al, 2006).

Les études ont montré que les souris déficientes en récepteurs FcγR sont plus sensibles au parasite en terme de taille des lésions et charges parasitaires, une diminution de cellules dendritiques infectées, un recrutement altéré des lymphocytes T et une réduction de la production d'IFNγ.

Une étude du sérum des souris C57BL/6 infectées ont montré que le recrutement de DC sur le site de l'infection coïncide de plus avec l'apparition des anticorps.

Donc Pour l'infection par *L. major*, ce récepteur aurait donc un rôle protecteur. Ainsi, selon l'espèce concernée du parasite *Leishmania* et la cellule-hôte, la contribution de ce récepteur reste controversée.

c. Le récepteur du mannose-fucose (MFR) :

Le récepteur MFR est une lectine de type C que l'on retrouve sur des cellules phagocytaires Les résidus glycoconjugués sont présents de manière importante sur les molécules de surface des parasites *Leishmania*.

Plusieurs études ont été publiées à propos de la coopération entre le MFR et le CR3 , en effet aucun effet additif ou de coopération n'a été observé sur les macrophages murins contrairement aux macrophages humaines.

1.1.2. Rôle des neutrophiles : [66]

Les neutrophiles sont les premières cellules à atteindre le site d'infection, Ces cellules ont la capacité de phagocyter les promastigotes mais les parasites sont incapables de se différencier en amastigote à l'intérieur des neutrophiles.

Une fois phagocytés, les parasites entraînent l'apoptose des neutrophiles qui libèrent des chimiokines comme le **MIP-1β**, permettant ainsi le recrutement des macrophages au niveau du site inflammatoire qui vont à leurs tours phagocyter les fragments apoptotiques des neutrophiles contenant aussi le parasite, et ce dernier peut pénétrer de façon silencieuse à l'intérieur des

macrophages .

Les neutrophiles peuvent aussi libérer des pièges extracellulaires composés par des filaments d'ADN qui favorisent l'immobilisation et la mort des parasites extracellulaires.

Suite à l'infection ,60% des cellules immunitaires infiltrées dans le derme dès les premières heures sont les neutrophiles .Ce recrutement massif est du aussi par le fait que le parasite lui-même en serait responsable en induisant la sécrétion de l'interleukine 8 (IL8) par le neutrophile ,qui est une cytokine reconnue pour ses propriétés chimio attractives envers ce dernier.

Pourtant une étude menée par l'équipe de Peters (Peters et al ,2008), montre que le recrutement des neutrophiles au site de l'inoculation n'est pas nécessairement du à la présence de *Leishmania* mais est plutôt une réponse à la morsure du phlébotome. [67]

Le neutrophile parvient aussi à contrôler l'infection par l'orientation de la réponse immunitaire vers une réponse pro-inflammatoire de type th1 ou une réponse th2 selon le type de leishmanie, Par exemple suite à l'infection par *L.major* les neutrophiles issus de souris résistantes C3J/HeJ expriment l'ARN messager de la sous unité p40 de l'IL 12, de l'interféron gamma ainsi que du TNF alpha qui sont des cytokines effectrices de la réponse th1 . Les souris Balb/c quand à elles susceptibles à *L.major* présentent une réponse inflammatoire de type Th2 ce qui conduit à l'exacerbation des lésions cutanées, à l'augmentation de la charge parasitaire ainsi qu'un affaiblissement de la réponse de type th1. [66]

Le neutrophile joue aussi un rôle important dans l'activation des macrophages par la sécrétion de certaines molécules comme l'élastase et la myéloperoxydase.

La réponse du neutrophile face à *Leishmania* reste un sujet à controverse, certaines études rapportent que le neutrophile contribue à l'élimination des promastigotes, tandis que d'autres le présentent comme un élément essentiel à l'établissement de l'infection,

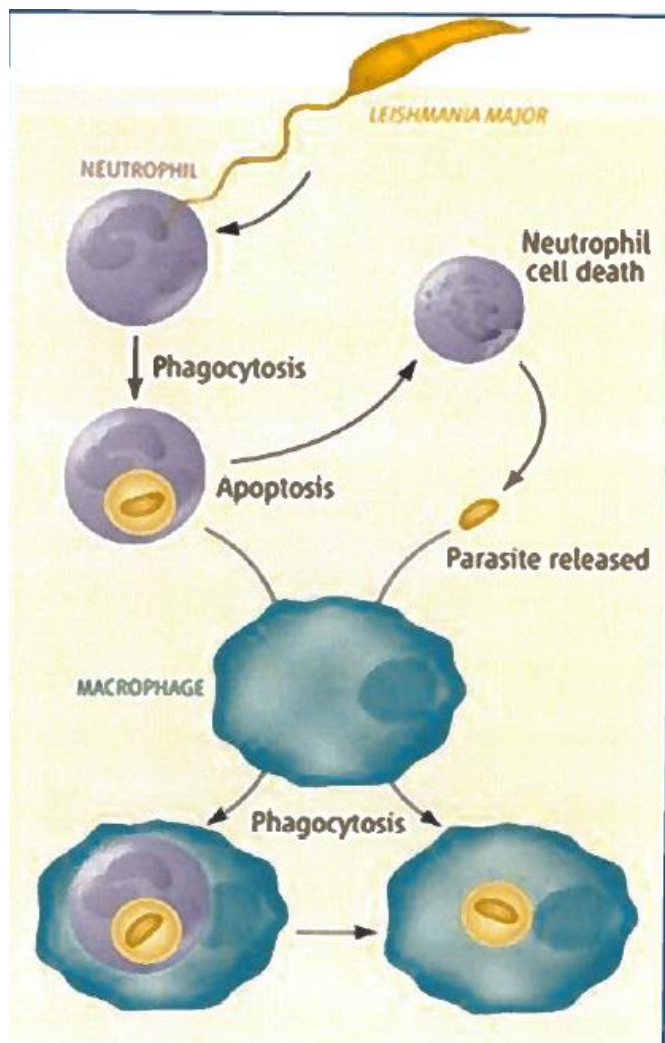
Leur rôle dans la leishmaniose reste toujours compliqué ; ils peuvent tuer les parasites ou les protéger selon l'espèce de parasite et l'hôte.

Par exemple, *Leishmania amazonensis* les promastigotes sont tués par les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) [68] [69] (FIGURE 27 -a); cependant, les protéines salivaires du phlébotome peuvent protéger les parasites contre la mort médiée par les

neutrophiles [70]. Ainsi, on ne sait toujours pas si les TNE ont un rôle protecteur in vivo.

En revanche, l'absorption des neutrophiles apoptotiques par les macrophages et les CD après *L. major*, l'infection peut limiter l'activation des macrophages et des CD, conduisant à une meilleure survie des parasites [71] [72]. Cependant, ce processus peut ne pas se produire avec chaque *Leishmania* spp. car l'apoptose n'a pas été observée après *Leishmania mexicana*[73] .

Les neutrophiles favorisent également un recrutement accru des CD dépendant du CC-chimiokine ligand 3 (CCL3)20, et l'expression de marqueurs apoptotiques sur les neutrophiles favorise leur phagocytose préférentielle par les DC.



(John *et al.*, 2008)

Figure 20 : Modèle du cheval de Troie dans l'infection par *L. major* [74] [75]

C'est la question que ce sont posés John et Hunter via cette phrase très imagée : « le neutrophile agit-il en tant que soldat ou en tant que cheval de Troie ? [74] [75] » selon cette deuxième hypothèse le neutrophile servirait de véhicule au parasite et permettrait l'entrée de ce dernier de manière silencieuse dans le macrophage ,ce qui constitue pour leishmania un abri temporaire dans lequel il se cache de toute attaque ,puisque le parasite est caché dans le neutrophile ,il n'interagit pas directement avec les récepteurs de surface du macrophage et de ce fait il n'est pas reconnu .

De plus la phagocytose des neutrophiles apoptotiques n'entraîne pas de réponses inflammatoires à cause de l'inhibition de la production de facteurs pro-inflammatoires (IL1 B, IL8 , TNF alpha) et d'une augmentation de TGF -beta (facteur anti inflammatoire).

Il est important de noter que le neutrophile survit au-delà de sa durée de vie habituelle, quelque soit le scénario choisit par Leishmania, jusqu'à trois jours ce qui coïncide avec le pic de recrutement des macrophages.

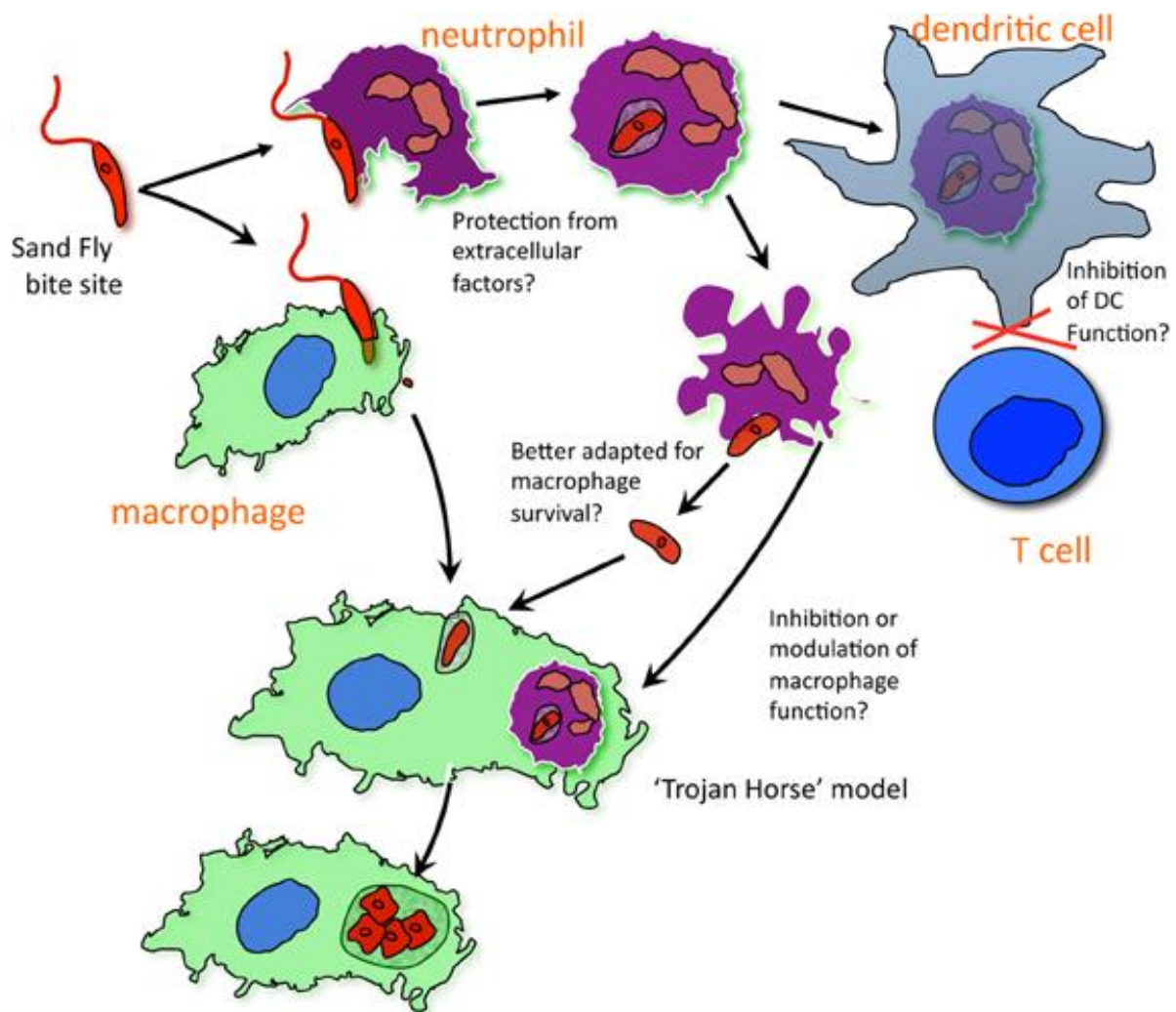


Figure 21 : Le rôle immunomodulateur des neutrophiles au site de l'infection : [76]

Les promastigotes métacycliques déposées dans la peau par les phlébotomes infectées sont absorbés par les neutrophiles qui sont recrutés rapidement au site de la pique, ces derniers sécrètent des molécules apoptotiques. L'englobement des cellules infectées et non infectées ou des corps apoptotiques par les macrophages peut inhiber l'activation des macrophages infectés dans le site inflammatoire. L'infection initiale des DC dermiques semble avoir lieu principalement dans le contexte de leur capture de neutrophiles parasités. Cette rencontre réduit fortement leur capacité d'amorçage et retarde par conséquent la réponse immunitaire contre le parasite jusqu'à ce que la réponse neutrophilique aiguë soit résolue.

un

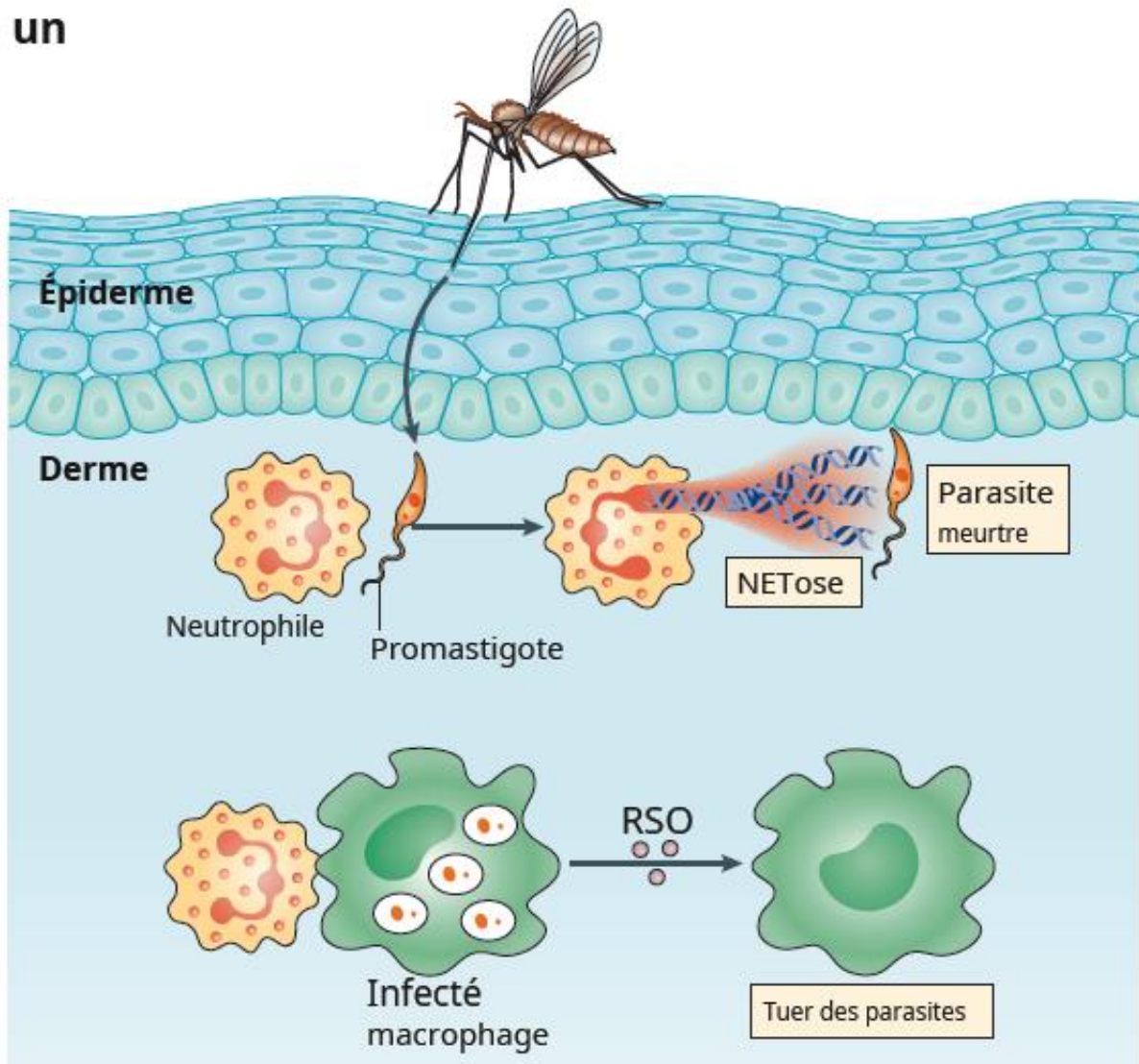


Figure 22 : L'implication des cellules innées dans la persistance du parasite et le contrôle de l'infection.

un[[66]

Au début de l'infection par *Leishmanie* parasites, les neutrophiles peuvent libérer des pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) et tuer *Leishmanie* promastigotes (NETosis). Les neutrophiles vivants ou nécrotiques peuvent également activer les macrophages infectés et induire le contrôle des parasites d'une manière dépendante des espèces réactives de l'oxygène (ROS).

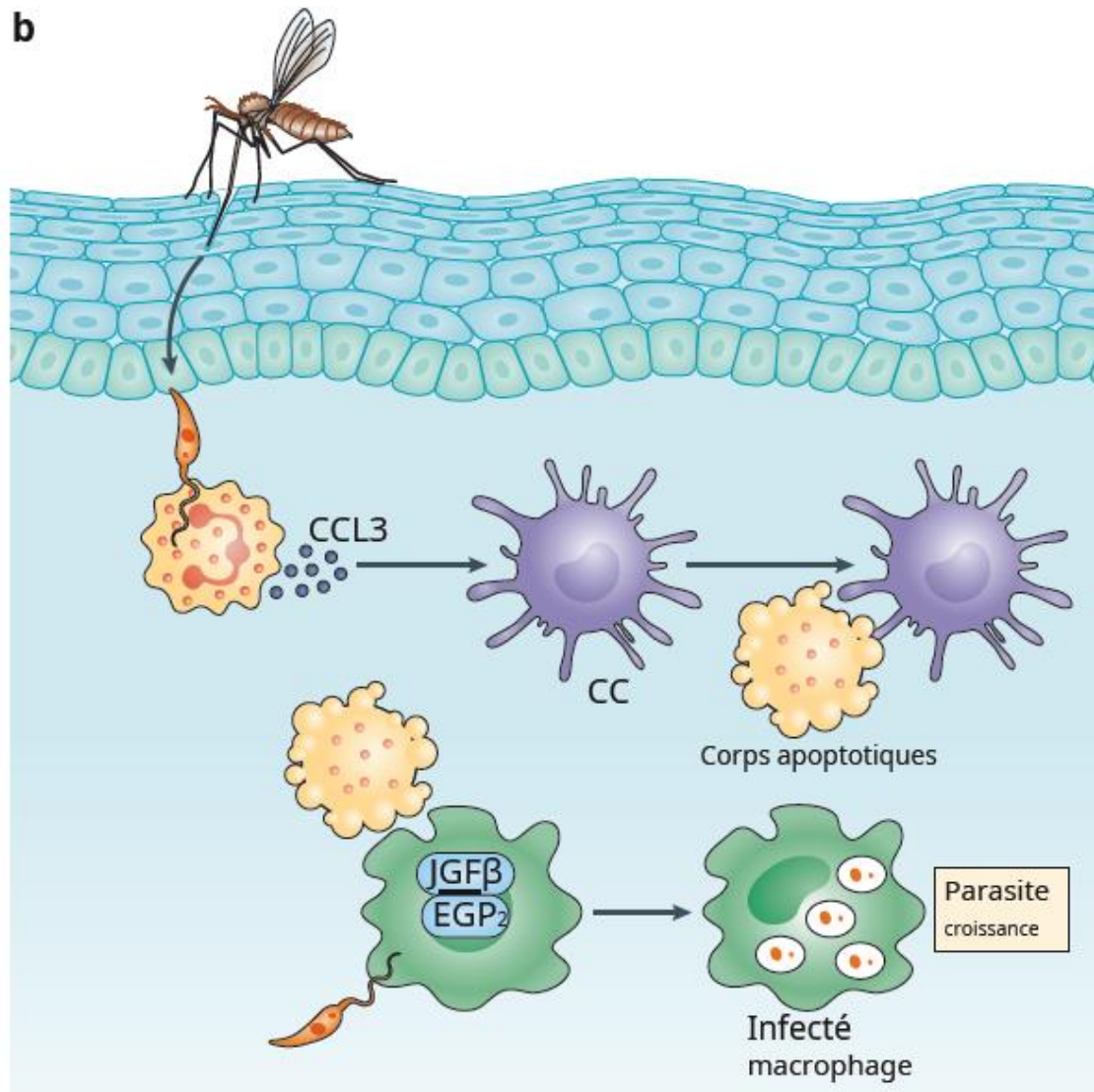


Figure 23 : L'implication des cellules innées dans la persistance du parasite et le contrôle de l'infection[66]

b Les neutrophiles sont présents tôt après l'infection par Leishmanie et recrutent des cellules dendritiques (CD) sur le site de l'infection en produisant le ligand CC-chimiokine 3 (CCL3).

Après la mort par apoptose dans la peau, les neutrophiles suppriment l'activation des CD et des macrophages, ce qui entraîne une croissance parasitaire et une activation inefficace de T helper 1 (TH 1) cellules et CD8+ cellules.

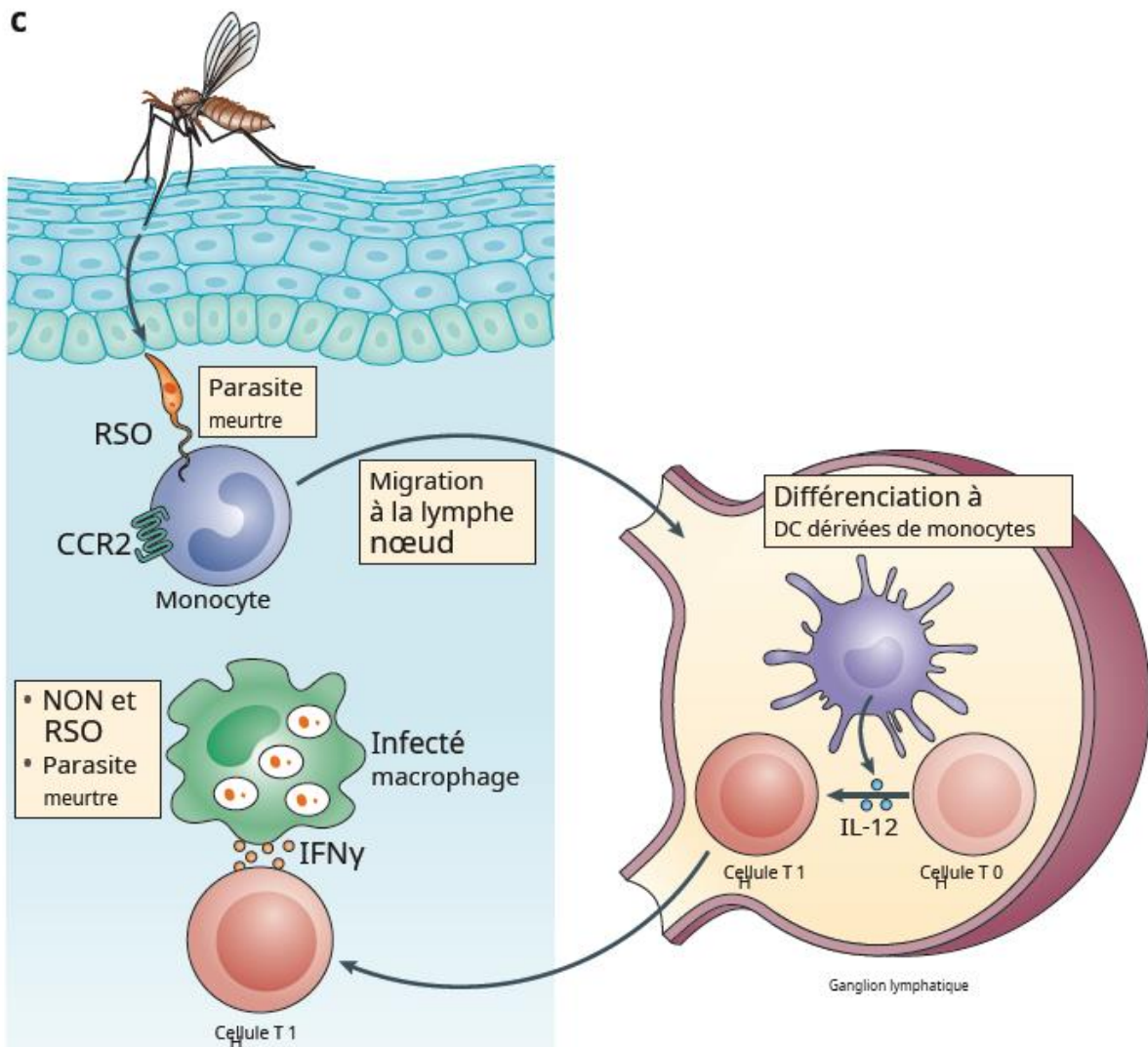


Figure 24 : L'implication des cellules innées dans la persistance du parasite et le contrôle de l'infection[66]

Les monocytes sont également recrutés du sang vers les lésions de Leishmanie d'une manière dépendante du CC-chimiokine récepteur 2 (CCR2); Contrairement aux neutrophiles, les monocytes sont efficaces pour tuer Leishmanie parasites en produisant des ROS.

Les monocytes se différencient également en DC, migrent vers les ganglions lymphatiques et favorisent la différenciation de TH1 cellules en produisant de l'interleukine-12 (IL-12). Les cellules TH1 migrent alors vers la peau et éliminent les parasites en induisant la production de monoxyde d'azote (NO) et/ou en favorisant la bouffée respiratoire. IFN γ , interféron- γ ; EGP2, prostaglandine E2; TGF β , facteur de croissance transformant- β .

1.1.3. Rôles des macrophages :

Le macrophage cellule –hôte de ces parasites joue un rôle primordial dans la réponse Immunitaire.

Comme les neutrophiles, ces dernières peuvent capturer des microorganismes par phagocytose. Dans le cas des leishmanies, la phagocytose des promastigotes est mise en route par l'engagement des récepteurs CR1 et CR3 avec les protéines C3b et C3bi fixées à la surface des promastigotes.

Une fois à l'intérieur des macrophages, les promastigotes vont se métamorphoser en amastigotes par la formation de vacuoles parasitophores (VP), soit la forme pouvant survivre et proliférer dans l'environnement hostile des phagolysosomes, qui contiennent des quantités importantes de protéines lysosomiales dans un milieu acide avec un pH inférieur à 5, les amastigotes sont des organismes acidophiles dont le métabolisme est optimal entre pH 4 et 5,5. Ils sont résistants aux hydrolases et notamment aux protéases lysosomiales.

L'infection des macrophages par des pathogènes intracellulaires induit généralement la production rapide de facteurs chimiotactiques (MIP-1 α , MCP-1) et de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12) qui vont provoquer et amplifier la réaction inflammatoire en attirant et en activant d'autres cellules du système immunitaire. [66]

Les macrophages infectés par des microorganismes produisent généralement des molécules toxiques comme les dérivés actifs de l'oxygène et le monoxyde d'azote (NO). Même si ces phénomènes sont observés chez les souris infectées par les leishmanies, celles-ci ont évolué de manière à limiter la production de ces molécules qui pourraient leur être fatales en agissant sur la protéine kinase C ou en dégradant l'un de ses substrats : la protéine MRP, les molécules responsables de cette inhibition sont : La LPG et gp63, et Les glyco-inositol-phospholipides, qui sont présents en abondance dans la membrane plasmique des leishmanies. et donc les macrophages ne produisent que peu ou pas d'IL2 une cytokine pourtant déterminante dans le développement d'une immunité protectrice. [66]

1.1.4. Rôles des cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques (CD) sont une famille de cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, qui siègent dans un état immature, capables d'absorber et de traiter l'antigène, dans tous les tissus périphériques non lymphoïdes et fonctionnent donc comme sentinelle du système immunitaire.

Après contact avec des micro-organismes ou des substances associées à une infection ou une inflammation, les DC subissent un processus de maturation et migrent vers les zones de cellules T des organes lymphoïdes. Là, ils présentent des antigènes aux cellules T naïves et modulent leurs réponses.

Le processus de maturation consiste en :

- (1) une expression accrue du **complexe majeur d'histocompatibilité (MHC)** et des molécules **costimulatrices** ou d'adhésion telles que CD40, CD80, CD86 et CD54 .
- (2) régulation à la baisse de la capture d'antigène et de la capacité phagocytaire
- (3) sécrétion accrue de **cytokines**;
- (4) différents modèles de récepteurs de **chimiokines** : l'expression et la production de chimiokines, permettant la migration des DC et le recrutement d'autres types de cellules.

Les DC absorbent les antigènes via différents groupes de familles de récepteurs, tels que les récepteurs **Fc** pour les complexes antigène-anticorps, les récepteurs de **lectine** de type C (**CLR**) pour les glycoprotéines [77] et les récepteurs de reconnaissance de formes (**PRR**) tels que les récepteurs de type Toll (**TLR**), qui permettent aux DC de reconnaître un large éventail de stimuli microbien. [78]

L'information est transmise des DC aux cellules **T** via une structure complexe, appelée **synapse** immunologique, qui est une organisation moléculaire spécialisée qui se produit au niveau de la région de contact entre les DC et les cellules T. Elle est essentiellement composée du récepteur des lymphocytes T et de la molécule du CMH, qui présentent le peptide antigénique, mais comprend également des molécules de co-stimulation et d'adhésion (principalement CD40–CD40L et CD28–CD80) et des récepteurs cytokine–cytokine. De plus, les CD sont

essentiellement flexibles et peuvent favoriser les phénotypes de lymphocytes T auxiliaires (Th) 1, Th2 ou régulateurs, commandés par les signaux d'amorçage des facteurs microbiens et dérivés des tissus.

Les DC activées peuvent produire de l'IL-12p70, qui régule la prolifération Th1, la production de l'interféron (IFN)-gamma et la capacité parasiticide des macrophages activés ; il s'agit d'un processus critique pour le confinement des infections causées par des agents pathogènes intracellulaires, y compris même *Leishmanie* infection.

Cependant, il s'agit d'un mécanisme spécifique et étroitement régulé nécessitant le signal médié par CD40L, afin de protéger l'hôte contre les réactions immunitaires pathologiques potentiellement nocives médiées par les Th1.

La sécrétion de cytokines anti-inflammatoires par les DC, comme l'**IL-10**, peut également empêcher l'induction d'une réponse immunitaire exagérée. [79]

L'effet de l'infection sur les DC peut varier selon *Leishmanie* espèces, les DC dérivées de monocytes, infectées par des promastigotes métacycliques (c'est-à-dire des parasites au stade infectieux) puis stimulées par le **CD40L**, ont montré une capacité différente à sécréter de l'IL-12p70, selon la *Leishmanie* espèce employée pour l'infection.

En réalité *L. major*, qui est responsable de la leishmaniose cutanée auto-cicatrisante, induit la libération d'IL-12p70, différemment de *L. tropica*, qui peut provoquer des lésions cutanées persistantes. . Ces effets opposés peuvent être liés à la différence des molécules de surface des leishmanies LPG et GIPL, qui montrent une grande diversité entre les différentes espèces. [80]

1.1.4.1 Interaction Leishmania-parasite / cellule dendritique :

a. Inhibition de la migration des DC :

L'inhibition de la migration des DC pourrait représenter un stratagème permettant aux agents pathogènes d'échapper au système immunitaire de l'hôte.

Les promastigotes *L. major* sécrètent des produits qui inhibent la motilité des DC spléniques murines in vitro [81].

La voie des chimiokines-chimiokines récepteurs peut être impliquée dans cette inhibition. En fait, les DC peuvent être recrutées sélectivement en raison de leur expression de différents récepteurs de chimiokines : les chimiokines qui apparaissent dans des conditions inflammatoires et agissent sur CCR1, CCR2, CCR5 et CCR6 attirent les DC immatures vers les sites affectés. [82]

Après captation antigénique, au cours de la maturation, il s'effectue une modification des récepteurs des chimiokines : CCR1, CCR2 et CCR5 sont régulés à la baisse et remplacés par CCR7 et CXCR4, permettant ainsi aux DC de migrer dans les ganglions lymphatiques drainants en réponse aux chimiokines correspondantes [82].

L'absence de CCR2 déplace le L. major-phénotype résistant à un état sensible dominé par les cytokines Th2 [83]. Par ailleurs, Leishmanie infection peut moduler différemment l'expression des récepteurs de chimiokines sur les cellules hôtes.

b. Inhibition de la maturation CD :

Les résultats de différentes enquêtes suggèrent que Leishmanie parasites ont tendance à retarder la maturation des DC pour favoriser l'établissement de l'infection avant le début de la réponse immunitaire acquise.

Après l'infection par L.major chez des souris résistantes au C57BL avec une faible dose de parasite dans un site dermique, il y a eu une phase silencieuse prolongée d'amplification du parasite dans la peau, avant l'apparition des lésions et de l'immunité, suggérant une altération de l'activation des DC. [84].

c. Interaction CD-Leishmanie : DC-SIGN :

La non-intégrine ICAM-3- spécifique aux DC (DC-SIGN) est la CLR qui est exprimée presque exclusivement sur les DC différenciées myéloïdes sanguines et dérivées des monocytes tissulaires. Elle est largement étudiée non seulement en tant que récepteur de liaison aux agents pathogènes, mais également en tant que médiateur des interactions des cellules DC-T et en tant que mécanisme d'échappement pour les agents pathogènes intracellulaires, qui peuvent cibler DC-SIGN pour déplacer le Th1 protecteur vers des cellules Th2. [85].

Depuis la liaison de DC-SIGN par distinct , Leishmanie espèces et souches peuvent favoriser la survie et la persistance du parasite, il a été suggéré que ce récepteur pourrait être une cible thérapeutique pour la leishmaniose cutanée et viscérale. [86].

2. Réponse à médiation cellulaire :

La réponse immunitaire protectrice de la leishmaniose cutanée est une réponse à médiation cellulaire (des cellules CD4 Th1 et CD4 Th2). Les patients qui ne parviennent pas à développer une réponse protectrice des cellules Th1 développent une maladie, souvent malgré une forte réponse en anticorps. Ceci est plus clairement observé chez les patients avec DCL. En revanche, les patients présentant une forte réponse des cellules Th1 développent également une maladie grave, mais dans ce cas en raison d'une inflammation plutôt que d'un nombre massif de parasites. [76].

Ce spectre n'est pas propre à la leishmaniose cutanée. Par exemple, dans une autre maladie cutanée, la lèpre, la maladie va de la lèpre lépromateuse dans laquelle il y a une absence d'une forte réponse des lymphocytes T et aucun contrôle de la bactérie à la lèpre tuberculoïde dans laquelle les bactéries sont rares, et la réponse immunitaire provoque la maladie. [76].

Leishmanies parasites se répliquent dans les cellules myéloïdes, y compris les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques.

En parallèle de l'immunité innée ,la migration des DC dans les ganglions de drainage du site de l'infection active la réponse immunitaire adaptative, Tout d'abord, les DC dégradent les peptides parasitaires et les expriment à la surface liés aux molécules du CMH-II, associé à la production des molécules nécessaires à la co-stimulation des lymphocytes T (CD80, CD40, CD86) . Le complexe antigène-CMH II est reconnu par les récepteurs des lymphocytes T (TCR) CD4+ ; une activation des lymphocytes a alors lieu dans le ganglion entraînant ensuite une expansion de la population lymphocytaire.

2.1. Action des cellules lymphocytes T CD4 :

Contrairement aux cellules de l'immunité innée qui reconnaissent des structures ou des molécules chimiques qui ne se trouvent que chez les microorganismes pathogènes (par exemple le LPG dans le cas des leishmanies), les lymphocytes T CD4+ possèdent à leur surface des récepteurs (TCR) qui reconnaissent des complexes formés par des peptides antigéniques associés de manière non covalente à des molécules de surface codées par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Grâce à des mécanismes de recombinaison permettant d'engendrer un grand nombre de TCR différents à partir d'un petit nombre de segments génétiques, le compartiment T du système immunitaire des mammifères est constitué de plusieurs millions de lymphocytes T reconnaissant chacun un ligand peptide/CMH particulier.

Ces cellules, que l'on qualifie de naïves parce qu'elles n'ont encore jamais rencontré leur ligand spécifique, passent ensuite dans le sang et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires : les ganglions lymphatiques et la rate.

En l'absence de situation inflammatoire, ces lymphocytes T naïfs ne séjournent que quelques heures dans ces organes qu'ils quittent en passant dans la lymphe (dans le cas des cellules des ganglions) ou dans le sang (dans le cas des cellules de la rate).

Pour que ces lymphocytes T puissent jouer un rôle dans le développement d'une immunité anti infectieuse, une phase d'expansion est donc nécessaire. Dans le cas des leishmanies, l'activation et l'expansion sélective des lymphocytes T antiparasite s'effectue dans le ganglion lymphatique qui draine le site de l'infection.

2.1.1. Activation, différenciation et migration des lymphocytes T :

Des cellules dendritiques présentant à leur surface des molécules du CMH associées à des peptides de *L. major* commencent à être détectées dans le ganglion 24 heures après l'infection. Même si il n'a pas encore été possible de déterminer dans quelle région du ganglion se trouvaient ces cellules, des études effectuées dans d'autres modèles expérimentaux suggèrent fortement qu'elles sont localisées dans la zone T du ganglion. Les cellules dendritiques chargées en antigène se trouvant à proximité des lymphocytes T, les conditions sont donc a priori réunies

pour que les lymphocytes antiparasites soient activés et prolifèrent.

Des études montrent que l'infection par *L. major* induit une expansion à la fois transitoire et très rapide des lymphocytes T anti-parasite dans le ganglion drainant. Cette expansion s'accompagne d'une progression rapide de ces lymphocytes à travers le cycle cellulaire et de changements phénotypiques caractéristiques de l'activation lymphocytaire : expression de CD69, augmentation de l'expression de CD44 et du récepteur des chimiokines CXCR5. L'expansion des lymphocytes T antiparasite dans le ganglion est maximale **3 jours** après l'infection. [73] Ces cellules apparaissent ensuite dans la circulation sanguine, dans la rate et, curieusement, dans le foie. Une fois activés, les lymphocytes T anti-parasite se différencient en cellules effectrices productrices de cytokines, les lymphocytes T antiparasite se différencient principalement en lymphocytes T de type Th1 qui sécrètent de l'IFN- γ , une cytokine indispensable au contrôle de la multiplication du parasite [16]. Ainsi, l'introduction d'une mutation dans le gène de l'IFN- γ ou l'administration d'anticorps anti-IFN- γ à des souris de génotype sauvage, provoque une augmentation de la charge parasitaire et une nécrose progressive des lésions.

La différenciation des lymphocytes T en cellules Th1 nécessite l'interaction entre **CD154**, une protéine de la famille du **TNF- α** exprimée à la surface des lymphocytes T, et son récepteur **CD40** présent à la surface des cellules dendritiques et des lymphocytes. Ainsi, des souris porteuses de mutations dans les gènes de CD40 ou de CD154 sont incapables de développer une réponse protectrice de type Th1.

La fixation de CD154 à CD40 semble donc avoir pour fonction principale de stimuler la production d'**IL-12**, un mécanisme compatible avec le rôle déterminant de cette cytokine dans la différenciation des lymphocytes T en cellules Th1. [73]

2.1.2. Rôle de l'IL12 :

Il existe encore une controverse sur la nature des cellules qui produisent de l'IL-12 chez les souris infectées. De plus, il est difficile de déterminer si l'IL-12 agit de manière directe sur les lymphocytes T ou de manière indirecte en favorisant la production d'IFN- γ par les cellules NK (natural killer).

Ces deux hypothèses ne sont d'ailleurs pas exclusives l'une de l'autre et il est très probable que les deux phénomènes se produisent simultanément.

En effet, l'IL-12 est un activateur puissant des cellules NK, et l'élimination des cellules NK au moment de l'infection provoque une dissémination plus rapide du parasite sans toutefois compromettre la guérison des animaux. De plus, des études in vitro ont montré que l'IL-12 agissait directement sur les cellules T CD4⁺ naïves en activant la transcription du gène de l'IFN- γ et en inhibant celle du gène de l'IL-4 via le facteur de transcription STAT-4 et la protéine T-BET. [87]

2.1.3. Rôle de l'INF gamma :

L'interféron gamma (ou IFN γ) est une cytokine soluble dimérisée qui est le seul membre de la classe des interférons de type II.

IFN γ est une cytokine essentielle à l'immunité innée et adaptative, un activateur important des macrophages et inducteur de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II.

L'IFN γ est sécrété par les cellules T auxiliaires (plus précisément, les cellules Th1), les lymphocytes T cytotoxiques (cellules CTL), les macrophages, les cellules épithéliales des muqueuses et les cellules NK.

L'IFN γ est le seul interféron de type II et il est sérologiquement distinct des interférons de type I ; il est labile en présence d'acides, tandis que les variantes de type I sont stables en présence d'acides.

Dans la leishmaniose, le contrôle des parasites dépend de l'activation de ces cellules par l'**IFN-g**, l'IFN- γ agit au début de l'infection en favorisant la production de **IL-1**. De plus, sa présence permet aux lymphocytes T de conserver leur capacité de réponse à l'**IL-12** en maintenant à leur surface des niveaux d'expression élevés de son récepteur.

Enfin, l'IFN- γ favorise indirectement le développement d'une réponse Th1 en limitant l'expansion des lymphocytes Th2. [55]

La principale source d'IFN-g qui conduit à la protection dans la leishmaniose cutanée est la cellule **T CD4**, bien que les cellules T CD8 et les cellules NK puissent également contribuer à la protection.

On peut définir l'immunité protectrice chez les modèles expérimentaux et chez l'homme comme la capacité de protéger contre le développement de la maladie, qui peut ne pas conduire à l'élimination complète des parasites. Bien que cette protection puisse nécessiter de l'IFN-g, comme discuté ci-dessus, il est également clair que l'IFN-g en soi ne conduit pas toujours à l'absence de maladie.

L'IFN- γ (produit par les lymphocytes) et l'IL-18 (produit par les macrophages) agissent comme cofacteurs de l'IL-12 ; L'IFN- γ en favorisant la production d'IL-1 β et la persistance des récepteurs à l'IL-12 à la surface des lymphocytes ; l'IL-18 en favorisant une orientation Th1 de la réponse lymphocytaire NKT.

l'IL-18 agit en synergie avec l'IL-12 pour favoriser la différenciation des lymphocytes en cellules de type Th1 . Ainsi, des souris de la souche CD1 porteuses d'une mutation dans le gène de l'IL18 produisent des quantités réduites d'IFN- γ et présentent une résistance diminuée à L. major . [88] Une augmentation transitoire de la charge parasitaire sans diminution de la production d'IFN- γ a également été observée chez des souris C57BL/6 déficientes en IL-18.

L'IFN-g et le TNF sont importants pour l'activation des macrophages et le contrôle des parasites, un excès des deux cytokines peut être associé à des réponses immunitaires pathologiques et il est possible qu'une réponse Th1 mal régulée conduisant à des niveaux élevés d'IFN-g et le TNF contribue à cette inflammation chronique. [55]

2.1.4. Rôle des lymphocytes T CD8 :

Les cellules T CD8+ peuvent également façonner la réponse immunitaire adaptative précoce à la leishmaniose en produisant de l'IFN γ dans les ganglions lymphatiques.

Suite à la résolution d'une primo-infection chez la souris, une population de CD8+ sont conservés, ce qui contribue à l'immunité après réinfection ou provocation après vaccination. [55]

Ces lymphocytes T CD8+ n'ont pas été caractérisés en profondeur, et on ne sait pas s'il s'agit de lymphocytes T effecteurs maintenus en raison de la présence de parasites persistants, ou s'ils incluent également des lymphocytes T mémoire authentiques. Bien que CD8+ peuvent contribuer à la protection dans les vaccins expérimentaux contre la leishmaniose cutanée, CD8+ ont également un rôle pathogène dans la leishmaniose cutanée, ce qui suggère qu'ils pourraient être des cibles sous-optimales pour les stratégies vaccinales.

La cytotoxicité a d'abord été associée à la gravité de la maladie chez les patients *L. amazonensis* infection à la fin des années 1990. Des études ont montré que les cellules sanguines périphériques des patients atteints de leishmaniose muqueuse présentaient une capacité **cytolytique** plus élevée que celles des témoins sains et des patients atteints de leishmaniose cutanée. [89]

Les patients infectés à *L. Braziliensis*, à mesure que la maladie progresse des lésions précoces (non ulcérées) aux lésions tardives (ulcérées), le rapport entre les taux de CD4+ et CD8+ Les lymphocytes T changent, et plus CD8+ Les cellules T se trouvent chez les patients présentant des lésions ulcérées. [90] Contrairement au CD4+ Cellules T qui expriment IFN γ , Les cellules T CD8+ dans les lésions ont un profil **cytotoxique** marqué par l'expression de **granzyme**. [91]

Le Profilage transcriptionnel à l'échelle du génome des lésions *L. braziliensis*-infectés a confirmé que la cytotoxicité est une signature majeure de *L. braziliensis*. De plus, l'expression des gènes associés à la fonction cytolytique et des gènes impliqués dans la fonction de barrière cutanée étaient négativement corrélées, suggérant que la cytotoxicité et la perte de l'intégrité de la peau se produisent ensemble dans *L. braziliensis* maladie chez l'homme. [66]

L'activité cytolytique du CD8+ pendant *Leishmanie* infection a également été visualisée par microscopie confocale à disque tournant. Ces résultats montrent que les CD8 cytolytiques sont pathogènes lorsqu'un grand nombre est recruté pour *Leishmanie* lésions.

De plus, des infections antérieures par des agents pathogènes connus pour induire une grande quantité de CD8+ Réponse des lymphocytes T (comme le virus de la chorioméningite lymphocytaire ou *Listeria monocytogenes*) étaient associés à un développement accru des lésions suite à une provocation ultérieure avec *L. majeur*. [66]

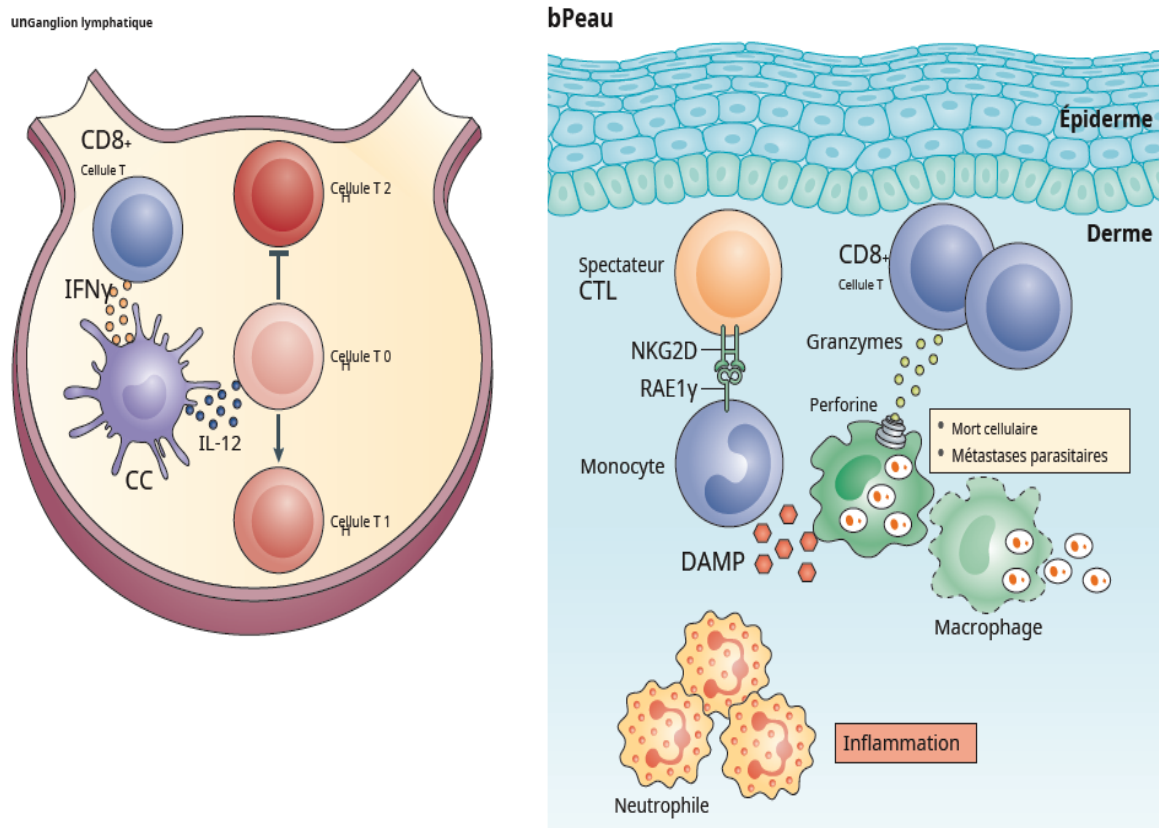


Figure 25 : Le double rôle du CD8+ Cellules T dans la leishmaniose. [66]

un|

Lors de l'amorçage de T helper 1 (TH1) cellules, les cellules T CD8+ produisent de l'interféron- γ (IFN γ) dans les ganglions lymphatiques et activent les cellules dendritiques (CD) pour produire l'interleukine-12 (IL-12) nécessaire à TH1 différenciation cellulaire et Suppression des cellules TH 2. Ne sont pas représentées les cellules tueuses naturelles qui peuvent également fournir la production initiale d'IFN γ nécessaire à TH1 différenciation cellulaire.

b|

Dans la peau, des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques du parasite et de proximité sont présents. Les CD8+ spectateurs reconnaissent les signaux - transcrit précoce de l'acide rétinoïque 1 γ (RAE1 γ) chez la souris et séquence A liée au polypeptide du CMH de classe I (MICA) et MICB chez l'homme - qui sont présents à la surface des cellules innées telles que les monocytes.

Les lymphocytes T CD8+ induisent la mort des cellules cibles d'une manière dépendante du groupe 2 tueur naturel, membre D (NKG2D).

Les CD8+ qui reconnaissent l'antigène Leishmanie favorise la cytotoxicité médiée par les granules dans la peau et induit la mort des cellules cibles.

Les cellules mortes libèrent des parasites et des modèles moléculaires associés aux dommages (DAMPs), ce qui entraîne la propagation du parasite et une inflammation grave.

2.2. la destruction des leishmanies parasites :

Une fois activés dans le ganglion drainant le site de l'infection, les lymphocytes T anti-parasite sont vraisemblablement recrutés au niveau du site inflammatoire.

Cette hypothèse communément admise n'a toutefois jamais été démontrée expérimentalement puisqu'il n'a pas encore été techniquement possible de visualiser les lymphocytes T anti-parasite au niveau du site inflammatoire. Il semble toutefois acquis que la mobilisation des lymphocytes T anti-parasite conduit à une élimination des parasites par deux mécanismes complémentaires qui mettent en jeu les macrophages :

- ◆◆ Un de ces mécanismes est la destruction des **macrophages** infectés et le relargage des amastigotes dans le milieu extracellulaire.

Ce phénomène dépend de l'interaction entre **CD95L**, une molécule de la famille du TNF- α exprimée à la surface des lymphocytes Th1, et son récepteur **CD95**, une molécule dont l'engagement induit la mort par apoptose et dont l'expression à la surface des macrophages infectés est augmentée par l'**IFN- γ** . [92]

Les lymphocytes Th1 agissent sur les macrophages, via la liaison d'un ligand de Fas (Fas-L) avec Fas (= CD95), qui déclenche un signal induisant l'apoptose des macrophages infectés ceci est amplifié par l'interféron l'**IFN- γ** , qui augmente l'expression de Fas par les macrophages.

◆◆ Le deuxième mécanisme par lequel les lymphocytes T participent à l'élimination des leishmanies est l'activation des propriétés leishmanicides des macrophages.

Cette activation est principalement due à l'induction par l'IFN- γ de l'expression de la NO **synthase** (iNOS) , une enzyme qui catalyse la synthèse d'un composé toxique pour les amastigotes, le monoxyde d'azote (**NO**) . Ainsi, la protéine iNOS a pu être détectée en quantité importante dans les sites inflammatoires et dans les ganglions lymphatiques de souris infectées par *L. major* [93]. En outre, des souris porteuses d'une mutation dans le gène de iNOS succombent à l'infection [94]. Un résultat similaire a été obtenu en traitant des souris de génotype sauvage avec un inhibiteur de iNOS.

Les ROS font également partie des effecteurs parasitocides du macrophage [95]. [96] [97]. A la différence des RNS, les RO ne sont pas indispensables pour l'élimination des parasites.

En effet, dans des modèles de souris KO ne produisant pas de ROS (souris GP91 phox -/-), la clairance parasitaire est retardée mais possible, alors que dans le modèle ne produisant pas de NO (iNOS -/-) il n'y a pas de clairance parasitaire .

La différenciation des lymphocytes en lymphocytes Th1, efficaces pour la destruction des parasites, est déterminée dès la synapse immunologique entre les DC et les lymphocytes. [98] [99].

Les différentes molécules de co-stimulation ont été étudiées sur des modèles de souris KO et par utilisation d'Anticorps bloquants, et parmi CD28, CD27, CD30 et CD40, seul **CD40** a montré son rôle indispensable dans la différenciation des lymphocytes vers la voie Th1.

Cependant, l'injection d'IL-12 à des souris KO pour le CD40 permet de rétablir les capacités d'orientation vers la voie Th1 et le contrôle de l'infection . Cette cytokine, produite par les macrophages et par les DC [100] [101] , est donc indispensable pour une réponse efficace contre le parasite . Tout d'abord, elle favorise l'orientation Th1[102] (par activation de la production d'IFN- γ et répression de l'IL-4 via le facteur de transcription STAT 4 [103] et ensuite elle active les lymphocytes natural killer (NK).

B-2-1- Leishmaniose /mémoire immunologique :

La résolution d'une primo-infection par *Leishmanie* conduit à une immunité de longue durée

contre la réinfection qui est médiée principalement par les CD4+, et donc La plupart des individus ayant déjà contracté l'une des formes de leishmanioses au cours de leur vie deviennent résistants à une seconde infection.

Cependant, un faible nombre de parasites subsistent après la résolution des lésions en raison d'une régulation négative médiée par l'IL-10 de la réponse immunitaire.

Ces parasites persistants maintiennent une population de Leishmanie -effecteur spécifique CD4+ qui peuvent réagir immédiatement après une nouvelle provocation.

Certaines de ces cellules T circulantes ont récemment été caractérisées comme CD4 à vie courte+LY6C+Tbet qui, lors d'une nouvelle provocation, migrent vers le site de provocation et favorisent la destruction des parasites.

En plus de ces lymphocytes T effecteurs à courte durée de vie, Leishmanie-cellules T spécifiques avec une mémoire effectrice T (TEM) phénotype cellulaire existe, mais on ignore actuellement s'ils survivent en l'absence de parasites persistants.

De ce fait on distingue deux sous populations distinctes: Les cellules T mémoires centrales (TCM) et les cellules T mémoires effectrices (TEM) :

- Les TCM sont caractérisées par l'expression des marqueurs d'adhésion CD62L et CCR7, ce qui leur permet de circuler à travers le sang et les ganglions lymphatiques.

Après une stimulation antigénique, les TCM prolifèrent rapidement et fournissent un pool de cellules T différenciées et spécifiques de l'Ag pour combattre une seconde infection.

- Les TEM, n'expriment pas les marqueurs d'adhésion : le CD62L et le CCR7, ils ont une fonction effectrice comme la sécrétion des cytokines et la cytotoxicité (Sallusto et al., 1999; Sallusto et al., 2004).

Les TEM se différencient des T effecteurs par leur capacité à persister après l'élimination du pathogène.

Étant donné que les cellules Th1 mémoire résidentes peuvent être maintenues en l'absence de parasites persistants, elles constituent une bonne cible pour le développement de vaccins.

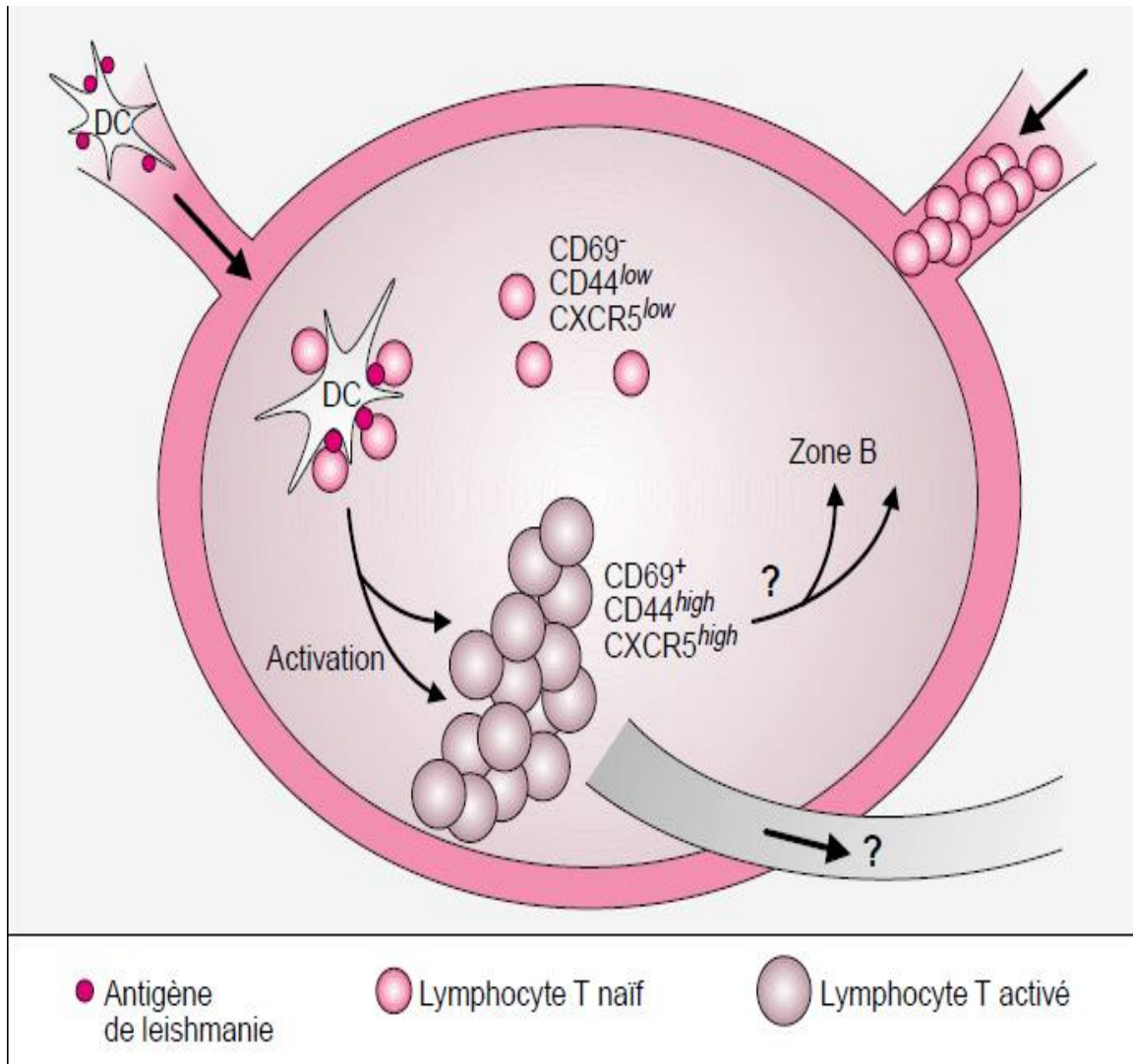


Figure 26 : L'activation et la différenciation des lymphocytes T CD4+.. [54]

Les cellules dendritiques chargées en antigènes parasitaires activent les lymphocytes T naïfs présents dans le ganglion lymphatique.

L'activation provoque une augmentation de la taille des cellules, leur progression à travers le cycle cellulaire, et des modifications phénotypiques comme l'expression à leur surface de la molécule CD69 ou l'augmentation de l'expression de la molécule CD44 ou du récepteur de la chimiokine CXCR5. Une fois activés, les lymphocytes T activés migrent vraisemblablement vers la zone B du ganglion ou quittent le ganglion par les vaisseaux lymphatiques efférents.

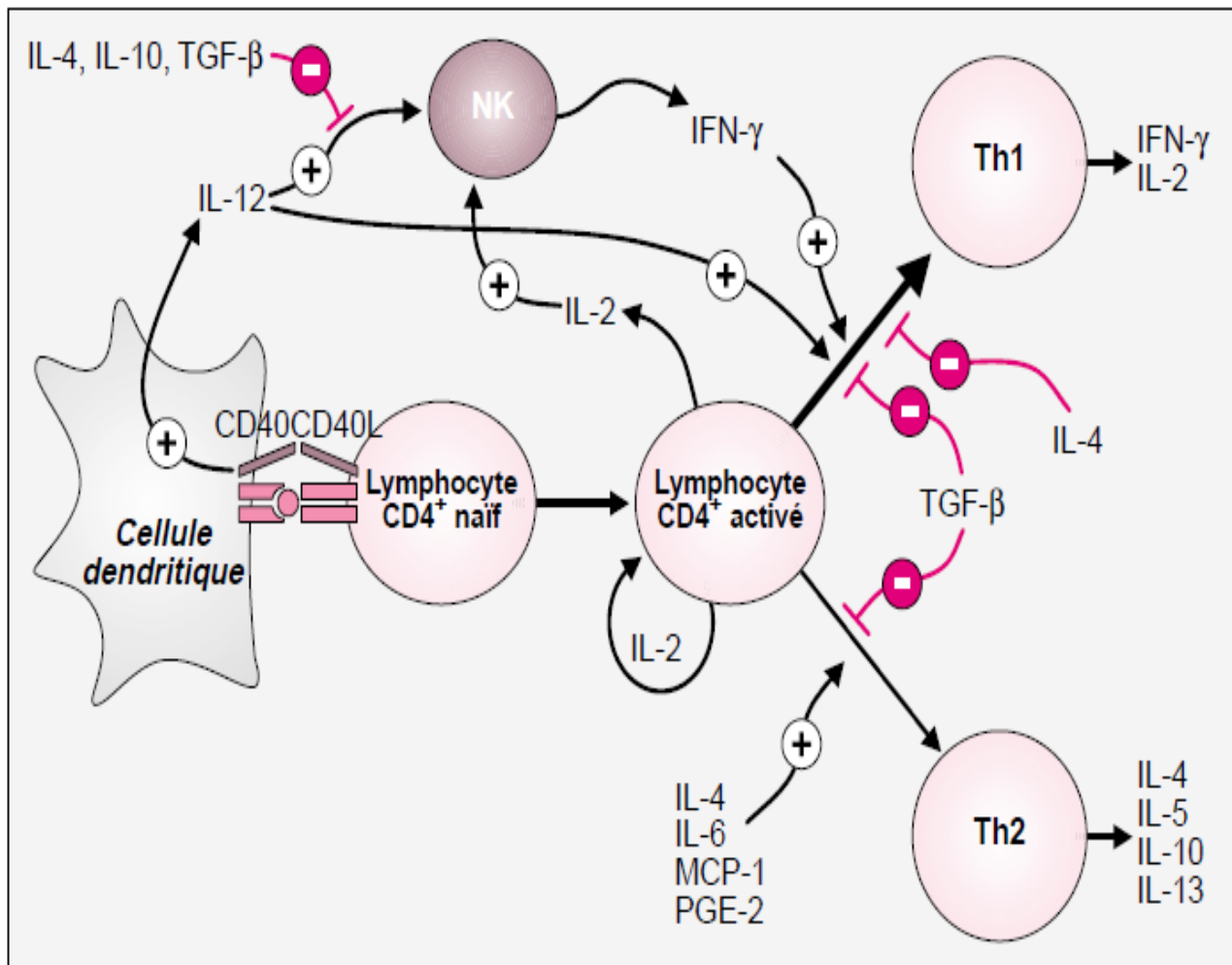


Figure 27 : Les paramètres influençant la différenciation des lymphocytes T CD4+ : .
[54]

L'activation des lymphocytes T naïfs dépend de l'interaction entre le TCR exprimé à la surface de ces cellules et le ligand peptide/CMH présenté par les cellules dendritiques.

La fixation de CD40L à son récepteur CD40 induit la production d'IL-12 par les cellules dendritiques. L'IL-12 stimule la production d'IFN- γ par les cellules NK et favorise la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules Th1.

Le schéma met également en évidence la polarisation préférentielle des lymphocytes T naïfs en cellules de type Th1 et le rôle de différentes cytokines dans l'orientation de cette polarisation.

[54]

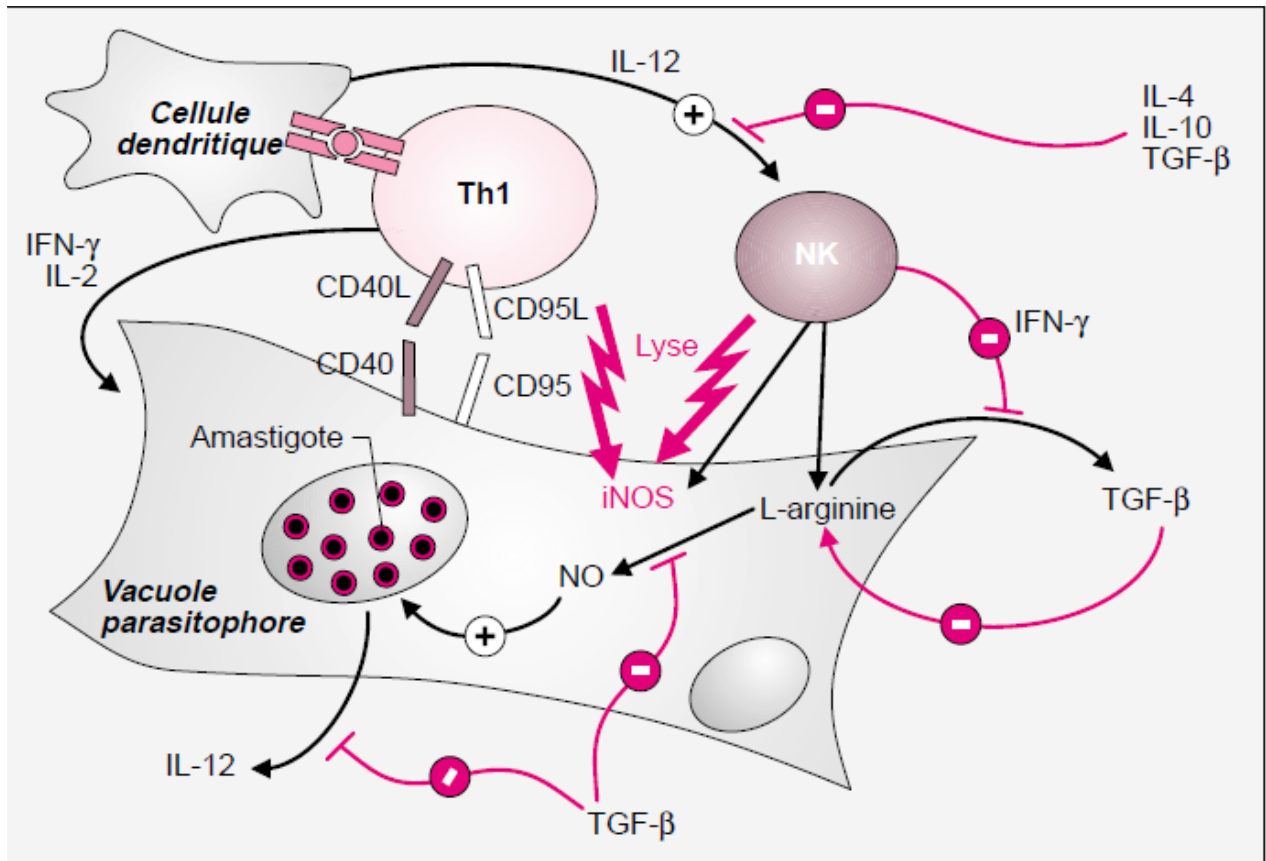


Figure 28 : La destruction des leishmanies. . [54]

Le schéma représente un macrophage infecté et sa vacuole parasitophore contenant des amastigotes. Chez les souris des souches résistantes, les macrophages infectés sont activés par l'IFN- γ produit par les lymphocytes Th1 et les cellules NK. Cette activation stimule la production de l'enzyme iNOS qui catalyse la formation de NO à partir de L-arginine.

Le schéma met également en évidence le rôle de l'IL-12 produite par les cellules dendritiques et les macrophages dans la stimulation des cellules NK. Le rôle de l'IL-4, de l'IL-10 et du TGF- β dans l'inhibition des fonctions leishmanicides des macrophages est également indiqué.

3. Réponse à médiation humorale :

La connaissance des bases immunologiques des leishmanioses et de la réponse de l'hôte est fragmentaire et largement pragmatique.

Le parasite *Leishmania* est principalement intracellulaire et la réponse humorale ne semble pas jouer un rôle important au cours de l'infection.

Le spectre immunologique observé chez les patients atteints de leishmaniose va des individus avec une forte réponse cellulaire T, caractérisée par une hypersensibilité de type retardée (DTH) et des niveaux élevés d'interféron- γ (IFN γ), aux personnes qui n'ont pas de réponse DTH mais qui peuvent avoir des **niveaux élevés d'anticorps**. [55]

Car *Leishmania* spp. sont tués par les macrophages activés par l'IFN γ et ne sont pas **neutralisés par les anticorps**, les individus avec une forte DTH ont peu de parasites dans leurs lésions, alors que ceux avec seulement une réponse humorale sont incapables de contrôler la charge parasitaire. [104]

Les tests sérologiques démontrent des anticorps sériques, et non une immunité, Comme pour de nombreuses infections tissulaires, le titre sérologique ne mesure pas nécessairement la capacité de défense spécifique de l'hôte. Cela n'exclut pas une base d'anticorps pour le mécanisme de défense de l'hôte. Cela implique plutôt que ces anticorps sont cellulaires et localement concentrés, vraisemblablement dans la peau ou autour des phagocytes infectés et d'une certaine manière liés à une infiltration locale par des lymphocytes et des plasmocytes.

Les anticorps libérés dans le sang ne sont pas efficaces pour aider cette réponse immunitaire localisée. Les **caractéristiques pathologiques particulières des différentes leishmanies sont intimement liées au degré de localisation de la réponse de l'hôte et au confinement des macrophages infectés**. [104]

Un test immunologique fiable capable de distinguer les anticorps liés aux cellules et les processus protecteurs spécifiques actifs dans les tissus est nécessaire.

Peut-être que le test d'anaphylaxie cutanée passive (PCA) pourrait être utilisé. Des tests in vitro pourraient être développés pour mesurer l'attraction des lymphocytes spécifiquement activés

vers les macrophages infectés plutôt que non infectés.

3.1. Rôle négatif de la réponse B :

Les lymphocytes B contribuent à la sensibilité des souris BALB/c infectées par le *L. major*. En effet, des souris BALB/c **sans IgG** présentent des lésions et une charge parasitaire moindres, contrairement aux BALB/c normales (Miles et al, 2005).

De plus, des souris BALB/c **déficientes en lymphocytes B** présentent moins de lésions, résistent au parasite et développent une réponse Th1 (Ronet et al, 2008). Ainsi, dans ce modèle, les cellules B contribuent activement à la mise en place d'une réponse Th2 et à la sensibilité des souris BALB/c à l'infection.

3.2. Rôle protecteur de la réponse B :

D'autres publications décrivent un rôle protecteur des lymphocytes B et des anticorps produits. L'utilisation d'anticorps anti- μ , qui bloque la production de lymphocytes B chez des souris C3H infectées par *L. major*, ces dernières qui sont normalement résistantes deviennent sensibles (Scott et al, 1986).

Les anticorps produits par les lymphocytes B contribuant aussi à l'internalisation du parasite par les cellules dendritiques, il a été observé qu'en absence d'anticorps, les souris infectées présentent des lésions et une charge parasitaire plus élevées ainsi qu'une réponse T et une production d'IFN γ diminuées (Woelbing et al, 2006).

3.3. Transfert passif d'immunité humorale [105] [105] [106] [107]

Le transfert d'immunité de la mère à l'enfant ne se fait pas par les anticorps transmis par le lait dans la leishmaniose cutanée (Gitel'zon, 1933; Rodjakin, 1957) et *L. enriettii* du cobaye (Demina, 1964).

Les anticorps peuvent très bien être transférés de cette manière mais, comme dans la leishmaniose viscérale humaine, il n'y a aucune preuve que ces anticorps soient fonctionnellement protecteurs.

Adler & Nelken (1965) ont démontré que le transfert passif de l'hypersensibilité cutanée retardée en utilisant un antisérum humain, mais ils n'ont pas réussi à montrer un transfert passif

réussi lorsqu'ils utilisent du sang total ou des globules blancs prélevés sur des donneurs humains hypersensibilisés. Le sang total ou les globules blancs ont été inoculés par voie intradermique à un volontaire qui a ensuite été provoqué avec de la leishmanine. Dr LA Stauber (communication personnelle) indique que dans son laboratoire le Dr Doisia a réussi à démontrer un transfert passif de sensibilité chez des cobayes inoculés par voie intradermique avec de l'antisérum de lapin. Doisia a constaté que la technique d'inoculation choisie, la quantité d'antisérum utilisée et le choix de l'hôte étaient cruciaux pour le succès du transfert passif de sensibilité. Le Dr KJ Ott, un autre étudiant du Dr Stauber, a démontré la réduction d'une surinfection chez des souris inoculées avec un antisérum de cobaye. Ces deux résultats sont très intéressants et témoignent d'un regain d'intérêt pour les aspects sérologiques de la leishmaniose viscérale.

CHAPITRE 4 : ASPECTS CLINIQUES DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE :

I. Les formes cliniques de la leishmaniose :

L'infection par les parasites leishmanies provoquent chez l'individu infecté des expressions cliniques diverses groupées en trois formes principales selon le tropisme du parasite en cause :

- + La leishmaniose viscérale (LV)
- + La leishmaniose cutanée (LC)
- + La leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM).

Il est cependant à noter que la grande majorité des infections resteront asymptomatiques tout en induisant une réponse immune, probablement protectrice, comme en témoigne l'hypersensibilité acquise aux antigènes leishmaniens.

Il existe un lien assez étroit entre l'espèce leishmanienne en cause et la forme clinique. Les manifestations cliniques sont modulées par des facteurs tels que la virulence de la souche parasitaire, l'espèce phlébotomienne vectrice ou encore le profil immunitaire de l'individu infecté.

1. Les leishmanioses cutanées de l'ancien monde :

Selon les différentes régions touchées, plusieurs appellations sont attribuées à cette forme de leishmaniose, entre autres : le Bouton d'Orient, le bouton d'Alep, de Delhi, le Clou de Briska, le clou de Jéricho

Elles sont induites par *L. infantum* dans le bassin méditerranéen, *L. aethiopica* en Afrique, *L. major* et *L. tropica* au Moyen Orient et au Maghreb.

1.1. Leishmania Tropica :

Ce parasite est l'agent de la forme sèche du Bouton d'Orient anthroponotique,

Dans la LC à *L. tropica*, l'atteinte papulonodulaire unique du visage reste prédominante mais des formes ulcéronodulaires, végétantes ou ulcérovégétantes existent également dans les foyers récents.

Cette affection couvre une vaste aire géographique : Asie centrale, Afrique del'Ouest, du Nord

et de l'Est ; Proche et Moyen-Orient.

a. Période d'incubation :

La période de temps séparant la piqûre infectante de la lésion varie entre 1 et 12 mois, Ceci n'exclut pas toutefois que, dans des cas isolés, ce délai ne se réduise à quelques jours ou, à l'inverse, ne s'allonge à 1 an ou plus.

b. Période d'invasion :

La lésion cutanée débute par une tache rouge carmin, devenant vite une papule, petite et inflammatoire qui apparaît au point d'inoculation, à peine surélevée, et se transforme en quelques jours en un nodule infiltré rouge, lisse ou recouvert de squames blanchâtres ou franchement vésiculeux.

Elle ressemble à un grand furoncle abortif mais évoluant **sans douleur** et sans adénopathies, parfois **un peu prurigineux**.

Elle augmente régulièrement de taille, pour atteindre en quelques semaines les dimensions de la lésion définitive : la lésion leishmanienne typique : ulcération croûteuse reposant sur un nodule inflammatoire, mal limité de deux à trois centimètres de diamètre.

Cette lésion est généralement unique (mais parfois existent de très nombreux boutons simultanés), siégeant au niveau des zones découvertes accessibles au phlébotomes (la face, les mains, les avant bras et les pieds).

c. Phase d'état :

À la phase d'état, la lésion leishmanienne est bien circonscrite, avec des limites en général précises. La peau s'ulcère au centre de la papule, la croûte émet des prolongements « en stalactites » dans la profondeur de l'ulcère qui recouvrent entièrement l'ulcération tandis que la lésion s'agrandit.

Elle mesure entre un demi- et une dizaine de centimètres de diamètre et a une forme arrondie ou ovalaire, régulière, plus rarement un contour irrégulier, géographique

d. Evolution :

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



Photo 1 : Leishmaniose cutanée à Leishmania Tropica . [108]



Photo 2 : Leishmaniose cutanée (Photothèque Urgences médicales pédiatriques)

1.2. Leishmania Major :

La leishmaniose zoonotique ou rurale ou forme humide, causée par *L. major* peut simuler de nombreuses autres maladies de la peau avec différentes formes cliniques :

la forme papulo-nodulaire et la forme impétigène, Les formes ulcérées, cutanéomuqueuses, lupoïdes et sporotricoides ,Les types eczématiformes, érysipéloïdes, verruqueux, psoriasiformes et pseudotumoraux , ce qui peut entraîner une propagation importante de cette maladie et une augmentation de la morbidité et de la résistance aux médicaments.

Ce grand polymorphisme peut être le résultat d'une association complexe entre la génétique du parasite et la réponse immunitaire de l'hôte.

L. major est l'espèce isolée de la lésion cutanée la plus répandue dans l'Ancien Monde avec une large répartition géographique de l'Afrique de l'Ouest à l'Asie centrale , mais aussi sur le littoral méditerranéen.

a. Période d'incubation :

Elle est nettement plus courte (10 à 45 jours) et dépasse rarement 4 mois.

b. Période d'invasion :

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

c. Période d'état :

Elle commence par l'ulcération de la papule, l'ulcère est plus creusant, l'inflammation est très marquée, s'accompagnant d'une lymphangite et d'adénopathies.

L'ulcération s'agrandit rapidement pour atteindre un diamètre de 2 à 8cm. Elle est indolore spontanément et au palper.

d. Evolution :

Elle aboutit à la cicatrisation dans un délai qui ne dépasse pas 6 mois.

La cicatrice est de grande taille et particulièrement inesthétique lorsqu'elle siège au niveau de la face indélébile, déprimée parfois rétractile, rosée ou blanchâtre en peau claire, hyper pigmentée sur peau noire.

L'étude de Remadi portant sur les formes cliniques de la leishmaniose cutanée causée par *L. major* chez 166 patients a relaté **12 formes cliniques** parmi les 75 cas de LC zoonotiques causées par *L. major*. Ces formes variaient d'une lésion papulonodulaire légère de moins de 1 cm de diamètre à des formes plus graves, étendues et compliquées. [109]

Dans cette étude la forme ulcéro croûteuse était la plus fréquente (n= 29, 38,66% de *L. Major* cas de LC) et se produisait principalement dans les membres inférieurs.

Il se caractérise généralement par un ulcère indolore à bordure surélevée bien délimitée recouverte d'une croûte brunâtre .

La deuxième forme observée était la forme papulo-nodulaire qui constituait 16 % de cas de *L. major* . Il s'agit d' une papule érythémateuse lisse et superficielle aux bords infiltrés.

Sa taille varie de 0,3 à 1 cm. Le site d'atteinte le plus courant est le visage (50 %).

Parfois, la lésion nodulaire est entourée de petites papules .

La troisième forme est la forme impétigène principalement observée chez les enfants âgés de quelques mois à 10 ans (13,33 % des cas de LC zoonotique), elle apparaît généralement sur le visage ; simulant cliniquement un impétigo. Les lésions étaient superficielles ; croûteuses avec un centre granuleux.



Photo 3 : forme impétigène de LC chez un nourrisson de 18mois [109]

Plus rarement ont été rapportés :

**La forme lupoïde (4 % de tous les cas). Cliniquement, elle se caractérise par une plaque érythémateuse et infiltrée s'élargissant lentement ; ressemblant étroitement à Lupus vulgaire ; et siège à la fois dans les extrémités et le visage.

**La forme sporotricoïde (4 % des cas de LC) ;caractérisée par le développement de nodules sous-cutanés

L'étude de Remadi [109] a aussi rapporté 5 autres formes (1,33 %) sous forme de lésion eczématiforme a sur la main d'une **fillette de 10 ans** ; elle se manifeste par une plaque érythémateuse prurigineuse ressemblant cliniquement à une dermatite allergique de contact (Fig. 3a) ;



Photo 4 : forme eczématiforme [109]

Autre forme decrite est sous forme de lésion verruqueuse sur le membre inférieur d'une **fille de 14 ans ; se caractérisant par une lésion saillante à surface rugueuse et hyperkératosique ressemblant à des verrues et à une verrue cutanée tuberculeuse (Fig. 3c) ;



Photo 5 : LC sous forme de lésion verruqueuse [109]

Aussi la forme pseudotumorale observée sur la jambe d'un **garçon de 11 ans** ; se présentant sous forme d'une lésion en forme de macaron avec une prolifération en relief simulant un carcinome épidermoïde et des mélanomes mélanotiques (Fig. 3^e).



Photo 6 : forme pseudotumorale de LC [109]



Photo 7 : forme ulcéro crouteuse de LC (Photothèque urgences médicales pédiatriques)



Photo 8 : forme impétigène de LC (Photothèque urgences médicales pédiatriques)

1.3. –Leishmaniose cutanée à L.infantum :

La leishmaniose cutanée causée par *L. infantum* provoque généralement une seule lésion nodulaire de la face (c'est à dire qu'il n'y a ni croûte ni ulcération et qu'à l'exception de l'induration et de la couleur, la peau sur la lésion semble presque normale).

L.infantum donne également la leishmaniose viscérale qui se manifeste par une paleur cutanéomuqueuse ; une splénomégalie dans un contexte fébrile, le tableau clinique est généralement semblable à celui de *L.major*, siégeant souvent dans les parties découvertes et pouvant évoluer pendant au moins deux années.



Photo 9 : Leishmaniose cutanée chez un nourrisson de 14 mois (Photothèque urgences médicales pédiatriques)

→ Il s'agissait d'un nourrisson de 14 mois ; sans ATCD anté ou périnataux particuliers ; vacciné selon le PNI ; avec un bon développement psychomoteur et sans notion de consanguinité qui a été admise pour paleur cutanéomuqueuse .

Depuis 4 mois : contexte d'asthénie, de fièvre non chiffrée et d'altération progressive de l'état général avec apparition de lésions crouteuses de la région inguinale puis périnéale

A l'examen :

- Pâleur cutanéomuqueuse intense
- Fièvre à 39°
- Taches ecchymotiques au niveau de la joue et du pavillon de l'oreille droite.
- Ulcérations génitales.
- SMG à 3TDD

Bilan :

NFS: Pancytopenie : *Hb à 5.4 g/dl normochrome normocytaire
* GB à 4270 élé/mm³, PNN à 30 élé/mm³, lym à 3180 élé/mm³
* PLQ à 54000 élé/mm³

Ionogramme sanguin normal avec une CPR à 52mg/L, VS à 133mm/H

Le diagnostic de certitude a été posé par la mise en évidence des corps de leishmanies au myélogramme avec une sérologie de leishmaniose qui est revenue positive.

L'évolution a été marquée par une bonne cicatrisation avec amélioration clinico-biologique sous antimoine de méglumine.

1.4. – Leishmaniose cutanée à *L. aethiopica* : [110]

Ce taxon est agent de formes cutanées et diffuses zoonotiques de type sec dans les régions montagneuses en Afrique de l'est (Ethiopie, Kenya, Tanzanie, Sud Yemen).

L'affection se propage par des cycles sylvestres. La pathologie est identique à celle du bouton d'orient à *L. tropica*, avec atteinte progressive de tout le corps, lésions ulcéreuses et nodulaires (lèpre lépromateuse) , l'évolution est plus lente et Rebelle au traitement .



Figure 29 : Evolution des lésions de leishmaniose cutanée chez des enfants infectés par *L.aethiopica* après traitement par cryothérapie [110]

2. Les leishmanioses cutanées du Nouveau Monde :

Dans le Nouveau Monde, on observe les leishmanioses tégumentaires sud-américaine, qui sont reconnues par leur gravité vu leur caractère volontiers ulcérant et humide, récidivant (Leishmaniose Cutanée Récidivante), diffus (Leishmaniose Cutanée Diffuse, ou LCD) ou mutilant (Leishmaniose Cutanée Muqueuse, ou LCM) en l'absence de traitement.

Elles sont dues aux parasites appartenant aux 2 complexes **mexicana** et **braziliensis**, qui comprennent chacun plusieurs espèces.

***Les caractères cliniques communs des LC du nouveau monde :**

La période d'incubation varie entre 2-4 semaines en moyennes ; les lésions siègent souvent au niveau des zones découvertes avec une évolution insidieuse, indolore, lente des lésions ; sans

signes généraux .

→ Leishmanioses cutanées localisées

- Leishmaniose cutanée à *L.Brazillensis* (Viannia):

Agent de leishmaniose tégumentaire anthroponotique sylvatique.

a. Période d'incubation :

Varie entre 2-4 semaines.

b. Période d'invasion :

Selon le nombre de piqûres infectantes la lésion initiale, unique ou multiple, réalise une papule indolore et non prurigineuse, parfois d'évolution squameuse, souvent lupoïde à la vitropression, arrondie ou ovale, à contours réguliers, bien limités, pouvant faire évoquer un lupus érythémateux chronique, un lupus tuberculeux, une sarcoïdose, une rosacée, un infiltrat lymphocytaire de Jessner-Kanof, un lymphocytome cutané bénin.

La / les lésions initiales siègent au niveau des zones exposées surtout au niveau du visage (les phlébotomes ne pouvant piquer à travers le moindre vêtement) .

c. Période d'état :

Elle est caractérisée par la constitution de la lésion leishmanienne classique :ulcéro-croûteuse :ulcération centrale recouverte de squames à l'origine d'une croûte épaisse brunâtre très adhérente .

d. Evolution :

Elle est chronique sur plusieurs mois avec extension progressives des lésions dont le diamètre dépasse rarement 10 cm.

Elle laisseront des cicatrices indélébiles, parfois (rarement < 10%)elle évolue vers des formes muqueuses gravissime nommées **Espundia**. Des mois et des années après la guérison d'une lésion ulcérate initiale, peuvent survenir une récurrence au site même de ces cicatrices ou de véritables métastases muqueuses, extensives et mutilantes, sans aucune tendance à la guérison spontanée.

Les mutilations s'étendent aux muqueuses du nez ou de l'oreille, des lèvres, de la bouche et du palais, pouvant provoquer des perforations nasales et des mutilations de la face. Les surinfections sont fréquentes, le pronostic vital est en jeu.



Photo 10 : Mutilation faciale Espundia [111]

- Leishmaniose cutanée à *L.mexicana* :

a. Période d'incubation :

elle varie entre 2-4 semaines .

Les sites de l'infection siègent préférentiellement au niveau des membres inférieurs.

b. Période d'invasion :

La lésion initiale est d'emblée ulcéreuse, avec un ulcère central (parfois très creusant jusqu'à l'aponévrose) et un bourrelet périphérique congestif ,rouge et violacé.

c. Période l'état :

Elle est caractérisée par une dissémination intradermique qui est très fréquente qui se manifeste par des papules de proximité.

Elle s'accompagne également d'une véritable lymphangite parasitaire : un petit cordon nodulaire situé sur le trajet lymphatique de drainage.

d. Evolution :

Souvent lente (jusqu'à 20 ans). Elle peut aboutir aussi à des formes mutilantes très graves comme : «ulcères des chicleros» ou « des gommiers» au Mexique.



Photo 11 : Ulcère de chicleros [112]

→ Leishmanioses cutanées diffuses :

Elle s'observe avec *L. (L) amazonensis* et *L. (L) pifanoi* mais parfois également avec *L. (V) braziliensis*.

Cette forme clinique survient sur un terrain d'immunodépression cellulaire.

Le tableau clinique est tout à fait semblable dans l'Ancien et le Nouveau Monde.

Il est marqué par l'apparition de nodules isolés de petite taille qui se multiplient et confluent en nodules plus gros pour former de larges plaques infiltrées et étendues sur l'ensemble du corps.

L'évolution est lente et progressive souvent fatale.

→ Leishmaniose cutanée post Kala Azar : [113]

Le PKDL (post-kala-azar dermal leishmaniasis) est une complication cutanée et/ou ophtalmologique retardée de la leishmaniose viscérale due à *L.donovani*.

Elle se voit plus fréquemment chez les **nourrissons** et chez les patients ayant reçu un traitement incomplet et chez des patients vivant avec le VIH en phase de reconstitution immunitaire, après

un diagnostic antérieur ou de manière simultanée à une leishmaniose viscérale.

L'éruption commence généralement autour de la bouche d'où elle se propage à d'autres parties du corps en fonction de la gravité.

La présentation clinique se caractérise par une éruption maculaire, maculopapuleuse et nodulaire, d'autres manifestations inhabituelles comprennent les types annulaires, verruqueux, papillomateux, fibroïdes ou xanthomateux ont été décrites.

La plupart des cas surviennent dans le sous-continent indien (Inde, Népal, Bangladesh) et en Afrique de l'Est (Soudan, Éthiopie, Kenya), où *Leishmania donovani* est le parasite responsable.

L'intervalle auquel la PKDL suit la LV est de **0 à 6 mois** au Soudan et de **2 à 3 ans** en Inde.

La transmission peut être aussi bien anthroponotique que zoonotique, les rongeurs et les canidés étant des réservoirs candidats.

D'autres zones endémiques de LV comprennent des pays du bassin méditerranéen, où *Leishmania infantum* est l'espèce impliquée, et le Nouveau Monde, où l'identique *Leishmania chagasi* circule; dans les deux zones, les canines sont les hôtes réservoirs

Cette affection cutanée a tendance à devenir chronique.

La PKDL est donc considérée comme un réservoir de parasites leishmanies, en particulier pendant les périodes inter-épidémiques de LV.

Chez les patients soudanais [113] les lésions de PKDL surviennent préférentiellement dans des cicatrices qui deviennent plus proéminentes et régressent à nouveau après traitement, avec trois degrés cliniques de gravité :

- Au premier degré, une éruption maculopapuleuse ou nodulaire dispersée survient principalement au visage avec ou sans quelques lésions sur la partie supérieure de la poitrine et des bras.
- Le deuxième degré est défini comme une éruption maculopapuleuse ou nodulaire dense couvrant la majeure partie du visage et s'étendant à la poitrine, au dos, aux bras et aux jambes, devenant progressivement moins distale, avec seulement des lésions dispersées sur les avant-bras et les jambes.

- ☛ Le grade trois est défini comme une éruption maculopapulaire ou nodulaire couvrant la plupart des parties du corps, y compris les mains et les pieds.

La distribution et la séquence de propagation du visage à d'autres parties du corps n'ont pas été décrites dans la PKDL indienne dans des études longitudinales.

CHAPITRE 5 : DIAGNOSTIC DES LEISHMANIOSES CUTANÉES :

Le diagnostic de la leishmaniose est orienté par le tableau clinique et des notions épidémiologiques (traités dans les chapitres ci-dessus).

L'aspect clinique des lésions peut être très suggestif, mais n'est pas totalement spécifique du diagnostic de la leishmaniose cutanée.

Ainsi le polymorphisme des lésions leishmaniennes peut simuler de nombreuses autres dermatoses:

L'ulcère tropical simple (infection bactérienne favorisée par le climat humide), l'ulcère variqueux chronique, la néoplasie cutanée, les infections fongiques (par exemple, chromoblastomycose) et les mycobactérioses cutanées (tuberculose, mycobactérioses atypiques et lèpre), les dermatoses inflammatoires (psoriasis, Pyoderma gangrenosum)

Le diagnostic différentiel doit inclure les états infectieux et non infectieux

I. Arguments d'orientation :

1. Cliniques :

- L'origine géographique du patient .
- La notion de séjour en zone d'endémie : toute lésion cutanée persistant plus de 2 semaines et rebelle aux traitements classiques doit faire évoquer le diagnostic de leishmaniose [114], et donc doit inciter à obtenir une confirmation parasitologique du diagnostic avant de s'engager dans un traitement anti-leishmaniose systémique/local.

Puisque les pathologies cutanées constituent l'un des motifs les plus fréquents de consultation les données issues du Geosentinel surveillance network (www.istm.org/geosentinel) permettent de disposer d'une cartographie des pathologies du voyageur en fonction des pays visités.

- Le caractère indolore des lésions, sauf en cas de surinfection.
- La localisation unique et /ou multiple en zone découverte accessible au phlébotome.
- L'évolution lente et chroniques des lésions vers des cicatrices indélébiles.

2. Biologiques :

- Anomalies hématologiques :

La numération formule sanguine (NFS) peut être strictement normale comme on peut avoir des perturbations intéressant les différentes lignées sanguines, surtout si co-infection Leishmaniose /VIH.

- Syndrome inflammatoire

-Le taux de CRP (Protéine C réactive) est souvent élevé .

Les protéines de phase aiguë de l'inflammation sont définies comme des protéines dont la concentration dans le sang périphérique augmente de plus de 25 % au cours de l'inflammation. Leur concentration dans le sérum est augmentée au cours des processus inflammatoires infectieux et non infectieux et dans les maladies malignes.

Parmi ces protéines de phase aiguë la CRP est parmi l'une des protéines dont la concentration peut augmenter jusqu'à 1000 fois dans les 48 premières heures suivant la blessure.

La surveillance du taux de CRP dans la leishmaniose a été sujet de nombreuses études ; ces dernières ont prouvé que des niveaux élevés de protéine C-réactive dans le sang périphérique au cours de la leishmaniose viscérale prédisent un développement **ultérieur** de la **leishmaniose cutanée post-kala-azar** : [115]

La CRP est légèrement plus élevée chez ceux qui ont ensuite développé une PKDL (groupe 1) que chez ceux qui n'en ont pas développé (groupe 2).

De plus, avant le début du traitement par kala-azar, le chevauchement entre les niveaux de CRP chez les patients des groupes 1 et 2 était limité.

Ces résultats indiquent que déjà au moment du diagnostic de kala-azar, on peut définir deux groupes de patients. Celui dans lequel les taux plasmatiques de protéine C-réactive sont modérément augmentés (jusqu'à 30mg/ml) chez qui il existe un faible risque de développement de PKDL après traitement du kala-azar. Dans l'autre groupe, les patients atteints de kala-azar avec des niveaux élevés de protéine C-réactive plasmatique (plus de 40mg/ml), il existe un risque très élevé que les patients développent une PKDL.

Cette constatation a des implications pratiques dans un pays comme le Soudan, où les patients sont difficiles à suivre car ils vivent souvent dans des zones où les services de santé sont limités et difficiles d'accès.

II. Diagnostic de certitude :

1. Diagnostic parasitologique :

Il repose sur la mise en évidence du leishmanie- parasite ou de son acide désoxy-ribonucléique (ADN) dans un prélèvement cutané. [116]

Le succès est conditionné par la qualité de la procédure d'échantillonnage de la peau.

De préférence il faut échantillonner les zones qui apparaissent les plus jeunes, les plus actives et les moins susceptibles d'être surinfectées.

1.1. Technique de prélèvement :

→ Frottis du suc dermique: [117] [118]

La technique la plus simple est le prélèvement à la curette de Brocq.

IL se fait sous anesthésie locale ce qui permettra de réduire la douleur au cours de la procédure, et faciliter l'échantillonnage et améliorer la qualité.

La xylocaïne à 1% peut être utilisée avec de l'adrénaline, sauf au niveau des extrémités (où l'injection d'adrénaline peut provoquer une nécrose).

L'adrénaline aidera à obtenir un grattage sans effusion de sang, ainsi avec moins de globules rouges sur la lame, la recherche des parasites sous le microscope sera plus rapide et plus facile.

On effectue un nettoyage soigneux de la peau à l'alcool 70% (éviter les dérivés iodés car cela pourrait inhiber la croissance du parasite en culture. Si de l'iode est utilisée, il faudra rincer abondamment.), après avoir enlevé les croûtes qui recouvrent l'ulcération cutanée. [119]

Ensuite à l'aide d'un vaccinostyle ou d'un scalpel stérile, on racle les lésions qui siègent dans la partie infiltrée en bordure loin des zones surinfectées : Pour les lésions **ulcéreuses**, on commence l'incision dans la bordure active et on continue radialement vers l'extérieur sur plusieurs millimètres de peau intacte.

Cette technique peut également être utilisée pour des lésions **nodulaires**.

Certains praticiens pratiquent d'abord une incision (scarification) avant d'obtenir un grattage. Pour cette technique, pincez la peau pour exclure le sang et utilisez une lame de scalpel pour inciser une fente longue et profonde de plusieurs millimètres à travers la peau intacte dans le derme supérieur. Pour les lésions ulcéreuses, envisagez de commencer l'incision dans la bordure active et de procéder radialement à partir de l'ulcère, sur plusieurs millimètres de peau intacte.

Le produit de raclage est étalé sur une lame (il doit être aussi mince que possible) qui sera séché à l'air, fixé dans le méthanol puis coloré au May-Grunwald-Giemsa (MGG).

Il est souhaitable de faire plusieurs prélèvements. La préparation et la lecture de trois lames (plutôt qu'une seule) permet d'augmenter la sensibilité.

→ **Ponction -Aspiration à l'aiguille fine : [120]**

Une technique non invasive, faite à l'aide d'une seringue de 1,0 à 3,0 ml (la meilleure aspiration est obtenue avec des seringues de plus grand volume), montée d'une aiguille à injection sous-cutanée (23 à 27 G, les aiguilles de petit calibre étant particulièrement utiles pour les lésions faciales), de 0,1 ml de sérum physiologique stérile.

Pour les lésions ulcéreuses de la peau, il faut insérer l'aiguille dans la frontière active du derme à travers la peau intacte stérile, ensuite appliquer une aspiration douce, jusqu'à ce que le jus teinté de rose de tissu se retrouve dans le moyeu de l'aiguille.

Une fois la ponction obtenue, on retire l'aiguille de la peau et on décharge l'aspiration dans le milieu de culture adapté (chaque aspiration dans un flacon de culture différent).

Plusieurs ponctions sont nécessaires pour obtenir assez de matériel.

Dans la pratique, un à trois frottis et un à trois prélèvements aspirés par aiguille fine sont généralement suffisants pour confirmer la leishmaniose cutanée.

Si cette première série de tests est négative ou si les aspects cliniques et l'exposition au risque sont peu évocateurs de la leishmaniose, une biopsie doit être réalisée. [119]

→ Biopsie cutanée à l'emporte pièce ou au punch:

Elle se fait à l'aide d'un poinçon de 2-4 mm .

Elle va générer un échantillon de tissu plus large, ce qui est avantageux dans les lésions comportant peu de parasites (lésions chroniques, recherches précédentes négatives).

Elle doit porter sur les bords de la lésion en dehors d'une zone croûteuse.

D'après les recommandations du CDC Practical Guide to Laboratory Diagnosis of Leishmaniasis ,le spécimen de biopsie doit comprendre la zone ulcérée et non ulcérée ,ainsi il faut le diviser en 3 portions : [120]

- * Une partie stérile pour la culture de la leishmaniose et d'autres cultures (bactérienne, mycobactérienne et fongique); la partie placée dans un milieu de culture peut également être utilisé pour la PCR.
- * Une partie pour les frottis d'empreinte
- * Une partie pour un examen histologique des coupes de tissus afin d'aider à éliminer d'autres étiologies infectieuses, mycobactériennes ou fongiques.



V

Figure 30 : Prélèvement dermique ,banque d'image de l'université de Tulane . [121]



1-Nettoyez toute la lésion et ses bords avec de l'alcool à 70 % au moins trois minutes avant l'injection de l'anesthésique.

2-Pincez fermement la lésion afin de prévenir

Retirer la croûte, éliminer le sang avec une gaze, gratter fermement (à l'aide d'un scalpel stérile avec une lame courbe à court-angle) les bords et le centre de la



Déplacer la lame de scalpel doucement sur la surface d'une lame pour déposer une couche mince du matériel raclé. Répéter les opérations sur différentes parties de la zone anesthésiée au moins jusqu'à ce que la moitié de la surface de chacune des trois lames soit recouverte de matériel. [118]



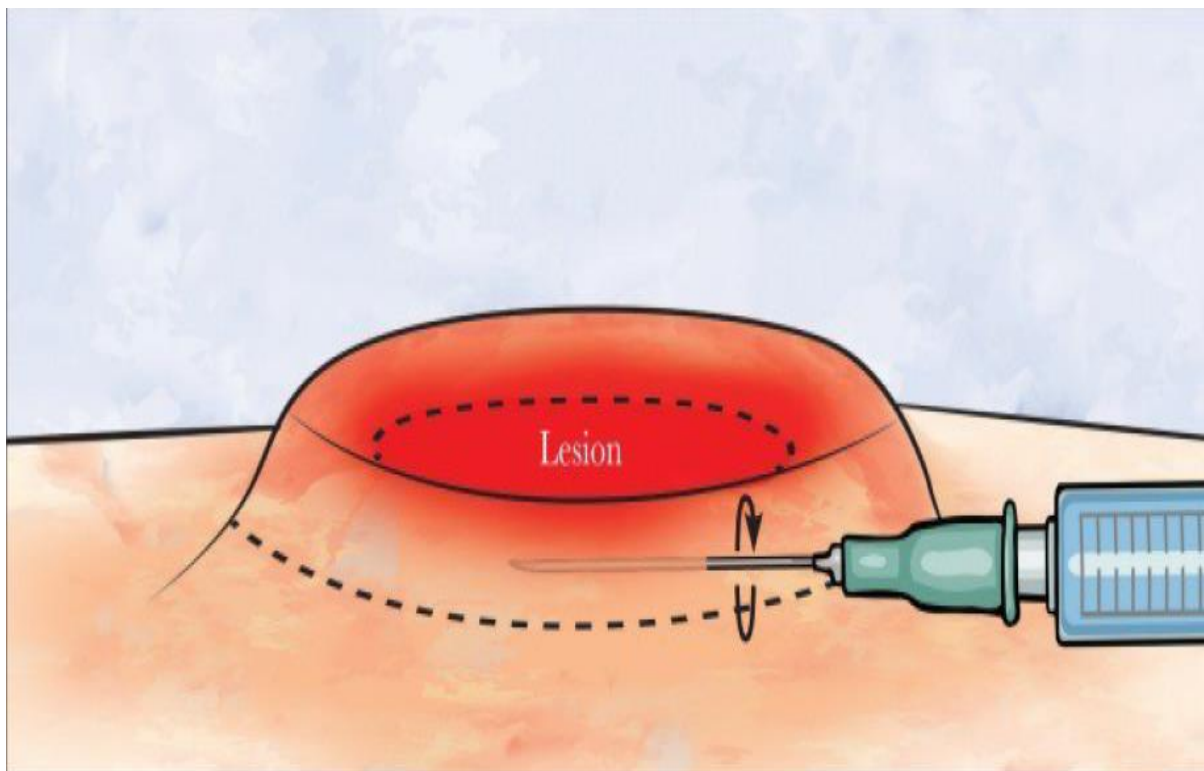


Figure 31 : Aspiration à l'aiguille,

Source : Practical Guide to Laboratory Diagnosis of Leishmaniasis

1.2. Examen direct :

La coloration la plus adaptée à la recherche des leishmanies sur frottis ou appositions est le May-Grunwald-Giemsa ou ses dérivés. [122]

La recherche au microscope optique se fait habituellement au grossissement 400 pour détecter les éléments indicateurs et au 1000 pour identifier les parasites. [118]

L'examen doit être minutieux et prolongé car la densité parasitaire peut être faible.

Les parasites se présentent sous leur forme amastigote, en position typiquement intra-macrophagique mais plus souvent extra-cellulaire.

L'identification formelle nécessite la visualisation d'un noyau rond et ovalaire pourpre, d'un kinétoplaste ponctiforme ou bacilliforme, pourpre plus foncé, et d'une membrane de plasma sur deux formes distinctes.

Selon les données de littérature la positivité de l'examen direct est observée dans 50 à 90,4 % [123]

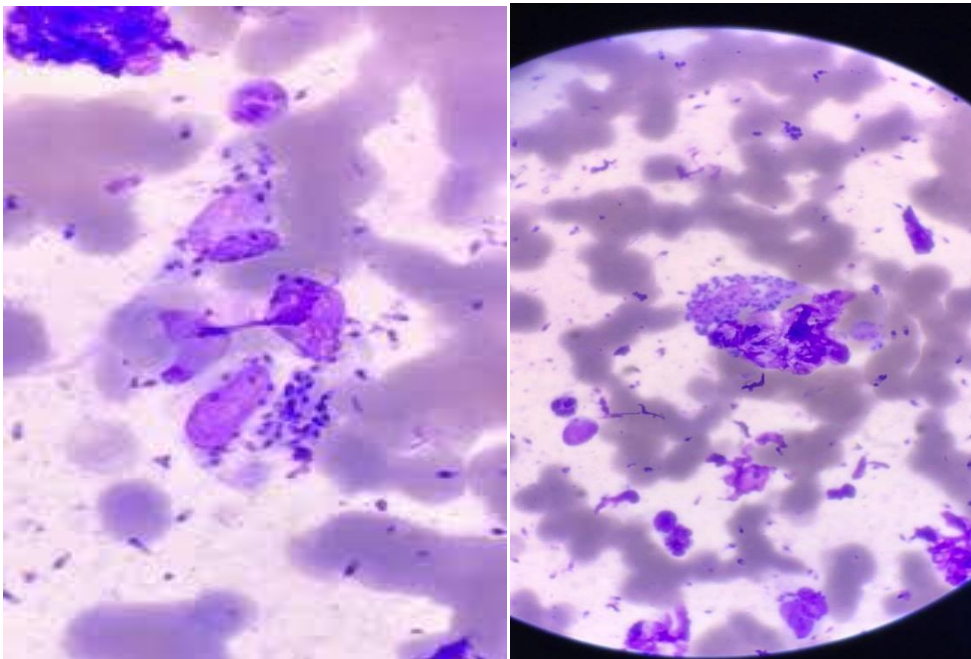


Figure 32 : Leishmaniose cutanée diagnostiquée par examen microscopique après coloration

Source : Laboratoire d'analyses médicales Bionord

Faut Lire le frottis pendant au moins 20 minutes (1000 champs) à grossissements 400x ou 1000x.

Un frottis peut être déclaré positif quand au moins deux amastigotes sont observés.

1.3. Culture :

La culture est un complément indispensable permettant de rendre plus sensible le diagnostic parasitologique, d'identifier le parasite et de tester éventuellement la sensibilité de la souche isolée aux médicaments disponibles.

- La sensibilité de la culture :

Il est important de noter que la culture augmente la sensibilité de l'examen parasitologique, mais au prix d'un éventuel retard diagnostique par rapport à l'examen direct, les auteurs insistent sur la nécessité de garder les cultures un mois avant de rendre un résultat négatif ; en effet 3 cultures de suc dermique ne se sont positives qu'après 4 semaines d'incubation. [124]

Une étude sur la place de la culture dans le diagnostic parasitologique des leishmanioses cutanée en Tunisie a objectivé que la sensibilité est de 83.9% [124]

Il est important à signaler que la sensibilité des cultures dépend également de la **qualité** du **milieu** utilisé, du **nombre** de tubesensemencés, de la **quantité** de matériel inoculé et sa **charge** en parasites

- Le milieu de culture utilisé : [125]

Le milieu NNN reste 100 années après sa mise au point , le plus utilisé en pratique courante .

C'est un milieu facile à préparer, peu coûteux et n'exigeant que du matériel simple disponible dans tous les laboratoires. Selon les recommandations de Nicolle et Berrebi :

- Pour 100 ml de milieu, 90 ml de gélose salée fondue sont additionnés à 10 ml de sang de lapin frais et quelques gouttes de pénicilline G (50 000 UI).
- Le mélange est ensuite soigneusement reparti et refroidi en position inclinée à 15 °C dans des tubes à vis stériles à raison de 6 à 7 ml par tube.
- La conservation s'est fait à + 4 8C pendant une durée ne dépassant pas un mois.

Le milieu NNN ainsi préparé est bi-phasique, la phase solide est représentée par le mélange solidifié à température ambiante et celle du liquide, où vont se multiplier les leishmanies, correspond aux quelques gouttes d'eau condensées lors du refroidissement du milieu.

Le milieu NNN est un milieu riche en nutriments, et donc propice à la prolifération des bactéries et des moisissures. L'utilisation systématique d'antibiotiques et d'antifongiques au besoin n'ont pas toujours suffi pour éviter ou enrayer ces contaminations dues principalement à la présence de bactéries dans l'inoculât dermique déjà surinfecté ou à la souillure par des champignons environnementaux lors de l'ouverture des tubes pour l'inoculation initiale, les lectures ou les repiquages.

Le prélèvement estensemencé donc en culture, quelques gouttes d'eau physiologique stérile sont adjointes, au besoin. De l'urine stérile, préconisée pour les souches difficiles à cultiver.

L'incubation se fait entre 22 et 26 °C, des températures supérieures pouvant être inhibitrices.

La vérification des cultures est habituellement faite une fois par semaine.

La croissance des cellules en culture suit un modèle standard, une étape après l'ensemencement est suivie d'une période de croissance exponentielle appelée la phase logarithmique durant cette phase le parasite se multiplie par division longitudinale sous forme de promastigotes pro-cycliques relativement larges. Puis en 6-7 jours la culture entre dans une phase stationnaire au cours de laquelle apparaissent les formes méta-cycliques qui ne se divisent plus et qui sont infestantes.

En raison de la longévité des cultures, le milieu NNN classique au sang de lapin peut être conservé pour l'entretien des souches en laboratoire.

Pour la fabrication en masse des antigènes, il est recommandé d'utiliser le milieu CCS : cœur-cerveau-sang de mouton : cette technique dans laquelle le sang de lapin est remplacé par le sang de mouton. L'obtention aisée de plusieurs litres de milieu est alors possible sans nuire pour autant au rendement élevé des cultures. [126]

Pour les cultures à partir des souches congelées, les cultures sont effectuées en milieux liquides de type SDM, RPMI, ou Schneider, enrichis avec 10 à 20% de sérum de veau fœtal.

2. Diagnostic moléculaire :

L'identification microscopique et la culture des parasites sont encore les principaux outils de diagnostic utilisés dans de nombreuses régions où la leishmaniose est endémique.

Bien que ces techniques soient très spécifiques pour diagnostiquer la leishmaniose, elles ne sont pas sensibles. [127] Les différentes espèces de Leishmanie ne sont pas aussi faciles à cultiver; la contamination est un risque constant, et des variations d'efficacité entre les différentes formulations de milieu de croissance ou même les lots peuvent être rencontrées. De même, le pourcentage de succès pour l'identification microscopique des amastigotes dans les préparations colorées varie en fonction du nombre de parasites présents et/ou l'expérience de la personne examinant la lame.

L'identification moléculaire est réalisée depuis fin 1998, Ces techniques sont basées sur la détection, éventuellement l'amplification, et l'analyse des acides nucléiques du parasite dans divers prélèvements.

*** Cibles moléculaires :** [127] [128] [129] [130] [131] [132]

- Les séquences répétées d'ADN sont des cibles privilégiées. L'ADN kinétoplastique en fait partie.
- les régions codantes et non codantes inter-géniques du locus du gène gp63 (7 à 22 copies/cellule).
- le mini-exon leader d'épissage (SLME)
- le gène ARNr SSU (40 à 200 copies/cellule)

Le choix entre ces différentes séquences dépend du degré de sensibilité souhaité et du niveau de spécificité recherchée .

La PCR kDNA est considérée comme la méthode la plus sensible pour diagnostiquer la leishmaniose puisqu'il y a -10 000 mini-cercles par parasite. [128]

Les tests PCR diagnostiques utilisant la région interne transcrite de l'espaceur 1 (ITS1) des gènes de l'ARNr (40 à 200 copies) et le SLME (100 à 200 copies) se sont révélés être des méthodes sensibles pour détecter la leishmaniose cutanée (CL)

*** Hybridation in situ :**

L'hybridation in situ (HIS) est une technique de laboratoire ayant pour but de localiser des cibles d'acide nucléique mono-brin spécifiques sur une coupe histologique de tissu.

Il existe 2 types d'hybridation in situ :

-la FISH (Fluorescent in situ hybridization) si la sonde est marquée avec un fluorochrome , pour visualiser les résultats on utilise un microscope à fluorescence.

- la CISH (Chromogenic in situ hybridization) si la sonde est marquée avec un chromogène, pour visualiser les résultats on utilise un microscope à fond clair.

Cependant, très peu d'informations sont disponibles sur l'utilisation de FISH dans le diagnostic de CL humaine. Une étude menée en Allemagne a utilisé FISH comme test supplémentaire dans le diagnostic de CL humaine où 16 échantillons FFPE ont été testés (FFPE-FISH) , elle a rapporté des résultats positifs dans 15 des 16 échantillons, sans faux positifs dans la détection du CL humaine. [133]

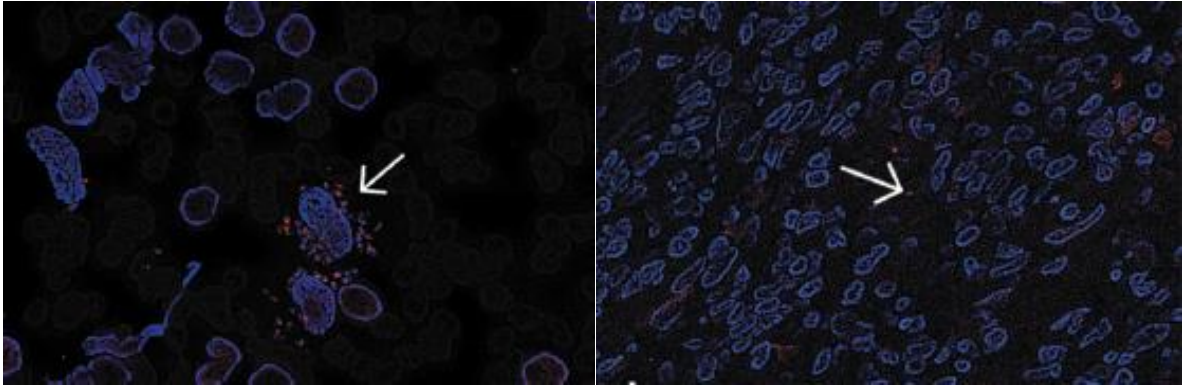
a) l'hybridation in situ fluorescente (FISH) / leishmaniose :

Bien que la FISH soit largement utilisée pour le diagnostic des maladies infectieuses, les études utilisant la FISH pour le diagnostic de la leishmaniose sont limitées.

Sur la base de la littérature disponible, la FISH a le potentiel de diagnostiquer la LC et devrait maintenant être évaluée dans des cohortes plus importantes dans les régions endémiques. La FISH pour le diagnostic de la LC pourrait trouver une application dans les pays, où les installations de laboratoire peuvent être limitées dans les zones rurales où la charge de morbidité est la plus élevée.

Les avantages de FISH ont été la spécificité, le coût et la facilité d'utilisation par rapport aux alternatives.

Une étude menée sur le diagnostic de la LC par hybridation in situ a démontré l'application réussie de la technique FISH sur les sections SSS et FFPE pour le diagnostic du CL humaine dans un grand échantillon. [134]



SSS-FISH en forte charge parasitaire . [134]

FFPE-FISH en faible charge parasitaire. [134]

*** Polymerase Chain Reaction (PCR) :** [135]

Les développements récents des méthodes moléculaires ont révolutionné la détection et la caractérisation des micro-organismes dans un large éventail de domaines de diagnostic médical. Parmi ces méthodes, la réaction en chaîne par polymérase (PCR) a généré de grands avantages et permis des avancées scientifiques.

La PCR est une technique spécifique et sensible qui permet la détection de l'ADN parasitaire, à partir des prélèvements cutanés, c'est la technique la plus sensible dans le diagnostic de la leishmaniose cutanée.

Par ailleurs, son application pour la détection des leishmanies, à partir des différents échantillons cliniques, des réservoirs et des vecteurs, trouve son intérêt dans les études épidémiologique, ainsi dans le cadre de l'évaluation de la charge parasitaire durant la phase post-thérapeutique.

La PCR a aussi l'avantage d'être rapide (PCR en temps réel < 1 heure), elle diminue le risque de contamination, ainsi lorsque l'un ou l'autre des amplicons est digéré avec des enzymes de restriction, il est possible d'identifier presque tous les pathogènes Leishmanie espèce par polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP), permettant une caractérisation et une identification directes et rapides du parasite infectant.

L'inconvénient majeur est que ces tests sont onéreux et souvent réservés aux pays riches qui ne sont pas les plus concernés par ce genre d'épidémie.

Lorsque l'un ou l'autre des amplicons est digéré avec des enzymes de restriction, il est possible d'identifier presque tous les pathogènes *Leishmania* espèce par polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP), permettant une caractérisation et une identification directes et rapides du parasite infectant.

3. Diagnostic biochimique :

-Analyse des iso-enzymes par électrophorèse :

Le terme "isoenzyme" ou "isozymes" a été créé par Markert et Moler 1957 sont des enzymes présentant une séquence d'acides aminés différente d'une autre enzyme mais catalysant la même réaction chimique (Tibayrenc, 1979).

Le typage enzymatique consiste à identifier le profil enzymatique de l'espèce en cause. Elle est basée sur le principe que chaque profil enzymatique est rattaché au complexe d'une espèce de *Leishmania*.

4. Diagnostic immunologique :

a- Intradermoréaction à la leishmanine : Réaction de MONTENEGRO : [136]

Il est utilisé depuis des décennies pour détecter l'exposition et l'immunité au parasite *Leishmania*. Il a été introduit en 1926 par le Monténégro pour diagnostiquer la leishmaniose tégumentaire américaine.

Dans le Test de Monténégro, l'antigène de *Leishmania* (leishmanine) est injecté par voie intradermique dans l'avant-bras.

Chez un individu qui a déjà été infecté, une réaction d'hypersensibilité de type retardé (DTH) entraîne une induration mesurable au site d'injection de 5 mm, apparaissant au cours de 48 à 72 heures suivantes indique qu'une exposition antérieure à *Leishmania* a entraîné le développement d'une immunité à médiation cellulaire (une infiltration abondante de lymphocytes et de macrophages). La positivité du Test est associée à une immunité protectrice de longue durée contre la réinfection.

Le test cutané du Monténégro (MST) a une bonne applicabilité clinique et un faible coût pour le diagnostic de la leishmaniose tégumentaire,

Les critères de définition d'un résultat positif aux tests cutanés pour l'hypersensibilité retardée varient selon les auteurs, mais un résultat de test positif est considéré lorsque le diamètre d'induration est ≥ 5 mm. Cependant, aucune étude n'a validé la valeur de référence (5 mm) qui est généralement utilisée pour discriminer les résultats MST positifs et négatifs.

Les deux principaux inconvénients de ce test sont que les infections aiguës ne peuvent pas être identifiées (dans les régions endémiques, plus de 70% de la population seraient positifs au test) et que les immunodéprimés peuvent avoir un test négatif.



Photo 12 : Test de Monténégro positif

Source : Tiré de l'article sur Sensitivity of leishmanin skin test in patients of acute cutaneous leishmaniasis

b-Techniques sérologiques : [137] [138]

Le diagnostic parasitologique est très spécifique mais la sensibilité est sujette à variation car la distribution tissulaire des parasites n'est pas homogène. De plus, les tests parasitologiques nécessitent des procédures invasives et dépendent de conditions contraignantes de collecte de matériel qui limitent leur utilisation dans des études épidémiologiques à grande échelle. Pour ces raisons, les tests indirects, basés sur la réponse immunitaire de l'hôte, sont de la plus haute importance.

Le diagnostic indirect basé sur la sérologie est une stratégie alternative depuis de nombreuses décennies, et reste encore largement utilisé en raison de sa facilité de mise en œuvre à partir d'échantillons de sérum ou de plasma.

Diverses méthodes sérologiques sont disponibles : test d'anticorps par immuno-fluorescence, test immuno-enzymatique, test d'immuno-chromatographie, test d'agglutination directe, western blot et test d'agglutination au latex .D'autres tests sont également en cours de développement.

La recherche des anticorps sériques anti-Leishmania est indiquée dans le diagnostic des formes viscérales ou cutanéomuqueuses de leishmaniose.

Les techniques sont l'immunofluorescence (IFI) ou la technique immunoenzymatique (EIA - « ELISA ») pour la recherche initiale, suivie en cas de résultat positif d'une confirmation par immunoempreinte (Western-blot) : test de confirmation (en seconde ligne), pour lever tout doute d'une réaction croisée avec un autre parasite.

La recherche des anticorps sériques n'a pas d'utilité dans le suivi ;donc La technique d'agglutination (AGG) n'est plus à utiliser en première intention .

* ELISA : [137]

Le dosage immuno-enzymatique (ELISA) a été la méthode sérologique la plus largement utilisée pour le diagnostic de la leishmaniose car il est facile à réaliser et a un faible coût. De plus, cette méthode peut être réalisée dans des laboratoires de niveau intermédiaire utilisant un équipement relativement simple.

ELISA est couramment utilisé pour diagnostiquer la leishmaniose viscérale (LV) et a une plus grande sensibilité pour le diagnostic de leishmaniose tégumentaire (LT) que les tests parasitologiques.

Les préparations brutes d'antigènes de Leishmania, également connues sous le nom d'antigène soluble de Leishmania (SLA), sont les protéines parasitaires les plus couramment employées en ELISA pour le diagnostic de la leishmaniose.

Bien que les techniques réalisées avec SLA aient une sensibilité élevée, elles manquent de spécificité. L'utilisation du SLA et la survenue de résultats faussement positifs dans les cas de maladie de Chagas ont été documentées. De plus, il existe une variation importante dans les préparations SLA reflétant la sensibilité.

**CHAPITRE 6 : TRAITEMENT DE LA
LEISHMANIOSE CUTANEE /NOUVELLES
APPROCHES THERAPEUTIQUES :**

Les preuves d'un traitement optimal de la leishmaniose cutanée sont inégales. Bien que la forme cutanée de la maladie soit souvent spontanément résolutive, elle entraîne des cicatrices importantes et peut se propager à une maladie cutanéomuqueuse plus invasive. Par conséquent, un traitement peut être envisagé pour prévenir ces complications. Les médicaments pour le traitement systémique et topique sont présentés et discutés en ce qui concerne leur application, leur utilisation et leurs effets indésirables.

I. Traitement systémique :

→ Traitement parentéral :

Le choix de l'instauration d'un traitement local ou systémique de la leishmaniose cutanée est guidé par le risque de développer une atteinte des muqueuses.

La leishmaniose muqueuse est principalement attribuée à *Leishmania braziliensis*, mais est également décrite dans *Leishmania amazonensis*. [139] [140]

Cependant, le développement de la maladie des muqueuses est sujet à variation selon le lieu. Étant donné que les données publiées ne permettent pas d'établir le risque relatif de maladie des muqueuses pour chaque espèce, un traitement systémique est proposé pour toutes les espèces du Nouveau Monde, à l'exception de *Leishmania mexicana* infection, où le risque de développer une leishmaniose muqueuse est presque nul. [141]

Il existe des preuves qu'un traitement systémique précoce peut prévenir les lésions muqueuses, qui sont observées plus fréquemment chez les patients dont le traitement à l'antimoine est incomplet ou manquant. [142] [143] [144]

Il est généralement admis d'aborder la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde avec un traitement local.

Les critères suivants sont suggérés pour déterminer les patients chez lesquels un traitement systémique peut avoir des avantages :

- ✦ Les patients présentant des lésions multiples ou des lésions étendues (> 5 cm)
- ✦ Les patients présentant une propagation métastatique des lésions .
- ✦ Les lésions cutanées qui ne répondent pas au traitement local
- ✦ Les lésions sont présentes sur les zones avec des articulations où la cicatrisation pourrait entraver l'amplitude des mouvements.

1. Les antimoine pentavalents :

Les antimoniés pentavalents sont considérés comme l'étalon-or pour le traitement de la leishmaniose. Ils représentent le premier médicament efficace contre les parasites *Leishmania* découvert par le professeur Upendranath Brahmchari de l'Université de Calcutta, Kolkata, Inde (Brahmachari, 1922; Brahmachari, 1923).

Deux préparations sont actuellement disponibles: (Figure 37)

- ✕✕ Le stibogluconate de sodium (Pentostam, GlaxoSmithKline, Chicago, IL) pour l'administration intraveineuse et intramusculaire.
- ✕✕ L'antimoniate de méglumine (Glucantime, Specia Rhone Poulenc, Philadelphie, PA) pour l'administration intramusculaire (absence d'absorption digestive de l'antimoniate de N-méthylglucamine).

Concernant le traitement, Glucantime® est le médicament de premier choix recommandé par l'Organisation mondiale de la santé pour le traitement de tous les types de la leishmaniose.

[145]

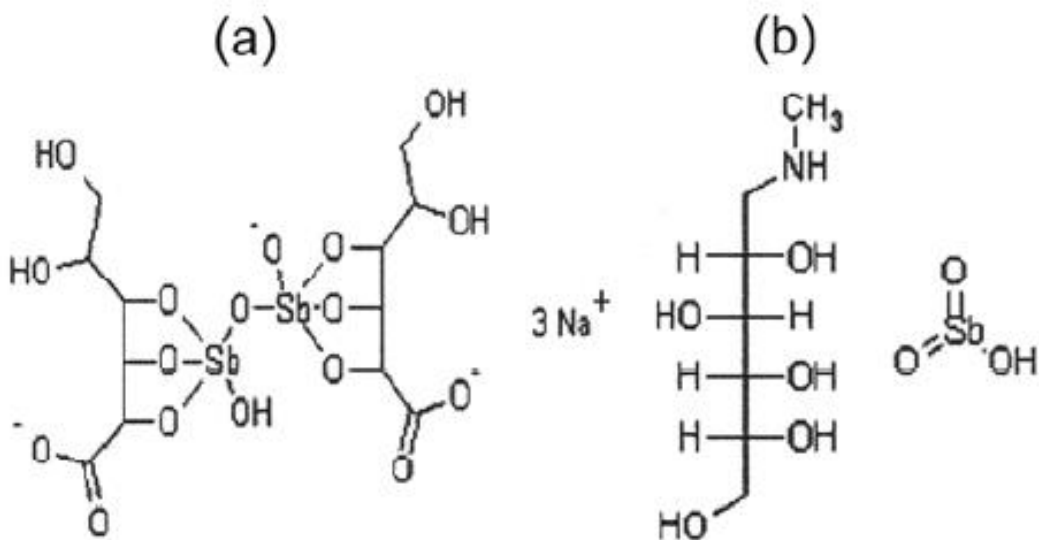


Figure 33 : Structure des médicaments antimoniés pentavalents anti-leishmaniens : (a) Pentostam ou stibogluconate de sodium et (b) glucantime ou antimoniate de méglumine.

- Mode d'action :

✖✖ le stibogluconate de sodium (SSG): [146]

C'est un dérivé organique de l'antimoine. Son mécanisme n'est pas clair, mais il peut agir en se liant aux groupes thiol du parasite et en inhibant la formation de phosphates à haute énergie (Adénosine triphosphate [ATP]et guanosine triphosphate [GTP]) :

Seules quelques études sur le mode d'action de ce médicament ont été rapportées. Les études initiales suggèrent que le SSG inhibe la biosynthèse macromoléculaire chez les amastigotes, éventuellement via l'inhibition de la glycolyse et de l'oxydation des acides gras, cependant, les cibles spécifiques de ces voies n'ont pas été identifiées.

Des études récentes ont rapporté une apoptose chez les amastigotes traités au Sb (III) impliquant la fragmentation de l'ADN et l'externalisation de la phosphatidylsérine sur la surface externe de la membrane plasmique

✖✖ l'antimoniate de méglumine : [133] [134] [135] [136]

Le mécanisme d'action de l'antimoniate de méglumine est inconnu, bien qu'il soit utilisé depuis plus de six décennies, les propriétés pharmacologiques et toxicologiques impliquées dans les actions des antimonies pentavalents restent flous.

Berman et al et Demicheli et al ont proposé que ce médicament interfère dans le processus bioénergétique de Leishmanie amastigotes, formant des complexes stables avec les ribonucléosides, ce qui va interférer dans la β -oxydation et la glycolyse des acides gras du parasite favorisant ainsi l'épuisement des taux d'ATP intracellulaire.

Une autre hypothèse suggère que l'antimoniate de méglumine agit comme un pro-médicament transformé en la forme trivalente plus toxique (SbIII) pour exercer son activité anti-leishmanienne .En fait, certaines études indiquent que la production de cette forme trivalente (SBIII) in vivo est responsable de à la fois l'activité thérapeutique et la toxicité de l'antimoine(les dommages génomiques par oxydation des bases de l'ADN).

De plus, des études ont montré que les composés antimoniaux augmentent les ROS/RNS, altérant les activités des enzymes liées au système de défense antioxydant.

- Pharmacocinétique

****Le stibogluconate de sodium :**

Après administration intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) de stibogluconate de sodium, l'antimoine est rapidement excrété par les reins, la majorité de la dose étant détectée dans la première collecte d'urine de 12 heures. Cette excrétion rapide se traduit par une chute marquée des taux d'antimoine dans le sérum ou le sang total à environ 1 % à 4 % du taux maximal 8 heures après une dose IV. Au cours de l'administration quotidienne, il y a une lente accumulation de SSG dans le compartiment central de sorte que les concentrations tissulaires atteignent un niveau maximal théorique après au moins 7 jours.

**** l'antimoniate de méglumine :**

Le profil pharmacocinétique de l'antimoniate de méglumine n'a été décrit que récemment chez le chien. Après administration de 27,2 mg d'antimoine (sous forme d'antimoniate de méglumine) par kilogramme, la demi-vie d'élimination terminale moyenne était d'environ 10 et 14 h pour les voies IV, IM et SC, respectivement. Une Cmax d'environ 25 µg/mL a été observée à 60–90 min pour les voies IM et SC, avec une biodisponibilité supérieure à 90 %. La clairance était de 0,25 L/h/kg et le volume de distribution de 0,25 L/kg. L'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination, avec plus de 80 % de l'antimoine récupéré dans les 6 heures suivant l'administration intraveineuse.

- Effets indésirables :

La tolérance au traitement est meilleure chez l'enfant que chez l'adulte, ainsi les effets indésirables demeurent moins graves que chez l'adulte.

-une toxicité **cardiaque** avec des altérations réversibles de l'ECG est observée dans 30–60 % : altérations de la repolarisation affectant l'onde T et le segment ST, allongement de l'intervalle QT corrigé ; des arythmies mortelles n'ont pas été documentées avec la dose habituelle de ≤ 20 mg Sb/kg.

Les autres effets indésirables courants comprennent les myalgies, la fatigue, les maux de tête, les éruptions cutanées et les nausées. Dans la plupart des cas, ces événements disparaissent lorsque le traitement est interrompu, et par conséquent, une surveillance hebdomadaire est recommandée pour détecter rapidement les toxicités et les traiter au fur et à mesure qu'elles surviennent.

- Posologie et mode d'administration:

✖✖ l'antimoniote de méglumine :

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

La dose **d'antimoniote de méglumine** est basée sur la quantité d'antimoine pentavalent : [151]

*Injection de 10 à 20 mg/kg/jour d'antimoine .

La littérature plus ancienne et les étiquettes de médicaments actuelles peuvent toujours faire référence à une limite supérieure de 850 mg administrés par jour ; cependant, la recommandation actuelle est de 20 mg/kg sans référence à une limite supérieure.

* L'administration se fait par voie intraveineuse ou intramusculaire. La nécessité d'une asepsie rigoureuse, d'une bonne maîtrise technique et les modalités de surveillance justifient une hospitalisation.

✦ La voie intramusculaire profonde, voie d'administration préférentielle : risque de complications infectieuses(abcès au site d'injection ,tétanos nosocomial),neurologiques (atteinte du nerf sciatique).

✦Les injections intraveineuses doivent être réalisées lentement (5minutes) avec des aiguilles de faible diamètre afin de limiter le risque de thrombophlébite.

* Durée de la cure : 20 jours sans interruption si bien tolérée. Elle peut être prolongée ou répétée en fonction de l'évolution clinique et biologique du patient.

Pour *Leishmania braziliensis* (leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse) et *Leishmania amazonensis* (leishmaniose cutanéomuqueuse) :

Injection intramusculaire de 20 mg/kg/jour d'antimoine (soit 75 mg/kg/jour d'antimoniate de méglumine) jusqu'à guérison et pendant : au moins 4 semaines pour *Leishmania braziliensis*, plusieurs mois pour *Leishmania amazonensis*.

En cas d'échec, quand les lésions sont nombreuses, quand il existe un risque fonctionnel (péri-articulaire) , une dissémination lymphatique ou un risque de métastases muqueuses secondaires(LCL du Nouveau Monde), l'utilisation de l'antimoniate de méglumine par voie parentérale s'impose à la posologie de 60 mg /Kg/j pendant 20 jours.

Tableau 2 : Volume d'injection d'antimoniote de méglumine par kg de poids corporel pour l'administration de 20 mg SB5+/kg/jour

Table A2. Volume d'injection d'antimoniote de méglumine par kg de poids corporel pour l'administration de 20 mg SB5+/kg/jour					
Poids (kg)	Dose d'antimoniote de méglumine	Poids (kg)	Dose d'antimoniote de méglumine	Poids (kg)	Dose d'antimoniote de méglumine
4	1	30	7,4	56	13,8
5	1,2	31	7,6	57	14,0
6	1,5	32	8,0	58	14,4
7	1,8	33	8,2	59	14,6
8	2	34	8,4	60	14,8
9	2,2	35	8,6	61	15,0
10	2,6	36	9,0	62	15,4
11	2,8	37	9,2	63	15,6
12	3,0	38	9,4	64	15,8
13	3,2	39	9,6	65	16,0
14	3,4	40	9,8	66	16,2
15	3,8	41	10,2	67	16,6
16	4,0	42	10,4	68	16,8
17	4,2	43	10,6	69	17,0
18	4,4	44	10,8	70	17,2
19	4,8	45	11,2	71	17,6
20	5,0	46	11,4	72	17,8
21	5,2	47	11,6	73	18,0
22	5,4	48	11,8	74	18,2
23	5,8	49	12,2	75	18,6
24	6,0	50	12,4	76	18,8
25	6,2	51	12,6	77	19,0
26	6,4	52	12,8	78	19,4
27	6,6	53	13,0	79	19,6
28	7,0	54	13,4	80	19,8
29	7,2	55	13,6	>80	20,0

Source :Manuel de la PEC de la LC dans la région méditerranée orientale

****Le stibogluconate de sodium :**

15-20 mg/kg/j pendant 21 à 28 jours ou jusqu'à 40 jours dans les zones de chimiorésistance, par voie IV ou IM. Le traitement est prolongé quelques jours après guérison afin de prévenir les récurrences.

- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

****Le stibogluconate de sodium :**

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses connues. Des rapports antérieurs de mort cardiaque subite ont été rapportés lorsque des patients ont été traités avec de l'amphotéricine B après l'échec d'un traitement par SbV. Une période de sevrage entre l'amphotéricine et le SbV est recommandée.

**** l'antimoniote de méglumine :**

L'antimoniote de méglumine doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

- Résistance aux dérivés pentavalents de l'antimoine : [152] [153]

Dans les régions endémiques, les antimoine pentavalents représentent le traitement de première intention de la plupart des formes cliniques de l'immunocompétent en raison de leur disponibilité et de leur moindre coût. Malheureusement, leur efficacité baisse progressivement depuis quelques années.

Depuis longtemps la sélection de Leishmanie résistant aux antimonies fait partie des études de laboratoire, ce n'est que depuis quelques années que la résistance acquise est devenue une menace clinique. Dans la plupart des régions du monde, plus de 95 % des patients atteints de LV qui n'ont jamais été traités auparavant répondent aux antimonies pentavalents, à l'exception de la région endémique de la LV dans le nord du Bihar (Inde) qui a la particularité unique d'être la seule région au monde où l'échec primaire généralisé à SSG a été signalé et jusqu'à présent uniquement contribué par L. Donovanii seulement. [154]

Les mécanismes de résistances impliqués seraient une diminution de leur réduction en antimoine trivalent, une diminution de la formation de complexes actifs avec des thiols, ou encore une surexpression de deux protéines de membrane de la superfamille des transporteurs ATP-binding cassette (ABC, actifs dans le phénomène de chimiorésistance multiple) : P-GPA et MRP-1, qui provoquent l'évacuation du médicament par les cellules parasitées.

✦ La molécule administrée est en fait une pro-drogue (SbV) qui devra être réduite en forme trivalente Sb III qui est la molécule **active** contre le parasite.

Le processus (enzymatique ou non enzymatique) et le lieu de la réduction sont encore débattus, à savoir si cela se produit à l'entrée de la cellule hôte, au phagolysosome (macrophage), ou encore à l'entrée de la cellule parasitaire (amastigote) .

Afin d'être actif, l'antimoine doit entrer dans le macrophage, et à travers la membrane phagolysosomale agir contre le parasite intracellulaire. Une étude a montré que la réduction se produisait chez l'amastigote (SHAKED-MISHAN et al., 2001), alors que d'autres études suggèrent que la réduction se ferait dans le macrophage (ROBERTS et al., 1995 ; EPHROS et al., 1999).

Deux candidats possibles pour la réduction enzymatique de Sb (V) en Sb (III) chez les amastigotes, une **thiol-dépendante réductase (TDR1)** (DENTON et al., 2004), apparentée au glutathion-S- transférase fortement exprimées chez les amastigotes et un homologue d'une **arséniante réductase** de levure dépendante de la glutarédoxine ont récemment été identifiés.

Deux voies non enzymatique thiol dépendante permettant la réduction du SbV en Sb III spécifique du parasite ont été proposées, l'une étant spécifique du parasite (**Trypanothion**) et l'autre spécifique du macrophage (**Glycylcystéine**) (FREZARD et al., 2001 ; FERREIRA et al., 2003).

Il a été démontré qu'une fois que la réduction se produit dans le macrophage / amastigote , le Sb III doit être transporté dans le parasite, grâce aux propriétés des aquaporines. La surexpression de l'aquaglycoporine 1 les rend hypersensibles au Sb (III). La transfection de l'aquaglycoporine 1 dans un isolat de terrain résistant au Sb (V) la sensibilise également à la SSG lorsqu'elle est sous forme amastigote dans les macrophages.

✦ Contrairement à la machinerie de défense redox (réaction d'oxydoréduction) des mammifères qui est basée sur le glutathion, les parasites trypanosomatidés possèdent le trypanothion comme principal système de détoxification contre les dommages oxydatifs, Leishmanie utilise donc le **trypanothion** comme principale molécule détoxifiante, utilisée par le système tryparédoxine /tryparédoxine peroxydase de Leishmanie pour neutraliser le peroxyde d'hydrogène produit par les macrophages hôtes lors de l'infection.

TR est donc une cible attrayante pour le développement de nouveaux médicaments potentiels contre les trypanosomatidés car il est essentiel à la survie du parasite mais est absente chez l'hôte humain.

Une synthèse accrue du glutathion, trypanothion à partir de la cystéine pourrait aider à remplacer les thiols perdus par efflux ainsi que pour restaurer le potentiel redox du thiol perturbé par l'accumulation de disulfures. La formation spontanée de Sb (III) complexé avec du glutathion, du trypanothion ou les deux a été démontrée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton et spectrométrie de masse.

La nature précise du complexe Sb-thiol reste incertaine mais deux voies d'élimination du complexe peuvent être envisagées. Le premier implique une séquestration dans un compartiment intracellulaire et le second un efflux direct à travers la membrane plasmique.

✦ Auparavant, il a été observé que PGPA, un membre des transporteurs de la cassette de liaison à l'ATP (ABC), était amplifié dans certaines lignées résistantes. Cependant, plus tard, il a été découvert que ce transporteur n'était pas responsable de l'efflux de médicament à travers la membrane plasmique. Premièrement, la surexpression de PGAA diminuerait l'afflux de Sb plutôt que d'augmenter l'efflux, peut être en raison d'un effet dominant-négatif par le biais d'interactions avec d'autres protéines membranaires.

Deuxièmement, la surexpression de PGPA ne médie pas l'augmentation de l'efflux d'arsénite radioactif des cellules ou le transport d'arsénite à travers les préparations de membrane plasmique. Enfin, la PGPA joue un rôle relativement mineur dans la résistance et il est localisé dans les membranes proches de la poche de flagelles, site d'endocytose et d'exocytose chez ce parasite. Ainsi, l'identité de la pompe d'efflux dans la membrane plasmique et son rôle dans la résistance aux antimonies restent à déterminer. [155] [156] [157]

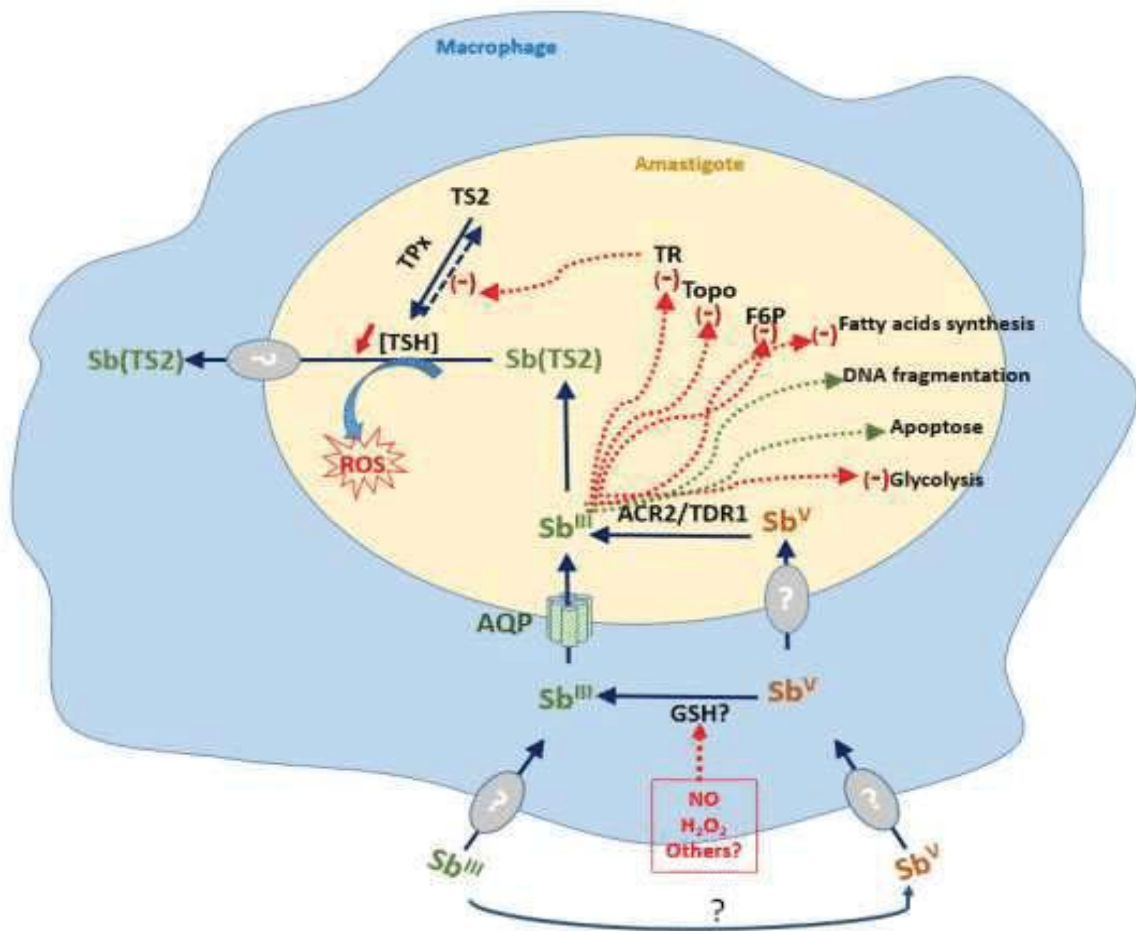


Figure 34 : Représentation schématique du mode d'action proposé des médicaments contenant du Sb(V). [158]

La forme trivalente de l'antimoine Sb(III) est issue de la réduction de la forme pentavalente Sb(V) et constitue la forme active de l'antimoine vis-à-vis des Leishmanies.

Dans la cellule hôte, les molécules dérivées de l'Hôte jouent également un rôle dans l'activité anti-leishmanienne de Sb(V) in vivo.

Les dérivés pentavalents de l'antimoine sont capables d'induire la génération de NO et de H₂O₂ nocifs pour les parasites intracellulaires.

L'entrée de Sb(V) dans le parasite se fait par un transporteur inconnu, et l'entrée de Sb(III) via AQP1. Au sein du parasite, Sb(V) est réduit en Sb(III) par l'action des réductases ACR2 (homologue de l'arséniate réductase de levure) et TDR1 (Thiol Dependent Reductase).

Sb (V) peut également être réduit par le glutathion dans la cellule hôte.

Sb(III) inhibe diverses enzymes : la topoisomérase (Topo), la fructose-6 phosphatase (F6P) et la trypanothione réductase (TR). Il interfère avec la défense antioxydante du parasite par l'inhibition de la trypanothione réductase et de la formation du complexe Sb(III)-TSH qui est activement exporté. Ces actions ont conduit à une diminution drastique de la TSH et concomitamment à une accumulation d'espèces réactives oxydantes (ROS) toxiques pour le parasite.

Abréviations : **TPx** : tryparédoxine, **TSH** :trypanothione réduite ; **TS2** : trypanothione oxydé ; **Sb(TS)2** :conjugué de Sb(III) avec le trypanothione.

2. La pentamidine :

Une diamidine aromatique, avec activité anti protozoaire et antifongique, deux sels formulés : diiséthionate de pentamidine et le dimésilate.

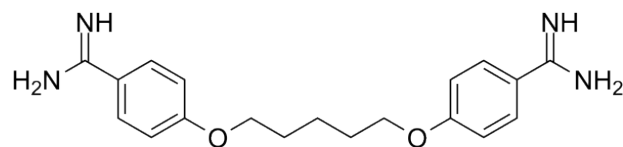


Figure 35 : Structure chimique de la pentamidine.

- Mode d'action :

Le mécanisme d'action exact n'est pas connu, semble s'effectuer par l'inhibition du système de transport actif et l'inhibition de la topoisomérase II mitochondriale qui conduit finalement à la mort parasitaire (Basselín et al., 1996).

- Pharmacocinétique : [159] [160]

La pentamidine n'est pas absorbée par le tractus gastro-intestinal et donc administrée par voie parentérale ou par aérosol.

Après injection intramusculaire, les concentrations maximales sont observées après environ 1 heure et la concentration sérique reste à peu près la même pendant 24 heures.

- Effets indésirables :

× Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquents : leucopénie, thrombocytopénie, anémie.

→ Formule sanguine et numération plaquettaire, une fois par jour durant le traitement

× Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, angioedème.

× Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Très fréquents : azotémie.

- Fréquents : hypoglycémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, des cas de diabète mellitus précédés ou non d'hypoglycémie sont survenus jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

→ Urémie, azotémie et créatininémie, une fois par jour durant le traitement

→ Glycémie à jeun, chaque jour pendant le traitement, et à intervalles réguliers après l'arrêt du traitement.

***Affections du système nerveux**

- Fréquents : syncope, vertiges.

- Fréquence indéterminée : Après administration par voie IV de la pentamidine, des cas de paresthésies des extrémités et des hypoesthésies faciales et péri-orales ont été rapportées chez l'enfant et l'adulte.

Ces cas surviennent pendant ou juste après la perfusion IV et s'arrêtent généralement après la fin ou à l'arrêt de la perfusion.

***Affections cardiaques :**

- Rares : allongement de l'intervalle QT, arythmies cardiaques.

- Fréquence indéterminée : torsades de pointes bradycardie.

→ Electrocardiogrammes à intervalles réguliers

***Affections vasculaires :**

- Fréquents : hypotension, bouffées congestives.

*** Affections gastro-intestinales :**

- Fréquents : nausées, vomissements, trouble du goût.

- Rares : pancréatite.

***Affections hépatobiliaires :**

- Fréquents : anomalies des enzymes et des fonctions hépatiques.

→Surveillance du bilan hépatique, notamment de la bilirubine, des phosphatases alcalines et des transaminases (ASAT, ALAT).

***Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

- Fréquents : rash.

- Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson.

*** Affections du rein et des voies urinaires :**

- Très fréquents : insuffisance rénale aiguë, hématurie macroscopique.

→ Surveillance de la fonction rénale une fois par jour pendant le traitement.

*** Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

- Très fréquents : réactions locales allant de l'inconfort à la douleur au point d'induration, abcès et nécrose musculaire.

- Fréquence indéterminée : des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés à la suite d'administrations intramusculaires.

Chez l'enfant, la tolérance est toujours apparue parfaite.

- Présentation disponible :

PENTACARINAT : Poudre pour aérosol et pour usage parentéral. 300 mg en flacon (verre).

Dans chaque 300 mg de Pentacarinat ® il n'y a que 171 mg de pentamidine-base

Pentam 600 ® aux États-Unis :

- Posologie et mode d'administration : [160]

Il est administré par voie parentérale IM ou IVL ; à une dose de 2 à 4 mg/kg chaque deux ou trois jours, avec un total de 2 à 7 injections .

- Interactions médicamenteuses :

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

Médicaments néphrotoxiques.

- Résistance des leishmanies à la pentamidine : [161]

Le mode d'action et le mécanisme de résistance à la pentamidine sont mal connus.

La protéine ABC (ATP binding cassette) intracellulaire PRP1 (protéine de résistance à la pentamidine 1) (ABCC7) peut conférer une résistance à la pentamidine chez Leishmania sp. parasites au stade intracellulaire.

Ce transporteur ABC est spécifique au genre *Leishmania* puisqu'aucun orthologue n'a été trouvé dans le génome des parasites apparentés *Trypanosoma cruzi* et *Trypanosoma brucei* [162] PRP1 fait partie de la sous-famille *Leishmania* ABCC, qui comprend également MRPA (ABCC3), une protéine impliquée dans la résistance à l'antimoine chez *Leishmania* (8, 14). PRP1 et MRPA sont des protéines intracellulaires et sont éventuellement associées à l'élément tubulovésiculaire qui est lié aux voies d'exo- et d'endocytose [163] [164] [165]

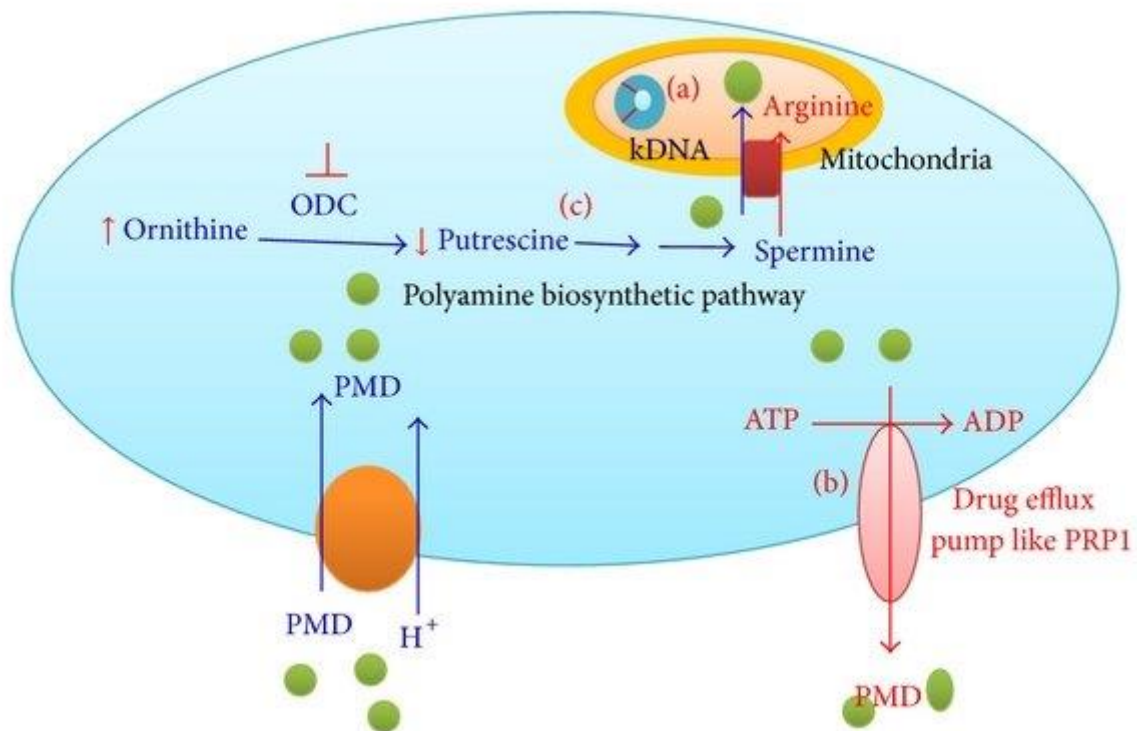


Figure 36 : Les mécanismes de résistance à la pentamidine chez *Leishmania*. [166]

(a) Un changement dans la séquence d'ADNk confère une résistance. Le mécanisme exact de la résistance conférant reste inconnu.

(b) Présence de pompes à efflux de médicament comme PRP1 pour éliminer les molécules de médicament de la cellule et ainsi la protéger des dommages.

(c) Absorption réduite de la pentamidine dans les mitochondries en raison d'une modification des voies de biosynthèse des polyamines et d'un potentiel membranaire réduit. Les lignes bleues indiquent l'action probable du médicament dans les souches sensibles de *Leishmania* tandis que les lignes rouges décrivent les voies probables pour atteindre la résistance telle qu'observée dans les cellules résistantes.

3. L'amphotéricine B :

Il existe sous deux formes :

****Amphotéricine B désoxycholate (Fungisone®) :**

Est une molécule antifongique de la famille des macrolides polyènes extrait de *Streptomyces nodosus*, Il est utilisé pour le traitement des infections fongiques systémiques .

Il est administré depuis les années 1960 comme traitement de deuxième ligne pour le traitement de la LC et de la leishmaniose muqueuse.

Cependant, l'administration généralisée de l'agent a été empêchée, en raison de sa toxicité rénale et systémique, de son prix élevé et des obstacles à l'utilisation intraveineuse dans les régions d'endémie de la leishmaniose.

Il est préconisé normalement pour le traitement de la LV et LCM, mais vu sa très haute efficacité, il s'utilise de plus en plus dans le traitement de la LC.

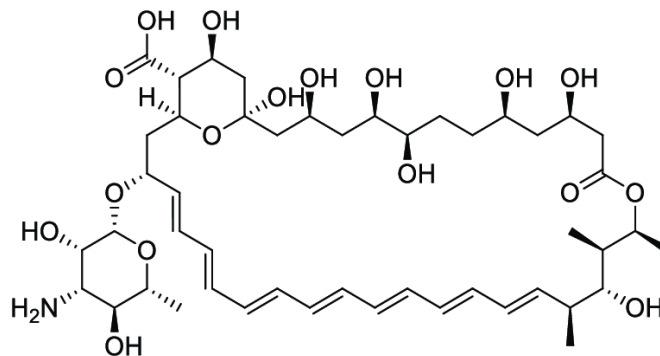


Figure 37 : Structure chimique de la molécule Am B

**** Les formulations lipidiques de l'Amphotéricine B : Amphotéricine B liposomale (ABL) (Ambisome®) : [167]**

Des dérivés supplémentés en lipides de l'amphotéricine B ont été introduits pour réduire la toxicité rénale du médicament et permettre une administration plus étendue.

L-AMB est utilisé pour traiter la leishmaniose depuis 1997 et constitue actuellement le traitement de choix contre la LV en Inde.

Ambisome constitue un véritable système de libération d'un médicament liposomique unique à double couche, il est composé de liposomes uni lamellaires à double couche et d'amphotéricine B intercalée à l'intérieur de la membrane, et stabilisée par un complexe de transfert de charges avec le distéaroylphosphatidylglycérol (DSPG) et par la présence de cholestérol. Le principe actif fait partie intégrante de la structure globale des liposomes d'AMBISOME.

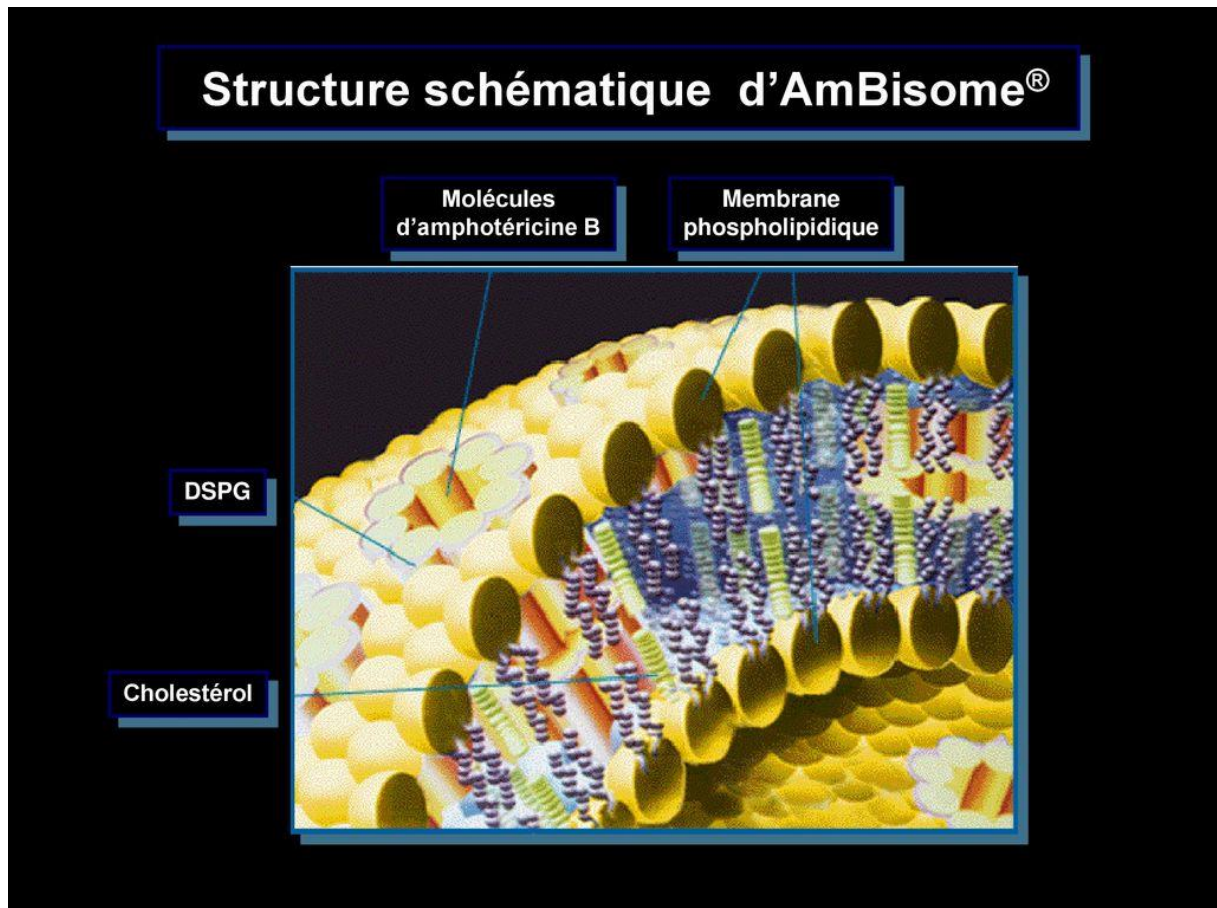


Figure 38 : Structure schématique d'AmBisome [168]

- Mode d'action :

****Amphotéricine B désoxycholate**

Les macrolides de polyènes se lient à l'ergostérol, le stérol principal des cellules fongiques et des membranes de la cellule de Leishmania.

La liaison peut entraîner des modifications de la perméabilité de la membrane cellulaire, la formation de pores, une fuite d'ions, l'induction d'un choc métabolique et la promotion de la mort cellulaire.

Cela ne se produit pas chez les cellules des mammifères, puisque celles-ci sont majoritairement composées de cholestérol.

****Amphotéricine B liposomale (ABL) (Ambisome®) : [169] [170]**

L'amphotéricine B est fermement insérée dans la bicouche des liposomes. AMBISOME reste intact dans la circulation à fortes concentrations pendant longtemps. Ceci entraîne une distribution tissulaire élevée comparativement à celle de l'amphotéricine B non liposomal.

Les liposomes adhèrent à la paroi cellulaire du parasite, site de l'interaction locale avec AMBISOME. Cette interaction rompt le liposome et l'amphotéricine B est libérée et endommage la membrane cellulaire du parasite, entraînant sa mort.

La libération de l'amphotéricine B du liposome à la membrane cellulaire se produit plus efficacement à la température du corps.

En tant que telle, la température peut être un facteur important qui facilite le processus de libération.

- Pharmacocinétique : [167] [169] [170] [171]

****Amphotéricine B désoxycholate :**

La pharmacocinétique de l'amphotéricine B est encore à ce jour assez mal élucidée.

Son absorption digestive est nulle, ce qui justifie son utilisation par voie parentérale.

Sa distribution est importante, hormis dans le LCR .

L'amphotéricine B est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 90 %) et est faiblement dialysable. Bien que l'on ne dispose pas d'informations détaillées sur la distribution tissulaire de l'amphotéricine B, le foie semble être le site de stockage le plus important.

L'amphotéricine B est éliminée très lentement par les reins.

****Amphotéricine B liposomale (ABL) (Ambisome®) :**

Des études ont révélé qu'AmBisome peut demeurer sous forme de liposome intact dans la circulation pendant des périodes prolongées.

Il est absorbé et retenu dans les tissus riches en cellules réticuloendothéliales.

En raison de la taille des liposomes, il n'y a pas de filtration glomérulaire et d'élimination rénale.

L'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'AMBISOME n'a pas été spécifiquement étudié.

Par rapport au désoxycholate d'amphotéricine B, une dose plus élevée d'amphotéricine B liposomale doit être administrée pour montrer un effet thérapeutique.

Le profil pharmacocinétique d'AMBISOME a été évalué chez des patients atteints de neutropénie fébrile ou ayant eu une transplantation de moelle osseuse, qui ont reçu des perfusions d'1 à 2 heures de 1,0 à 7,5 mg/kg/jour d'AMBISOME pendant 3 à 20 jours :

- L'amphotéricine B atteint une concentration plasmatique à l'état d'équilibre plus rapidement que la formulation de désoxycholate.
- La demi-vie terminale de l'amphotéricine B liposomale dans le plasma est plus longue que celle des autres formulations (environ 152 heures)
- A la fin de la première semaine d'administration, la clairance urinaire de l'amphotéricine B liposomale est proche de 4,5 % de la dose, ce qui est nettement inférieur à celui du désoxycholate d'amphotéricine B

--Effets indésirables :

Certains effets indésirables toxiques sont attribués au désoxycholate d'amphotéricine B. Cependant, l'amphotéricine B liposomale s'est révélée significativement moins toxique que le désoxycholate d'amphotéricine B.

****Amphotéricine B désoxycholate :**

***Réactions survenant au cours de la perfusion :**

- Très fréquent : frissons, fièvre.
- Fréquent : céphalées, dorsalgies, douleurs thoraciques, dyspnée, hypotension, vasodilatation, bouffées vasomotrices, tachycardie, éruption cutanée, œdème de Quincke.
- Peu fréquent : bronchospasme.
- Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, douleurs musculo-squelettiques (décrites comme des arthralgies ou des douleurs osseuses).

***Affections hématologiques et du système lymphatique**

- .Peu fréquent : thrombocytopénie.
- .Fréquence indéterminée : anémie

***Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

- .Très fréquent : hypokaliémie.
- . Fréquent : hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperglycémie.

***Affections du système nerveux**

- . Fréquent : céphalées.
- .Fréquence indéterminée : convulsions.

*** Affections cardiaques :**

- .Fréquent : tachycardie.
- .Fréquence indéterminée : arrêt cardiaque, arythmie.

***Affections gastro-intestinales :**

.Très fréquent : nausées, vomissements.

. Fréquent : diarrhées, douleurs abdominales.

***Affections hépatobiliaires :**

. Fréquent : anomalies des tests hépatiques, hyperbilirubinémie, élévation des phosphatases alcalines.

***Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

. Fréquent : éruption cutanée.

Fréquence indéterminée : œdème de Quincke.

*** Affections musculo squelettiques et systémiques :**

.Fréquent : dorsalgie.

. Fréquence indéterminée : rhabdomyolyse (associée à l'hypokaliémie), douleurs musculo-squelettiques (décrites comme des arthralgies ou des douleurs osseuses).

***Affections du rein et des voies urinaires**

.Fréquent : élévation de la créatinine, hausse de l'urée sanguine.

.Fréquence indéterminée : dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale.

****Amphotéricine B liposomale (ABL) (Ambisome®) :**

Une expérience [169] acquise auprès de 95 enfants (48 traités avec AmBisome et 47 traités par désoxycholate d'amphotéricine B) , tous deux été perfusés sur des périodes de deux à quatre heures :

AmBisome a été bien toléré. Par comparaison avec le désoxycholate d'amphotéricine B, AmBisome a donné lieu à une moindre incidence de frissons, d'hypotension, d'hypertension, de tachycardie, d'hypoxie, d'hypokaliémie ainsi que d'événements reliés à la diminution de la fonction rénale.

Chez les jeunes patients (âgés de 16 ans ou moins) dans cette étude en double insu, AmBisome, par comparaison avec le désoxycholate d'amphotéricine B, a donné lieu à une moindre incidence d'hypokaliémie (37 % contre 55 %), de frissons (29 % contre 68 %), de vomissements (27 % contre 55 %) et d'hypertension (10 % contre 21 %).

- Présentations disponibles :

+ **FUNGIZONE 50 mg**, poudre pour solution injectable

+ **Ambisome 50 mg** il se présente sous forme de poudre en suspension de liposomes pour perfusion à 50 mg à dissoudre dans du sérum glucosé 5 %.

- Posologie et mode d'administration : [171]

****Amphotéricine B désoxycholate :**

Elle est administrée seulement par perfusion intraveineuse lente (6 à 8 heures), le produit ayant été dissous dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %.

Les perfusions sont administrées un jour sur deux, sur des malades alités, sous surveillance médicale.

Pour éviter les signes d'intolérance, on associe des antihistaminiques injectables ou des corticoïdes.

Le traitement est institué à des doses progressives en commençant par **0,1 mg/kg** pour atteindre en 4 jours **la dose maximale de 1 mg/kg** et par perfusion.

L'efficacité de la cure s'observe entre 1 et 2 g. On évite de dépasser 3 g.

La durée du traitement est en fonction de la réponse clinique.

****Amphotéricine B liposomale (ABL) (Ambisome®) :**

Elle est administrée par perfusion intraveineuse lente (30 à 60 min), après dilution de la poudre dans 200 ml de soluté glucosé à 5 %.

La dose recommandée est de **3 mg/kg/j** administrés sur 5 jours consécutifs suivis par une injection supplémentaire au dixième jour (la dose totale de la série : 18 à 21 mg/kg).

L'utilisation de l'amphotéricine B liposomale (L-AmB) dans le traitement de la leishmaniose

cutanée (LC) est en augmentation. Cependant peu d'études disponibles sur l'efficacité du traitement chez la population pédiatrique ;une étude rétrospective récente (2022) ,des enfants atteints de LC (52 patients) ont reçu un traitement L-AmB

à raison de 3 mg/kg pendant 5 jours consécutifs et le 10e jour, en un total de 6 doses (dose totale de 18 mg/kg). Dans le suivi de 3 mois après le traitement par L-AmB, 16 (31%) patients ont montré une récupération clinique complète, tandis qu'un échec du traitement a été détecté chez 36 (69%) patients. [172]

--Interactions médicamenteuses :

En raison des effets néphrotoxiques, hypokaliémiques et hématotoxiques de l'amphotéricine B.

Associations déconseillées :

+ Médicament donnant des torsades de pointe Terfénadine, vincamine, astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Digitaliques Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

+ Médicaments hypokaliémisants :Diurétiques hypokaliémisants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide.

--Résistance des leishmanies à L'Amphotéricine B :

✿ Altération des voies de biosynthèse des stérols dans la souche résistante :

Des caractéristiques communes dans les voies de biosynthèse ont été trouvées entre les espèces de leishmanies et les champignons, l'ergostérol étant le principal stérol des membranes des cellules fongiques et leishmaniennes. Il a été rapporté dans une étude des promastigotes résistantes à l'AmB que l'ergostérol est remplacé par 5,7,24-Cholestatrien-3-ol , Ceci résulte probablement d'un défaut de transméthylation du C-24, qui est une étape clé dans la production d'ergostérol ;dû à une perte de fonction de SCMT : (S-adénosyl-L- méthionine:C-24- -stérol méthyltransférase) ,une enzyme importante dans la voie de biosynthèse des stérols.

Le SCMT a deux transcriptions :SCMT A est absent chez les parasites résistants à l'AmB et

exprimé chez les parasites sensibles (données non présentées), le SCMT B était plus fortement exprimé (2,5 fois plus élevé) chez les parasites résistants à l'AmB que chez les parasites sensibles à l'AmB.

✿ **Altération de l'absorption de l'Amphotéricine B :**

La liaison réduite de l'AmB à la membrane des parasites résistants à l'AmB peut également conduire à une absorption plus faible de l'AmB, en raison de l'absence d'ergostérol.

✿ **Implication de la machinerie d'efflux du médicament : [173]**

Le niveau d'expression des transporteurs ABC a été étudié pour comprendre leur implication dans l'obtention de la résistance à l'AmB. .

Dans *Leishmanie* spp., trois classes différentes de transporteurs ABC sont connues. Il a été rapporté que deux types de transporteurs ABC sont impliqués dans les mécanismes de résistance aux médicaments chez *Leishmanie* spp. [174]: Pglycoprotéine A (PgPA), qui est homologue au groupe de protéines associées à la MDR (MRP) de mammifère (impliqué dans la séquestration des médicaments) [175], et MDR1, qui est homologue au groupe de PgP de mammifère (impliqué dans l'efflux de drogue) [176]: .Le niveau d'ARNm de MDR1 était environ 4 fois plus élevé dans la souche résistante que dans la souche sensible, alors que le niveau d'ARNm de PgPA était à peu près le même dans les deux souches.

✿ **Implication de la voie métabolique des thiols :**

Lamy-Freund et al. ont rapporté que l'AmB pouvait affecter les cellules en générant des radicaux libres après s'être auto-oxydée [177] .Il a été démontré que le niveau de ROS de la souche sensible est 3 fois plus élevé que celui de la souche résistante à 24 h d'incubation avec le médicament, ceci est du probablement à une faible teneur intracellulaire en amphotéricine B. Pour étudier l'implication de la cascade de la tryparédoxine dans le piégeage des ROS, les niveaux d'expression de différents gènes de la voie métabolique des thiols ont été étudiés chez les parasites résistants et sensibles Le parasite résistant possède également une cascade de tryparédoxine régulée à la hausse et un niveau de thiol intracellulaire plus réduit, ce qui aide à mieux piéger les réactifs.

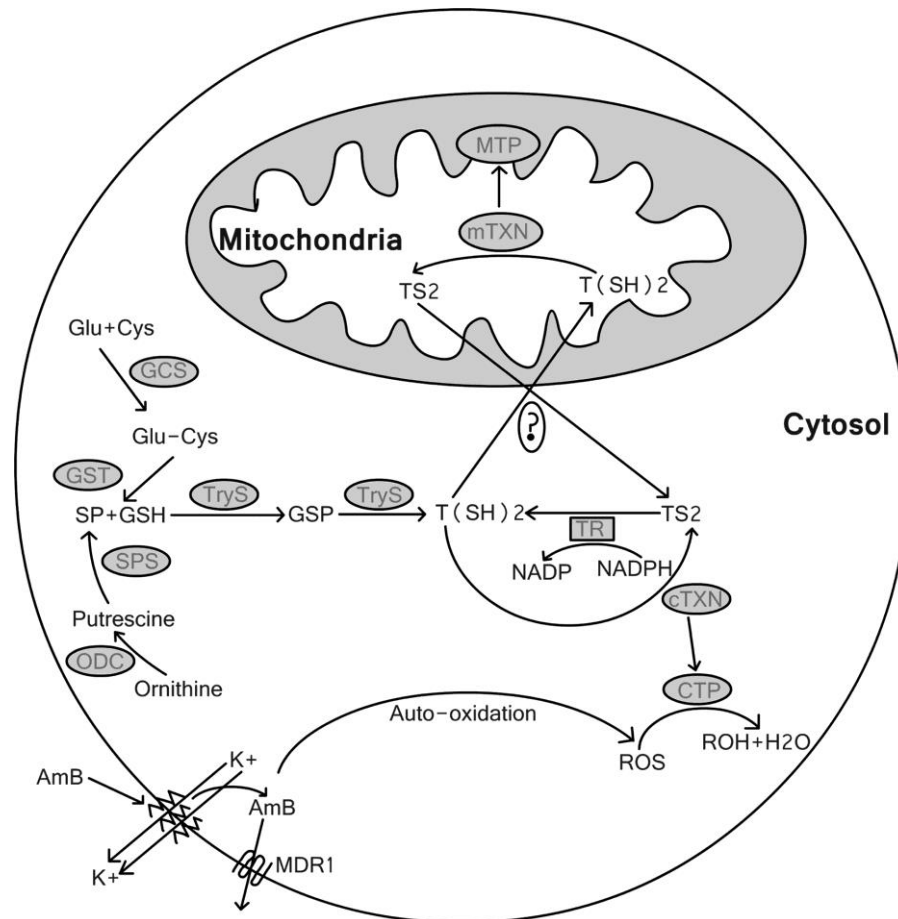


Figure 39 : Modèle hypothétique montrant des événements intracellulaires conférant une résistance à l'amphotéricine B des souches de *L.donovani* : [173]

✱ L'AmB se lie à l'ergostérol membranaire des souches sensibles de *L. donovani*, provoquant une dépolarisation membranaire et une **fuite** d'ions comme **K⁺** et entraînant la mort cellulaire. En revanche, la liaison d'AmB avec la membrane chez les souches résistantes est altérée en raison d'un profil stérol altéré (perte de fonction du gène SCMT) de la membrane.

Une petite quantité d'AmB peut réussir à être absorbée par le parasite résistant, mais une partie peut également être expulsée par le **MDR1** lié à la membrane et l'AmB intracellulaire restant s'auto-oxyde et produit des ROS. L'effet toxique de ce ROS peut être annulé par la cascade de **tryparédoxine** évoluée de la voie métabolique du thiol. Le CTP du cytosol et le MTP des mitochondries, enzymes terminales de la cascade de la tryparédoxine, peuvent cliver les ROS.

Ces effets cumulatifs d'un profil membranaire altéré, de MDR1 évolué et de la cascade de tryparédoxine peuvent être responsables de la résistance du parasite *L. donovani* à AmB.

→ Traitement par voie orale :

4. Les Azolés :

Les azolés tels que le kétoconazole, le fluconazole et l'itraconazole sont en fait des antifongiques ayant aussi une activité anti-leishmania, proposés pour la première fois en 1980.

Les preuves disponibles suggèrent que ces médicaments ont des effets similaires et des taux d'efficacité modestes pour le traitement de la leishmaniose tégumentaire.

--Mode d'action :

Les effets anti-leishmaniens des antifongiques azolés sont associés à l'inhibition de la 14 α -déméthylation du lanostérol chez les champignons, médiée par le cytochrome P-450, qui bloque la synthèse de l'ergostérol et provoque l'accumulation de 14 α -méthyl stérols. L'inhibition de la biosynthèse des stérols est associée à l'inhibition de la croissance de la leishmaniose.

Des études in vitro portant sur les effets des azolés sur la biosynthèse des stérols ont révélé que, pour la plupart des souches de Leishmania, l'itraconazole était légèrement plus inhibiteur que le kétoconazole, et le fluconazole était beaucoup moins inhibiteur que les autres azolés [178] [179]

L'efficacité des azolés est très variable en fonction des espèces de leishmania impliquées

Ainsi, *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* et *L. braziliensis* ont montré une sensibilité modeste aux azolés, tandis que des infections à *L. mexicana* ont été traitées avec succès.

--Pharmacocinétiques :

Les imidazolés sont absorbés par voie digestive :

* kétoconazole :après administration orale, la biodisponibilité du kétoconazole est fortement dépendante du pH, son absorption est favorisée si le pH est acide, donc par une administration en début de repas.

* Le fluconazole est utilisé depuis déjà longtemps en pédiatrie, c'est l'un des premiers triazolés utilisés, sa biodisponibilité est élevée (90%) et non influencée par l'alimentation.

Fluconazole a une demi-vie plus longue (30h) et des concentrations plus élevées dans les tissus

cutanés que les autres azolés et une faible toxicité.

*Itraconazole :sa résorption est bonne et n'est pas influencée par le PH gastrique .La biodisponibilité est maximale après la prise d'un repas.

Ils sont métabolisés par le foie.

--Effets indésirables : Ils sont rares

*Troubles digestifs : nausées, vomissements..

*Hépatotoxicité : cytolyse, cholestase hépatique.

--Indications /Posologie :

Le fluconazole oral semble être un traitement bien établi de la LC et une alternative aux composés d'antimoine pentavalent dans les lésions cutanées de L. major et L. tropica, surtout chez les enfants [180] [181].

Le médicament est disponible sous forme orale, suspension buvable, bien que non officiellement autorisé pour la LC pédiatrique, il est approuvé et couramment utilisé chez les enfants pour d'autres maladies, telles que la candidose, la méningite cryptococcique et prophylaxie du candida chez les patients immunodéprimés.

Des données antérieures sur l'utilisation du fluconazole pour traiter la LC de l'Ancien Monde causée par Leishmania major pendant **6 semaines** ont montré des taux de guérison élevés avec des doses quotidiennes **de 200 mg** (79 %) [14] **ou 400 mg** (81 %) [182] [183]

--Interactions médicamenteuses :

Les interactions les plus importantes d'un point de vue clinique sont les anti-infectieux de type inhibiteurs de protéases, les alcaloïdes de l'ergot de seigle, les médicaments susceptibles d'allonger le QT .

-- Résistance aux Azolés :

L'activité des azolés, comme dans les levures et les champignons, est due à la inhibition du cytochrome P-450 de Leishmania dépendant 14 alpha-déméthylation du lanostérol La 14 α -déméthylase (ERG11) étant la cible de kétoconazole chez Leishmania, on peut

s'attendre à ce que sa surexpression procure de la résistance au parasite. [184]

5. La Miltéfosine : [185] [186]

La Miltéfosine (hexadécylphosphocholine) est un analogue de l'alkylphosphocholine médicament qui a d'abord été utilisé comme agent anticancéreux .Il a un large spectre de propriétés antiparasitaires et est le premier médicament oral de l'arsenal thérapeutique de la leishmaniose.

Il est actuellement le **seul médicament oral efficace** dans le traitement de la leishmaniose (OMS. <https://www.who.int/>).

L'innocuité et l'efficacité de la miltéfosine chez **les patients pédiatriques <12 ans** n'ont pas été établies.

--Mode d'action :

Son mécanisme d'action direct a été associé à une perturbation du métabolisme membranaire et de la composition du parasite Leishmania et à l'induction d'une mort cellulaire de type apoptose.

Des études ont montré que la miltéfosine ciblait la signalisation des cellules T auxiliaires de type 1 (Th-1), médiant une cascade de cytokines pro-inflammatoires nécessaires à la clairance du parasite Leishmania.

--Pharmacocinétique :

Après administration orale chez le chien, la miltéfosine est pratiquement intégralement résorbée avec une biodisponibilité de 94 %.

Une demi vie d'élimination lente :160H ,en cas d'administration prolongée de miltéfosine de plus de 28 jours, on assiste à une accumulation du principe actif 7x plus élevée.

--Effets indésirables :

Les principaux effets secondaires sont des troubles gastro-intestinaux légers à modérés (vomissements, diarrhée),ces réactions apparaissaient en moyenne 5 à 7 jours après le début du traitement et duraient 1 à 2 jours dans la plupart des cas. D'autres effets secondaires tels que l'augmentation des enzymes hépatiques et une toxicité rénale peuvent être observés, mais qui reste réversibles.

--Posologie : [187] [188]

Enfants de plus de 12 ans ,durée de traitement :28 jours .

→<20kg= 2,5 mg/kg/jr

→ 30à 44kg = Une gélule de 50 mg deux fois

→45kg ou plus = Une gélule de 50 mg trois fois par jour.

Il ne faut pas dépasser 150 mg/jr

6. L'Azithromycine : [189]

Azithromycine est un antibiotique appartenant à la famille des macrolides, Il est utilisé dans le traitement de plusieurs infections, qui a montré une activité in vitro et in vivo contre différentes espèces de Leishmania.

--Mode d'action :

Le mécanisme d'action de l'azithromycine contre les leishmanies est inconnue .Mais l'activité de l'azithromycine contre Leishmania (Leishmania) major in vitro et chez les souris BALB/cByJ a été précédemment démontrée. [189]

--Pharmacocinétique :

Il est rapidement absorbé après administration orale.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Il a une demi vie prolongée 2 à 4 jours probablement attribuable à sa forte affinité tissulaire, suivie de sa libération des mêmes tissus.

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les germes intracellulaires.

--Effets indésirables :

Les effets secondaires courants de l'azithromycine surviennent chez plus de 1 personne sur 100.

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales

Eruption cutanée

Elévation des enzymes hépatiques : Transaminases /PAL.

--Posologie :

Il est administré par voie orale, à distance des repas, à une dose de **10 mg/kg** par jour chez l'enfant âgé de plus **de 3 ans**, pendant 5 à 10 jours par mois en 3 à 4 cycles.

7. Clarithromycine :

Est un antibiotique semi-synthétique de la famille des dérivés des macrolides.

Il a une bonne absorption digestive ; une bonne affinité tissulaire , en particulier dans les macrophages.

mécanisme d'action exacte n'est pas encore connu.

La clarithromycine présente des avantages importants tels qu'une longue demi-vie, une administration orale et injectable, une utilisation relativement sûre chez les enfants et une bonne tolérance.

Posologie : la dose recommandée chez l'enfant est de **15 mg/kg par jour** pendant 3-6mois. Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 250 mg et 500 mg et de suspension buvable pour l'enfant.

8. L'Allopurinol :

Allopurinol est un analogue des purines qui a d'abord été développé pour traiter la goutte.

Son utilisation a été décrite autant contre la leishmaniose viscérale que dans la LC . cependant elle s'est montrée inefficace en monothérapie chez l'homme [190].

Il est métabolisé par un activateur des purines, l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) pour ensuite être intégré dans les transcrits d'ARN en tant qu'inosine, en concurrence avec l'adénine.

L'allopurinol est utilisé dans le traitement de la leishmaniose en association avec le Glucantime. Des études randomisées iraniennes, chez les patients iraniens infectés par L. major [191]. L'ajout de l'allopurinol a réduit de moitié la dose d'antimoine pour obtenir la même efficacité (près de 75 à 80 %).

Chez les patients infectés par L. tropica [192], faibles doses (8 mg/kg/j) de l'antimoine associé

à l'allopurinol oral semble être plus efficace que l'allopurinol ou l'antimoine seuls.

Plus récemment, l'association antimoine (20 mg/kg/j) et allopurinol (20 mg/kg/j) ont été proposées en cas de non-réponse à l'antimoine [193].

C'est un produit administré par voie orale, il s'élimine rapidement par voie rénale. Ses effets indésirables sont limités à des troubles digestifs.

9. Doxycycline :

La doxycycline est un isomère semi-synthétique de la tétracycline ,un antibiotique bactériostatique avec large spectre.

Une étude récente sur l'efficacité de cet antibiotique in vitro, des hamsters dorés atteints de leishmaniose viscérale ont été traités par la doxycycline et d'autres par les antimoinés pentavalents ,les résultats ont montré que l'efficacité de la doxycycline (71 %) est assez compétitive avec l'antimoine pentavalent, qui a une efficacité de 60 à 90% (Masmoudi et al., 2008). [194]

Le mécanisme d'action de la doxycycline n'a pas encore été déterminé. Les hypothèses les plus populaires sur l'efficacité de la doxycycline sont les suivantes :

✦ Effet direct sur le corps de Leishmania en raison d'une bonne pénétration intracellulaire (Bonnetblanc, 2002)

✦Les tétracyclines affectent le déséquilibre protéase-anti protéase, inhibent l'activité de la collagénase, exerçant ainsi une activité anti-inflammatoire (Humbert et al., 1991a, 1991b).

La doxycycline peut éventuellement représenter une alternative thérapeutique dans le traitement de la LC, notamment en zone d'endémie, offrant une meilleure tolérance et une cicatrisation plus rapide et un moindre coût.

Elle est administrée par voie orale à une dose de 4 mg/kg chez l'enfant âgé de plus de 8 ans .

II. Traitement topique :

1. Injection Intra-lésionnelle de MA :

La thérapie antimoniale intra-lésionnelle reste le traitement de référence pour les patients atteints de LC, y compris les cas de LC chez l'enfant. Cependant, cette injection intra-lésionnelle est également douloureuse au même titre qu'un traitement systémique, du fait d'injections répétées et multiples, et peut entraîner une mauvaise observance du patient, surtout chez la population pédiatrique qui est très vulnérable.

L'OMS recommande une injection de 1 à 3 ml chaque 5 à 7 jours, pour un total de 2 à 5 fois [195].

La douleur pendant l'injection est fréquemment rapportée par les enfants, une anesthésie locale est nécessaire.

En outre, ce traitement doit être évité ou interdit, lorsque les lésions CL sont localisées sur le visage surtout près des yeux. L'infiltration d'antimoine dans une telle lésion pourrait provoquer de graves effets secondaires toxiques affectant la vue visuelle, entraînant finalement la perte de la vue (Hashiguchi et al., 2007a).

2. Paromomycine topique : [196] [197] [198]

Est un antibiotique aminoglycosidique, il était auparavant utilisé pour les infections gastro-intestinales telles que l'amibiase et la giardiase. Dans les années 1960, il a été signalé qu'il avait des effets antileishmaniens dans le CL [196]

La paromomycine topique s'est montrée efficace contre la leishmaniose cutanée due à *L. major* et *L. mexicana*, il n'est pas recommandé pour le traitement des espèces du Nouveau Monde qui sont connues pour évoluer vers une infection cutanéomuqueuse.

Bien que le mécanisme d'action de la Paromomycine ne soit pas totalement compris, l'interférence avec les ribosomes mitochondriaux, l'induction d'un dysfonctionnement respiratoire mitochondriale et la dépolarisation de la membrane ont été impliqués.

De nos jours, deux pommades à base de paromomycine, spécialement destinées à la CL de l'Ancien Monde, sont disponibles dans le commerce, mais leur utilisation est limitée en raison

de leur toxicité ou de leur manque d'efficacité remarquable (Ben-Sarah et al., 2013 ; Sosa et al., 2019) : L'association de la paromomycine au méthylbenzéthonium semble plus efficace que l'association à l'urée.

Elle est appliquée 2 fois par jour au niveau des lésions, durant deux semaines.

Les formulations topiques offrent des avantages significatifs par rapport à la thérapie systémique, tels que la facilité d'administration, moins d'effets indésirables et la rentabilité. Cependant, l'absorption percutanée est entravée par la peau intacte, principalement dans la couche cornée. Les applications topiques peuvent être appliquées aux lésions ouvertes qui ont perdu leur propriété de barrière de la couche cornée, mais sont moins efficaces dans les lésions où l'absorption est entravée par un épaissement épithélial.

3. Moyens physiques :

La leishmaniose cutanée a été traitée chez des patients de tous âges avec un large éventail de méthodes physiques, y compris la cautérisation, l'excision chirurgicale, la cryothérapie et la thermothérapie.

La cryothérapie est réalisée par des applications topiques répétées d'azote liquide avec un coton-tige avec une pression modérée sur la lésion, jusqu'à 2 mm à l'extérieur de la marge de la lésion. Le temps de congélation par application est de 15 à 20 s. La procédure est répétée deux ou trois fois à de courts intervalles, ce qui donne un temps total de 30 à 120 s. Une application adéquate se traduit par le blanchiment de la peau à 2–3 mm à l'extérieur des marges de la lésion.

La cryothérapie devrait être recommandée comme traitement alternatif approprié pour le LC chez l'enfant. [199]

Récemment, il a été en outre évalué que la thermothérapie peut être considérée comme une alternative thérapeutique dans la leishmaniose cutanée localisée, en particulier dans les cas de lésions cutanées uniques et avec des contre-indications formelles au traitement conventionnel avec des antimonies pentavalents (Goncalves et Costa, 2018). C'est une technique qui permet d'augmenter la température des tissus, d'augmenter le flux sanguin et donc faciliter la cicatrisation. L'hyperthermie seule peut endommager les parasites *Leishmania*, mais plus surtout, l'hyperthermie pourrait potentialiser l'efficacité des chimiothérapeutiques lorsqu'ils sont utilisés en association. [200]

III. Actualités thérapeutiques :

1. Les formules liposomales :

La nanotechnologie a été exploitée comme outil d'optimisation, et les résultats rapportés utilisant des liposomes et des nanoparticules polymériques sont prometteurs en tant que stratégies d'administration de médicaments. La taille réduite des molécules favorise leur internalisation dans les macrophages des cellules infectées

-SSG liposomale :

Récemment, SSG a été chargé d'un DDS liposomal nanodéformable (NDL) pour une application topique chez des souris BALB/c infectées par *L. tropica*. Il a été rapporté que le gel SSG-NDL améliore considérablement l'effet de la formulation topique en réduisant considérablement la taille de la lésion (augmentation de 4 fois de l'activité) et en réduisant également la valeur IC50 de 1,65 mg/ml de pommade SSG simple à 1,3 mg/ml de Gel SSG-NDL. [201] [202]

-Azithromycine liposomale topique :

Compte tenu de l'activité anti-leishmaniose de l'azithromycine et également de l'efficacité plus élevée des médicaments liposomaux et de la thérapie combinée, des essais cliniques récents ont été fait afin d'évaluer l'efficacité de la combinaison d'azithromycine liposomale et orale. [203] [204]

Un essai clinique monocentrique randomisé réalisé de septembre 2018 à septembre 2019 et approuvé par le comité d'éthique de l'Université des sciences médicales d'Ispahan (Grant No : IR.MUI.RESEARCH.REC.1397.144), sur des patients âgés de plus de 1 an, atteints de LC à *L. major*. Ils ont été traités soit par de l'azithromycine orale : 8mg/kg pendant 4 semaines soit par l'association : azithromycine orale+Liposomale : 0,2 à 0,5 ml (6 à 15 mg) deux fois par jour en fonction de la taille de la lésion afin de former une fine couche de médicament à la surface de la lésion. Il a été démontré que l'efficacité de l'association : azithromycine orale+Liposomale est statistiquement plus significative qu'à l'azithromycine seule. [204]

2. Thérapie photodynamique ou photochimiothérapie : [205]

Un moyen thérapeutique moins toxique et non invasif.

C'est une technique qui n'est récente, Raab en 1900 : observe la destruction des cellules *Paramecium Caudatum* lors de l'exposition à la lumière en présence d'acridine orange

En 1903 : première utilisation clinique par Von Tappeiner et Jesionek qui décrivent l'utilisation d'éosine comme photosensibilisateur et montrent que l'O₂ est nécessaire pour le procédé.

Elle repose sur l'administration d'un photosensibilisateur (PS) qui peut s'accumuler dans la région cible, qui, lorsqu'il est activé par l'intensité et la longueur d'onde appropriées de la lumière, génère des espèces oxygénées létales (ROS).

La Thérapie Photodynamique (PDT), s'est révélée être une alternative efficace pour le traitement des lésions de leishmaniose.

Les travaux ont montré que la PDT associée à la curcumine(PS) était capable de provoquer la mort cellulaire chez les deux espèces de *Leishmania L.major /braziliensis* : des changements dans le potentiel membranaire ont été observés, ainsi que des altérations morphologiques, l'induction de dommages à l'ADN et de la signalisation cellulaire.

Une étude randomisée comparant l'efficacité de la PDT et la paromomycine, la PDT a été plus efficace que la paromomycine et a entraîné un taux plus élevé d'amélioration complète des lésions CL dans un délai plus court (100% des lésions étaient sans amastigote le 28^e jour après le traitement PDT [206]).

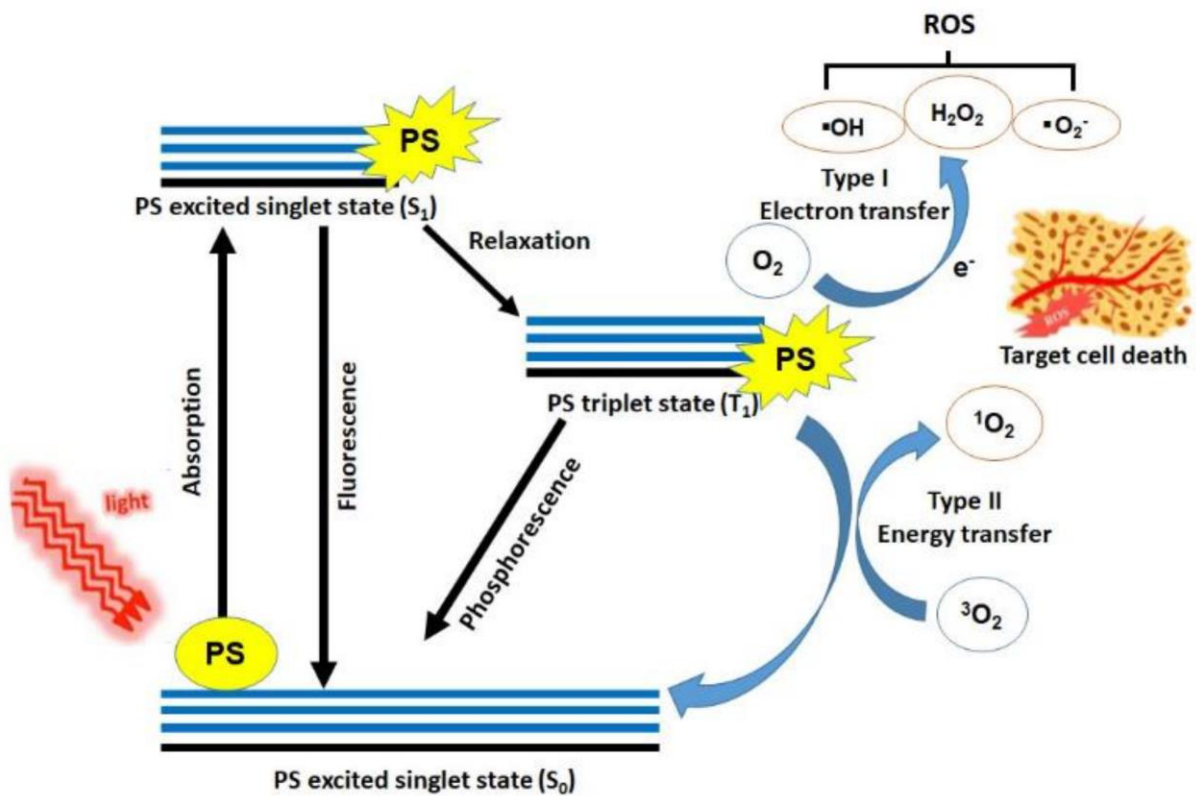


Figure 40 : Principe de la thérapie photodynamique

La PDT s'initie à partir de l'excitation lumineuse d'un électron photosensibilisateur(PS) de l'état fondamental à l'état singulet excité. L'électron excité peut emprunter plusieurs voies :

✦ Il peut revenir à l'état fondamental initial en quelques nanosecondes via la génération de chaleur ou la fluorescence.

✦ L'électron excité du PS peut plutôt générer un croisement inter système où un état triplet excité de longue durée (microseconde) est atteint via deux grandes voies :

--Réactions Type 1 : l'électron excité à l'état triplet est transféré aux biomolécules (par exemple, la membrane cellulaire) et à l'oxygène pour produire des espèces réactives toxiques de l'oxygène.

--Réactions Type 2 : l'électron excité interagit directement avec l'oxygène moléculaire, produisant de l'oxygène singulet hautement toxique.

3. Immunothérapie ou thérapie biologique :

Une approche thérapeutique qui consiste à stimuler les défenses naturelles du patient , Il existe maintenant des preuves substantielles que l'immunothérapie est susceptible d'être bénéfique et devrait donc être un élément important de l'arsenal thérapeutique pour moduler la gravité de la leishmaniose cutanée. [208]

→ Administration de cytokines inflammatoires et d'anticorps monoclonaux :

Les cytokines pro et anti-inflammatoire jouent différents rôles dans la résistance /sensibilité et la immunopathogénèse de l'infection à Leishmania. Par exemple les cytokines inflammatoires Th1 (notamment interféron- γ , facteur de nécrose tumorale- α et interleukine-12) sont les facteurs cruciaux dans l'initiation de la protection contre l'infection à L. major, alors que les cytokines Th2, y compris IL-5, IL-4 et IL-13 facilitent la persistance des parasites en régulant négativement la réponse immunitaire Th1. [208].

Il a été démontré que les patients sous traitement immunosuppresseur par antagonistes du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF- α) sont vulnérables à diverses infections opportunistes dont la leishmaniose. [209] [210]

a- Interféron gamma :

Cette cytokine, produite naturellement par les lymphocytes T auxiliaires, possède la propriété d'activer les mécanismes de défense intracellulaire des macrophages.

il s'est avéré être une cytokine décisive pour la résolution des lésions chez les souris qui sont naturellement résistantes à l'infection par L. majeur.

Le traitement des formes non cicatrisantes de la leishmaniose humaine avec des antimonies en association avec l'interféron gamma (IFN-gamma) peut favoriser la cicatrisation plus efficacement que la thérapie médicamenteuse conventionnelle. [211]

Une monothérapie systémique chez un garçon libanais de 4 ans a conduit à un excellent résultat fonctionnel et cosmétique, il a reçu des injections sous cutanées sur les extrémités de la lésion avec une dose de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /surface corporelle chaque jour .Après 14 jours du traitement l'induration et la taille de la lésion ont commencé à régresser pour qu'elle disparaisse après 28 jours. [212]



Photo 13 : Lésion de la leishmaniose cutanée siégeant sur la Paupière supérieure gauche chez un enfant de 4 ans : [212]

b- Imiquimod :

L'imiquimod (IMQ) fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'imidazoquinolines, capables de moduler la réponse immunitaire en régulant à la hausse de différents médiateurs inflammatoires, c'est-à-dire des cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha), l'interleukine 12 (IL -12), l'interféron alpha (IFN alpha) et l'interféron bêta (IFN bêta) [213] [214].

Un agoniste du TLR7, est une quinoléine qui induit la production d'oxyde nitrique, ce qui conduit à la destruction intracellulaire des amastigotes de *Leishmania* in vitro. Il fait disparaître les lésions CL à la fois in vitro et in vivo, en induisant de fortes réponses immunitaires TH1 [215]

Des études sur l'administration topique de l'imiquimod ont montré des taux de guérison accrus chez les patients atteints de LC du nouveau monde [216], il a été considéré comme traitement de première ligne au Pérou pour les patients CL [217] [218]. Par contre ; l'imiquimod n'a pas montré une efficacité chez les patients infectés par des espèces de leishmaniose de l'ancien monde , Khalili et ses collègues [219] ont constaté que le traitement topique avec la crème IMQ 5% n'a montré aucune amélioration significative pour les patients syriens atteints de LCAM. Une autre étude a démontré que la réponse de l'AM administré par voie systémique (20 mg/kg/jour) n'était pas affectée par l'application topique de la crème IMQ à 5 % dans les LCAM causées par *L. tropica* [220]

CHAPITRE 7 : VACCINATION CONTRE LA LEISHMANIOSE :

Il n'existe toujours pas de vaccin contre les différents types de leishmaniose humaine. Plusieurs données constituent des arguments solides en faveur de sa faisabilité. [221]

L'utilisation de vaccins est avantageuse par rapport à la chimiothérapie car ils induisent des effets durables et peuvent être administrés à la fois en mode prophylactique et thérapeutique. Nombreuses tentatives ont été faites pour tester cliniquement des vaccins préparés dans divers essais sur l'homme, mais ils ont été inefficaces.

L'injection d'antigènes protecteurs dans différents modèles a permis de trouver les facteurs impliqués dans l'augmentation de l'immunité anti-Leishmania, l'un des problèmes majeurs auxquels est confronté le vaccin sont les différences des facteurs de virulence entre les espèces de leishmania, ainsi que les réponses immunitaires induites par celles-ci par exemple le LPG est un facteur de virulence pour *L. major* [222], mais pas pour *L. Mexicana* [223].

L'histoire de la vaccination contre les leishmanioses a commencé avec les vaccins vivants ou leishmanisation, faite la première fois par Adler qui a observé que les enfants libanais dont les bras ont été exposés à des moustiques infectés par leurs mères seront protégés contre les formes graves de la maladie à l'avenir [224] Cette technique a été utilisé dans divers pays depuis plusieurs années [225] Elle a été arrêté en raison de son manque de sécurité.

1. Vaccins de première génération :

Ces vaccins contiennent tout le corps du parasite avec ou sans adjuvant [226]. Les vaccins de première génération ont remplacé la leishmanisation.

Ils sont constitués de parasites vivants atténués, de parasites tués, ou d'extraits antigéniques bruts de *Leishmania*.

◆◆Les vaccins vivants atténués :

Ils sont capables de mimer l'infection naturelle, le parasite est à la fois non pathogène et supérieur aux vaccins tués [227].

Les méthodes de préparation de parasites vivants atténués comprennent la culture *in vitro* à long terme [228], l'utilisation de la sensibilité à la température [229], le rayonnement gamma [230], la mutagenèse chimique [231] et la culture avec de la gentamicine [232].

Kedzierski et al. (2008) ont montré que l'immunisation avec *L. major* déficient en phosphomannomutase protégeait les souris BALB/c hautement sensibles contre l'épreuve virulente.

L'utilisation du parasite *Leishmania* non pathogène éliminerait très probablement la crainte du développement de la maladie après la vaccination.

Cependant, de nombreuses questions restent sans réponse, telles que la durée de persistance des parasites non virulents chez l'hôte vacciné, la qualité et la durabilité des réponses immunitaires primaires et mémoire, et si une telle immunité pourrait se protéger contre d'autres espèces de *Leishmania*.

◆◆Vaccins à base de parasites inactivés ou d'extraits parasitaires totaux :

Ce sont des vaccins préparés à partir de parasites autoclavés ou traités par des agents chimiques et administrés avec ou sans adjuvants.

Plusieurs essais vaccinaux contre les leishmanioses impliquant les vaccins à base d'extraits parasitaires totaux ont été réalisés sur des modèles expérimentaux et ont montré des capacités protectrices (Shargh et al., 2012; Jafari et al., 2018).

Des essais cliniques de phase III en Équateur et en Colombie ont montré que le vaccin *L. amazonensis* tué par la chaleur était sûr, induisait une forte réponse IFN- γ mais ne prévenait pas la maladie clinique (Velez et al., 2000 ; Armijos et al., 2004). [233]

Contrairement aux avantages rapportés des vaccins tués par la chaleur en Amérique du Sud, des études utilisant *L. major* tué par la chaleur avec ou sans BCG en Iran et dans les pays d'Afrique de l'Est ont donné des résultats décevants (Momeni et al., 1999; Khalil et al., 2000).

2. Vaccins de seconde génération :

Les vaccins de deuxième génération sont basés sur des sous-unités synthétiques ou recombinantes et des souches de *Leishmania* génétiquement modifiées, des bactéries recombinantes ou des virus porteurs de gènes antigéniques de *Leishmania* [234-235]. Ils ne présentent aucun risque de provoquer la maladie.

Plusieurs antigènes protéiques de *Leishmania* ont été utilisés comme vaccins sous-unitaires candidats contre la leishmaniose. Il a été démontré que la vaccination avec Leish-111f, un vaccin polyprotéique recombinant qui contient un antioxydant spécifique au thiol (TSA), protège à la fois viscérale et CL (Coler et al., 2007). Ce vaccin a également été utilisé en thérapeutique en association avec l'antimoine de méglumine pour le traitement de la LC humaine (Nascimento et al., 2010).

Une étude a montré que la vaccination avec la gp63 recombinante exprimée dans *E. coli* n'a pas réussi à protéger les souris contre la provocation virulente de *L. major* (Handman et al., 1990).

3. Vaccins de troisième génération :

Ce sont des vaccins à base d'ADN, une approche qui consiste en l'introduction directe dans les tissus appropriés d'un plasmide contenant la séquence d'ADN cible codant pour le ou les Ags contre lesquels une réponse immunitaire est recherchée.

Les vaccins à ADN favorisent à la fois l'immunité cellulaire et humorale [236,237].

Les vaccins à ADN peuvent se présenter sous de nombreuses formes, y compris des protéines recombinantes, des vaccins uniques ou des formes multigéniques.

CONCLUSION

-La leishmaniose est une parasitose causée par plusieurs parasites du genre leishmania qui provoquent chacune un large éventail de manifestations cliniques .Il existe trois formes principales de la maladie :

*La leishmaniose viscérale : une des principales maladies infectieuses négligées dans le monde ; généralement mortelle si elle n'est pas traitée; d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un traitement rapide et efficace.

*La leishmaniose cutanée diffuse : il s'agit d'une forme particulière de la LC ; qui résulte de la conjonction du parasitisme par certaines espèces avec un état d'anergie du sujet hôte.

*La leishmaniose cutanée isolée : la forme la plus courante de leishmaniose ; les lésions sont généralement localisées au niveau du site d'inoculation du parasite par le phlébotome ;elles sont spontanément résolutive mais sont responsables de cicatrices importantes.

-L'approche thérapeutique de la leishmaniose cutanée dépend de plusieurs facteurs ; notamment : [36]

- L'évaluation du rapport bénéfice /risque de l'intervention pour chaque patient
- Le statut immunitaire de l'hôte :
 - Un sujet immunocompétent ayant des lésions cutanées causées par des espèces de leishmanies qui ne provoquent pas de LM .Une guérison spontanée peut être observée sans traitement avec une réévaluation périodique .
 - Un sujet immunodéprimé doit toujours bénéficier d'un traitement anti leishmanien adéquat.
- Les formes cliniques de la LC qui permettent de guider le choix thérapeutique local ou systémique . Ce dernier doit être administré chez les patients présentant des lésions multiples ou des lésions étendues (> 4 cm) ; une atteinte cutanée diffuse ; des lésions cutanées rebelles au traitement local ou en regard des articulations où la cicatrisation pourrait entraver l'amplitude des mouvements.
- La situation géographique du contage
- La Souche/espèce de Leishmania.

- Pendant plus de 60 ans les antimoinés pentavalents représentaient le traitement de première intention de la LC ; vu leur toxicité ; leurs difficultés d'administration et surtout l'émergence de souches résistantes les nouvelles thérapeutiques prennent toute leur place .Elles sont représentées essentiellement par les formules liposomales de l'AmB et du Stibogluconate de sodium ; la thérapie photodynamique et biologique.
- Un objectif à long terme de la leishmaniose est de développer un vaccin efficace qui permet de réduire le temps de guérison et d'éviter les formes cliniques les plus sévères de la maladie.

RESUMES

RESUME :

Thèse : Mise au point de la leishmaniose cutanée chez l'enfant : Données de littérature et nouveautés thérapeutiques.

Directeur de thèse : Pr Benjelloun Dakhama Badr Sououd

Auteur : NASSIMA KILILI

Mots clés : Leishmaniose-enfant-glucantime-phlébotome-protozoaire-pentamidine-Amphotéricine B. Les leishmanioses sont des parasitoses dues à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*. Elles sont transmises par la piqûre d'un insecte vecteur, le phlébotome.

Cette maladie infectieuse constitue un réel problème de santé publique aussi bien au Maroc que dans le monde. Elle demeure une véritable menace pour la santé de l'homme et des animaux. Les manifestations cliniques des leishmanioses sont diverses. Elles vont de la leishmaniose cutanée (LC) ou cutanéomuqueuse, qui sont plus ou moins défigurantes, à la maladie viscérale létale (LV). Ce polymorphisme clinique est conditionné en grande partie par l'espèce de *Leishmania* infestante et l'état immunitaire de l'hôte.

La leishmaniose cutanée représente la forme la plus fréquente de la maladie. Elle sévit au Maroc sur un mode endémique avec émergence de foyers épidémiques dans certaines régions du pays. Elle touche les deux sexes et toutes tranches d'âges confondues. Elle est relativement fréquente chez l'enfant, particulièrement au cours de la deuxième décennie, avec une évolution généralement favorable. Son diagnostic repose essentiellement sur les données épidémiologiques et cliniques et est complété par un diagnostic parasitologique de certitude.

Le traitement de la leishmaniose cutanée dans les zones endémiques et dans plusieurs régions du monde repose principalement sur la chimiothérapie. Les antimoinés pentavalents représentaient le traitement de première intention. Ils sont utilisés pour traiter les leishmanioses depuis 1937. Ce sont des molécules administrées uniquement par voie parentérale avec une bonne tolérance chez l'enfant. Malheureusement, vu l'émergence de parasites résistants et la diminution de la sensibilité des leishmanies aux drogues, elles ont dû être mises de côté dans certaines régions où un nombre important de cas d'échec de traitement lié à la résistance a été rapporté. La pentamidine et les formulations lipidiques de l'amphotéricine B passent en seconde ligne. Le caractère invasif de l'administration des médicaments, leur toxicité, leur coût élevé ainsi que l'émergence de parasites résistants font toute la gravité de cette maladie.

Abstract

Thesis: Development of cutaneous leishmaniasis in children: Literature data and therapeutic novelties.

Supervisor: Pr Benjelloun Dakhama Badr Sououd

Author: NASSIMA KILILI

Keywords: Cutaneous leishmaniasis – clinical forms in children – therapeutic news.

Leishmaniasis are parasitoses caused by flagellated protozoa of the genus *Leishmania*. They are transmitted through the bite of an insect vector, the sandfly.

This infectious disease is a real public health problem both in Morocco and in the world. It remains a real threat to human and animal health.

The clinical manifestations of leishmaniasis are diverse. They range from cutaneous leishmaniasis (CL), mucocutaneous, which are more or less disfiguring, to lethal visceral disease (VL). This clinical polymorphism is largely conditioned by the species of infesting *Leishmania* and the immune status of the host.

Cutaneous leishmaniasis is the most common form of the disease. It is rampant in Morocco in an endemic mode with the emergence of epidemic foci in certain regions of the country. It affects both sexes and all age groups combined. It is relatively common in children, particularly during the second decade, with a generally favorable evolution. Its diagnosis is based mainly on epidemiological and clinical data then supplemented by a parasitological diagnosis of certainty.

The treatment of cutaneous leishmaniasis in endemic areas and in several regions of the world is mainly based on chemotherapy. Pentavalent antimony represents the first-line treatment, they have been used to treat leishmaniasis since 1937. They are only administered parenterally with good tolerance in children. Unfortunately, given the emergence of resistant parasites and the decrease in the sensitivity of *Leishmania* to drugs, they have had to be set aside in certain regions where there was a high number of reported cases of treatment failures linked to resistance . Pentamidine and lipid formulations of amphotericin B represent second line treatment. The invasive nature of drug administration, their toxicity, their high cost and the emergence of resistant parasites highlight the seriousness of this disease. Hopes are now placed in immunotherapy and other non-pharmacological therapeutic measures.

ملخص

العنوان: تطور داء الليشمانيات الجلدي عند الأطفال: بيانات الأدب والمستجدات العلاجية

تأليف : نسيمة كليلي

الكلمات الأساسية: الحشوية ، الطفل ، الجلوكاتيم ، ذبابة الرمل ، البروتوزوان ، البنثاميدين ، الأمفوتريسين ب
داء الليشمانيات عبارة عن طفيليات تسببها طفيليات سوطية من جنس الليشمانيا. تنتقل عن طريق لدغة ناقل
الحشرات ، ذبابة الرمل.

هذا المرض المعدي مشكلة صحية عامة حقيقية في كل من المغرب والعالم. لا يزال يمثل تهديدا حقيقيا لصحة
الإنسان والحيوان.

تتنوع المظاهر السريرية لداء الليشمانيات. تتراوح بين داء الليشمانيات الجلد و داء الليشمانيات الجلدي المخاطي
التي تكون مشوهة إلى حد ما ، إلى مرض الحشوية القاتلة . هذا التعدد السريري مشروط إلى حد كبير بأنواع
الليشمانيا المصابة والحالة المناعية للمريض.

داء الليشمانيات الجلدي هو الشكل الأكثر شيوعا للمرض. ينتشر في المغرب في وضع مستوطن مع ظهور بؤر
وبائية في مناطق معينة من البلاد. يصيب كلا الجنسين وجميع الفئات العمرية . إنه شائع نسبيا عند الأطفال ، خاصة
خلال العقد الثاني ، مع تطور إيجابي بشكل عام. يعتمد تشخيصه بشكل أساسي على البيانات الوبائية والسريرية ، ثم
يتم استكمالته بتشخيص طفيلي لليقين.

يعتمد علاج داء الليشمانيات الجلدي في المناطق الموبوءة وفي عدة مناطق من العالم بشكل أساسي على العلاج
الكيميائي. كان الأنتيمون الخماسي التكافؤ هو العلاج الأول. لقد تم استخدامها لعلاج داء الليشمانيات منذ عام
1937. هو دواء لا يعطى إلا بالحقن مع تحمل جيد عند الأطفال. لسوء الحظ ، نظرا لظهور طفيليات مقاومة
وانخفاض حساسية الليشمانيا للأدوية ، كان لا بد من وضعها جانبا في مناطق معينة حيث تم الإبلاغ عن عدد كبير
من حالات فشل العلاج المرتبط بالمقاومة. تعتبر البنثاميدين ومركبات الدهون للأمفوتريسين ب علاج الخط
الثاني. غير أن طريقة استعمال هذا الدواء ، سميته ، تكلفته العالية وظهور طفيليات مقاومة تجعل هذا المرض
خطيرا للغاية. الآمال موضوعة الآن في العلاج المناعي وغيره من الطرق العلاجية غير الدوائية

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] A. Oryan, D. Mehrabani, S. Owji, M. Motazedian, G. Hatam, Q. Asgari, Morphologic changes due to cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice experimentally infected with *Leishmania major*, *J. Appl. Anim. Res.* 34 (1) (2008) 87–92
- [2] T.P. Dorlo, M. Balasegaram, J.H. Beijnen, P.J. de Vries, Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis, *J. Antimicrob. Chemother.* 67 (11) (2012) 2576–2597
- [3] Organization WH, others. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis Geneva 22-26 March 2010
- [4] Gentilini M, Duflo B. *Médecine tropicale* (5 e ed) Flammarion Médecine-Sciences. Paris; 1993
- [5] Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments
- [6] Aoun K, Bouratbine A. Cutaneous leishmaniasis in North Africa: a review. *Parasite.* 2014;21:14
- [7] Wang, H.; Naghavi, M.; Allen, C.; Barber, R.M.; Carter, A.; Casey, D.C.; Charlson, F.J.; Chen, A.Z.; Coates, M.M.; Coggeshall, M.; et al. Global, Regional, and National Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016, 388, 1459–1544
- [8] Rioux, J. A., Lanotte, G., Serres, E., Pratlong, F., Bastien, P., & Perieres, J. (1990). Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*, 65(3), 111-125 doi:10.1051/parasite/1990653111
- [9] Bañuls, A.-L., Hide, M., & Prugnolle, F. (2007). *Leishmania* and the Leishmaniasis: A Parasite Genetic Update and Advances in Taxonomy, Epidemiology and Pathogenicity in Humans. *Advances in Parasitology*, 1–458. doi:10.1016/s0065-308x(06)64001-3
- [10] 10. Rioux J.A., Lanotte G., Serres E., Pratlong F., Bastien P. & Perieres J. (1990). –

Taxonomy of Leishmania. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. Ann. Parasitol.

[11] Leishmania: General Characters, Distribution and Life Cycle

[12] Zilberstein, D. and M. Shapira, The role of pH and temperature in the development of Leishmania parasites. Annu Rev Microbiol, 1994. 48: p. 449-70.

[13] J Depaquit, N Léger - Duvallet G, Fontenille D & Robert V (Ed.), 2017

[14] : <http://www.courspharmacie.com/parasitologie/la-leishmaniose.html>

[15] Léger N, Depaquit J. Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses. Rev Francaise Lab. 2001;2001(338):41–48

[16] Abonnec E. (1972). Les Phlébotomes de la région Ethiopienne (Diptera, Psychodidae). Ed. Office de la Recherche Scientifique et Technique d'OutreMer (O.R.S.T.O.M.), Paris, 285 p.

[17] Chippaux, A. (2003). *Généralités sur arbovirus et arboviroses. Médecine et Maladies Infectieuses*, 33(8), 377–384. doi:10.1016/s0399-077x(03)00204-x

[18] Izri A., Belazzoug S., Pralong F. & Rioux J.A. (1992). Isolation of Leishmania major in Phlebotomus papatasi in Biskra (Algeria). The end of an ecoepidemiological saga. Annales de Parasitologie Humaine et Comparée 67(1), p. 2-31.

[19] Trouillet J., Ba Y., Traore-Lamizana M., Zeller H.G. & Fontenille D. (1995). Phlébotomes (Diptera: Psychodidae) du Sénégal. Peuplements du Ferlo. Isolement d'arbovirus. Parasite 2, p. 289-296

[20] Léger N, Depaquit J. Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses. Rev Francaise Lab. 2001;2001(338):41–48

[21] <http://zoonose.wikibis.com> ;

[22] J Depaquit, N Léger - Duvallet G, Fontenille D & Robert V (Ed.), 2017

Jérôme Depaquit, Nicole Léger

Jérôme Depaquit, Nicole Léger

Jérôme Depaquit, Nicole Léger

- [23] Les phlébotomes <Diptera>Psychodidae :Phlebotominae Jerome Depaquit ;Nicol Léger
- [24] Bulletin de l'institut national d'hygiène, édition semestrielle Janvier-Juin 2015
- [25] Ministère de la Santé : Lutte contre les leishmanioses, Guide des activités, 2010
- [26] Guilvard E, Rioux JA, Gallego M, Pratlong F, Mahjour J, Martinez- Ortega E, Dereure J, Saddiki A, Martini A : *Leishmania tropica* au Maroc III-Rôle de *Phlebotomus sergenti*. A propos de 89 isolats. *Ann Parasitol Hum Comp* 1991, 66:96–99
- [27] Rioux JA : Trente ans de coopération franco-marocaine sur les leishmanioses: Dépistage et analyse des foyers. Facteurs de risque. Changements climatiques et dynamique nosogéographique. Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur 2001, 168:90–101.
- [28] Aoun K, Bouratbine, A. Cutaneous Leishmaniasis in North Africa: a review. *Parasite*. 2014; 21:14.
- [29] Rioux JA, Rispaïl P, Lanotte G, LepartJ: Relations Phlébotomes-bioclimats en écologie des leishmanioses Corollaires épidémiologiques. L'exemple du Maroc. *Actualités Botaniques* 1984, 131(2,3,4):549-557
- [30] séminaire 4 , module 8 < pathologie du voyageur –maladies d'importation> HIA val de grâce – Paris : janvier 2008.
- [31] www.sante.gov.ma (INH- Maroc).
- [32] [Guide_des_activites_de_lutte_contre_les_leishmanioses](#).
- [33] ouvrage : LES PHLEBOTOMES ET LES MALADIES QU'ILS TRANSMETTENT 19 mars 1966 A, V. DOLMATOVA. N.A. DEMINA
- [34] Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux (France Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère *Leishmanioses Actualités* 2021
- [35] Dantas-Torres, F. (2007). The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

Veterinary Parasitology, 149(3-4), 139–146. doi:10.1016/j.vetpar.2007.07.007

- [36] Manuel pour la prise en charge de la leishmaniose cutanée dans la Région OMS de la Méditerranée orientale -Maladies tropicales négligées | Activités des pays | Leishmaniose cutanée au Maroc
- [37] Shaw's jird / Meriones shawi at zoos worldwide on zooinstitutes.com
- [38] https://fr.wikipedia.org/wiki/Psammomys_obesus
- [39] https://sehati.gov.ma/uploads/Guide_des_activites_de_lutte_contre_les_leishmanioses.pdf
- [40] Alcover, M. M., Ribas, A., Guillén, M. C., Berenguer, D., Tomás-Pérez, M., Riera, C., & Fisa, R. (2020). Wild mammals as potential silent reservoirs of *Leishmania infantum* in a Mediterranean area. *Preventive Veterinary Medicine*, 175, 104874. doi:10.1016/j.prevetmed.2019.1048
- [41] [Franco et al., 2011 ; Akoundi et al., 2016 ; Barbosa-Tonelli et al., 2017 ; Martin-Sanchez et al., 2004 ; Muñoz-Madrid et al., 2013 ; Di Bella et al., 2003 ; Helhazar et al., 2013 ; Peters et Killick-Kendrick, 1987; Gradoni et al., 1983].
- [42] [Franco et al., 2011 ; Akoundi et al., 2016 ; Barbosa-Tonelli et al., 2017 ; Martin-Sanchez et al., 2004 ; Muñoz-Madrid et al., 2013 ; Di Bella et al., 2003 ; Helhazar et al., 2013 ; Peters et Killick-Kendrick, 1987; Gradoni et al., 1983].
- [43] P, Piot B, O'Neill K, Meert J P. Co-infections à *Leishmania*/VIH dans le sud de l'Europe. *Med Trop.* 2001;61(2):187-93.
- [44] Gentilini M, Caumes E, Danis M, et al. *Médecine tropicale*. 6e éd. Paris : Lavoisier, 2012.
- [45] Hjira, N., Frikh, R., Marcil, T., Lamsyah, H., Oumakhir, S., Baba, N., & Boui, M. (2014). Aspects épidémiocliniques et évolutifs chez 157 cas de leishmaniose cutanée au Maroc. *Pan African Medical Journal*, 17. doi:10.11604/pamj.2014.17.272.326
- [46] Ruiz-Postigo, Jose Antonio, et al. "Global leishmaniasis surveillance: 2019-2020, a baseline for the 2030.

- [47] 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
- [48] Bulletin Epidémiologique Avril 2012 - Ministère de la Santé
- [49] 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
- [50] Rioux JA, Lanotte G, Petter F, Derreure J, Akalay O, Pratlong F, et al. Les leishmanioses cutanées du bassin méditerranéen occidental. In: Leishmania. Taxonomie et phyllogénèse. Application éco-épidémiologiques. Coll. Int. CNRS/Inserm 1986b:365–95.
- [51] Marty P, Le Fichoux Y, Pratlong F, Lanotte G, Rioux JA, Lacour JP. Cutaneous leishmaniasis due to Leishmania tropica in young Moroccan child observed in Nice France. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 198;83:510
- [52] Leishmania tropica in Morocco. IV — Enzymatic diversity within a focus
- [53] communiqués - Ministère de la Santé <https://www.sante.gov.ma>
- [54] Laboudi, M. (2017). *Epidemiological profile of cutaneous leishmaniasis in Morocco, 2004-2013. Médecine et Santé Tropicales*, 27(1), 44–51. doi:10.1684/mst.2017.0662
- [55] Host-Directed Therapies for Cutaneous Leishmaniasis Front. Immunol., 26 March 2021 Sec. Microbial Immunology doi.org/10.3389/fimmu.2021.660183
- [56] Convit J, Kerdel-Vegas F. Disseminated cutaneous leishmaniasis; inoculation to laboratory animals, electron microscopy and fluorescent antibodies studies. Arch Dermatol (1965) 91:439–47. doi: 10.1001/ archderm.1965.01600110025007
- [57] Barral A, Costa JM, Bittencourt AL, Barral-Netto M, Carvalho EM. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. Int J Dermatol (1995) 34:474–9. doi: 10.1111/ j.1365-4362.1995.tb00613.x
- [58] La leishmaniose cutanée de l'enfant : intérêt de la clarithromycine THESE Année 2016

- [59] Baghdad, B., Riyad, M., Razanapinaritra, R., Maksouri, H., Ben Errais, H., & Chiheb, S. (2019). La leishmaniose cutanée de l'enfant au Maroc : particularités cliniques et épidémiologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. doi:10.1016/j.annder.2019.10.029
- [60] Christensen SM, Belew AT, El-Sayed NM, Tafuri WL, Silveira FT, Mosser DM. Host and parasite responses in human diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *L. amazonensis*. *PloS Negl Trop Dis* (2019) 13:e0007152. doi: 10.1371/journal.pntd.0007152
- [61] M.S. Bailey, D.N. Lockwood, Cutaneous leishmaniasis, *Clin. Dermatol.* 25 (2) (2007) 203–211.
- [62] J.M. Blackwell, M. Fakiola, L.C. Castellucci, Human genetics of leishmania infections, *Hum. Genet.* 139 (6) (2020) 813–819.
- [63] I. Krayem, M. Lipoldova, Role of host genetics and cytokines in Leishmania infection, *Cytokine* (2020) 155244
- [64] Gurung, P., & Kanneganti, T.-D. (2015). Innate immunity against Leishmania infections. *Cellular Microbiology*, 17(9), 1286–1294. doi:10.1111/cmi.12484
- [65] Exploring the paradox of defense between host and Leishmania parasite ://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108400 Get rights and content
- [66] Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis doi:10.1038/nri.2016.72 Published online 18 Jul 2016
- [67] Peters, N. C., & Sacks, D. L. (2009). *The impact of vector-mediated neutrophil recruitment on cutaneous leishmaniasis. Cellular Microbiology*, 11(9), 1290–1296. doi:10.1111/j.1462-5822.2009.01348.x
- [68] Guimaraes-Costa, A. B. *et al.* *Leishmania amazonensis* promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **106**, 6748–6753 (2009).
- [69] Rochael, N. C. *et al.* Classical ROS-dependent and early/rapid ROS-independent release of neutrophil extracellular traps triggered by Leishmania parasites. *Sci. Rep.* 5, 18302 (2015).

- [70] Chagas, A. C. et al. Lundepe, a sand fly salivary endonuclease increases *Leishmania* parasite survival in neutrophils and inhibits XIIa contact activation in human plasma. *PLoS Pathog.* 10, e1003923 (2014).
- [71] Savill, J., Dransfield, I., Gregory, C. & Haslett, C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 965–975 (2002).
- [72] van Zandbergen, G. *et al.* Cutting edge: neutrophil granulocyte serves as a vector for *Leishmania* entry into macrophages. *J. Immunol.* **173**, 6521–6525 (2004).
- [73] Hurrell, B. P. *et al.* Rapid sequestration of *Leishmania mexicana* by neutrophils contributes to the development of chronic lesion. *PLoS Pathog.* **11**, e1004929 (2015).
- [74] B. John, C.A. Hunter, Neutrophil soldiers or Trojan horses, *Science* 321 (5891) (2008) 917–918.
- [75] I. Okwor, J.E. Uzonna, Immunotherapy as a strategy for treatment of leishmaniasis: a review of the literature, *Immunotherapy* 1 (5) (2009) 765–776.
- [76] Ribeiro-Gomes, F. L., & Sacks, D. (2012). The influence of early neutrophil-*Leishmania* interactions on the host immune response to infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2. doi:10.3389/fcimb.2012.00059
- [77] T.B. Geijtenbeek, S.J. Van Vliet, A. Engering, B.A. T’Hart, Y. Van Kooyk, Self- and nonself-recognition by C-type lectins on dendritic cells, *Annu. Rev. Immunol* 22 (2004) 33–54.
- [78] K. Takeda, S. Akira, TLR signaling pathways, *Semin. Immunol* 16 (2004) 3–9.
- [79] J. Colino, C.M. Snapper, Dendritic cells, new tools for vaccination, *Microbes Infect* 5 (2003) 311–319.
- [80] Brandonisio, O., Spinelli, R., & Pepe, M. (2004). Dendritic cells in *Leishmania* infection. *Microbes and Infection*, 6(15), 1402–1409. doi:10.1016/j.micinf.2004.10.004
- [81]. H. Jebbari, A.J. Stagg, R.N. Davidson, S.C. Knight, *Leishmania* major promastigotes inhibit dendritic cell motility in vitro, *Infect. Immun* 70 (2002) 1023–1026.

- [82]. A.P. Vicari, B. Vanbervliet, C. Massacrier, C. Chiodoni, C. Vaure, S. Ait-Yahia, C. Dercamp, F. Matsos, O. Reynard, C. Taverne, P. Merle, M.P. Colombo, A. O'Garra, G. Trinchieri, C. Caux, In vivo manipulation of dendritic cell migration and activation to elicit antitumour immunity, *Novartis Found. Symp* 256 (2004) 241–269
- [83]. N. Sato, S.K. Ahuja, M. Quinones, V. KostECKi, R.L. Reddick, P.C. Melby, et al., CC chemokine receptor (CCR)2 is required for langerhans cell migration and localization of T helper cell type 1 (Th1)-inducing dendritic cells. Absence of CCR2 shifts the *Leishmania major*-resistant phenotype to a susceptible state dominated by Th2 cytokines, b cell outgrowth, and sustained neutrophilic inflammation, *J. Exp. Med.* 192 (2000) 205–218.
- [84]. H. Moll, S. Flohé, M. Rollinghoff, Dendritic cells in *Leishmania major*-immune mice harbor persistent parasites and mediate an antigen-specific T-cell immune response, *Eur. J. Immunol.* 25 (1995) 693–699
- [85]. Y. Van Kooyk, T.B. Geijtenbeek, DC-SIGN: escape mechanism for pathogens, *Nat. Rev. Immunol* 3 (2003) 697–709.
- [86] M. Colmenares, A.L. Corbi, S.J. Turco, L. Rivas, The dendritic cell receptor DC-SIGN discriminates among species and life cycle forms of *Leishmania*, *J. Immunol* 172 (2004) 1186–1190
- [87] Sypek JP, Chung CL, Mayor SE, *et al.* Resolution of cutaneous leishmaniasis : interleukin-12 initiates a protective T helper type 1 immune response. *J Exp Med* 1993; 177 : 1797–802
- [88] Wei XQ, Leung BP, Niedbala W, *et al.* Altered immune responses and susceptibility to *Leishmania major* and *Staphylococcus aureus* infection in IL-18-deficient mice. *J Immunol* 1999; 163 : 2821–8.
- [89] Brodskyn, C. I., Barral, A., Boaventura, V., Carvalho, E. & Barral-Netto, M. Parasite-driven in vitro human lymphocyte cytotoxicity against autologous infected macrophages from mucosal leishmaniasis. *J. Immunol.* 159, 4467–4473 (1997).
- [90] Da-Cruz AM, Bittar R, Mattos M, Oliveira-Neto MP, Nogueira R, Pinho-Ribeiro V, et al.

T-cell-mediated immune responses in patients with cutaneous or mucosal leishmaniasis: long-term evaluation after therapy. *Clin Diagn Lab Immunol* (2002) 9(2):251–6. doi:10.1128/CDLI.9.2.251-256.2002

- [91] Faria DR, Souza PE, Durães FV, Carvalho EM, Gollob KJ, Machado PR, et al. Recruitment of CD8(+) T cells expressing granzyme A is associated with lesion progression in human cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol* (2009) 31:432–9. doi:10.1111/j.1365-3024.2009.01125.x
- [92] Conceicao-Silva F, Hahne M, Schroter M, Louis J, Tschopp J. The resolution of lesions induced by *Leishmania major* in mice requires a functional Fas (APO-1, CD95) pathway of cytotoxicity. *Eur J Immunol* 1998 ; 28 : 237-45.
- [93]. Stenger S, Thuring H, Rollinghoff M, Bogdan C. Tissue expression of inducible nitric oxide synthase is closely associated with resistance to *Leishmania major*. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 783-93.
- [94]. Wei XQ, Charles IG, Smith A, et al. Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Nature* 1995 ; 375 : 408-11.
- [95]. Lefèvre L, Lugo-Villarino G, Meunier E, Valentin A, Olganier D, Authier H, et al. The C-type Lectin Receptors Dectin-1, MR, and SIGNR3 Contribute Both Positively and Negatively to the Macrophage Response to *Leishmania infantum*. *Immunity*. 2013 May 23;38(5):1038–49
- [96]. Murray HW. Cell-mediated immune response in experimental visceral leishmaniasis. II. Oxygen-dependent killing of intracellular *Leishmania donovani* amastigotes. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1982 Jul;129(1):351–7.
- [97] Horta MF, Mendes BP, Roma EH, Noronha FSM, Macêdo JP, Oliveira LS, et al. Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide in Cutaneous Leishmaniasis. *Journal of Parasitology Research*. 2012..
- [98] Markey KA, Gartlan KH, Kuns RD, MacDonald KPA, Hill GR. Imaging the immunological synapse between dendritic cells and T cells. *J Immunol Methods*. 2015

Aug;423:40–4.

- [99] Lanzavecchia A, Sallusto F. Antigen decoding by T lymphocytes: from synapses to fate determination. *Nat Immunol.* 2001 Jun;2(6):487–92.
- [100] Argueta-Donohué J, Carrillo N, Valdés-Reyes L, Zentella A, Aguirre-García M, Becker I, et al. *Leishmania mexicana*: Participation of NF- κ B in the differential production of IL12 in dendritic cells and monocytes induced by lipophosphoglycan (LPG). *Exp Parasitol.* 2008 Sep;120(1):1–9.
- [101] Passero LFD, Assis RR, da Silva TNF, Nogueira PM, Macedo DH, Pessoa NL, et al. Differential modulation of macrophage response elicited by glycoinositolphospholipids and lipophosphoglycan from *Leishmania (Viannia) shawi*. *Parasitol Int.* 2015;64(4):32–5.
- [102] Scharton-Kersten T, Afonso LC, Wysocka M, Trinchieri G, Scott P. IL-12 is required for natural killer cell activation and subsequent T helper 1 cell development in experimental leishmaniasis. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1995 May 15;154(10):5320–30
- [103] Stamm LM, Satoskar AA, Ghosh SK, David JR, Satoskar AR. STAT-4 mediated IL-12 signaling pathway is critical for the development of protective immunity in cutaneous leishmaniasis. *Eur J Immunol.* 1999 Aug;29(8):2524–9.
- [104] Immunology of leishmaniasis* D. Heyneman
- [105] Bray RS. Studies on the immunology and serology of leishmaniasis: VI. Search for antigenic variation in single strains of *Leishmania* spp. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1969;63(3):378–382
- [106] Lainson R, Bray RS. Studies on the immunology and serology of leishmaniasis. II. Cross-immunity experiments among different forms of American cutaneous leishmaniasis in monkeys. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1966;60(4):526–532
- [107] Lainson R, Shaw JJ. Studies on the immunology and serology of leishmaniasis. 3. on the cross-immunity between Panamanian cutaneous leishmaniasis and *Leishmania mexicana* infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1966;60(4):533–535

- [108] Zougaghi, L., Bouskraoui, M., Amine, M., Akhdari, N., & Amal, S. (2011). Leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica* dans la région de Marrakech (Maroc) : un foyer rebelle ! *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2011(429), 35–39. doi:10.1016/s1773-035x(11)70765-1
- [109] Remadi, L., Haouas, N., Chaara, D., Slama, D., Chargui, N., Dabghi, R., ... Babba, H. (2016). Clinical Presentation of Cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *Dermatology*, 232(6), 752–759. doi:10.1159/000456543
- [110] Negera, E., Gadisa, E., Hussein, J., Engers, H., Kuru, T., Gedamu, L., & Aseffa, A. (2012). Treatment response of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania aethiopica* to cryotherapy and generic sodium stibogluconate from patients in Silti, Ethiopia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(8), 496–503. doi:10.1016/j.trstmh.2012.02.00
- [111] <https://www.alamyimages.fr/photos-images/espundia.html?sortBy=relevant>
- [112] <https://www.fondation-droit-animal.org/documents/DocRapport-sur-la-leishmaniose.pdf>
- [113] Zijlstra, E., Musa, A., Khalil, E., El Hassan, I., & El-Hassan, A. (2003). Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(2), 87–98. doi:10.1016/s1473-3099(03)00517-6
- [114] Lutte contre les leishmanioses. Guide des activités. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies. Ministère de la santé 2010. Maroc
- [115] Gasim, S., Theander, T. G., & ElHassan, A. M. (2000). High levels of C-reactive protein in the peripheral blood during visceral leishmaniasis predict subsequent development of post kala-azar dermal leishmaniasis. *Acta Tropica*, 75(1), 35–38. doi:10.1016/s0001-706x(99)00089-3
- [116] Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)-Campus de Parasitologie-Mycologie-Leishmaniose 2014
- [117] Dedet J.P. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl. Med.Chir., Maladies infectieuses*, 8-506-A-10, 2001, 11 p.

- [118] Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère, *Leishmanioses Actualités 2021*
- [119] Manuel pour la prise en charge de la leishmaniose cutanée dans la Région OMS de la Méditerranée orientale
- [120] Practical Guide for Specimen Collection and Reference Diagnosis of Leishmaniasis—CDC’s Division of Parasitic Diseases and Malaria
- [121] Pr. Mariam Nacir. Les techniques de préparation des coupes pour les microscopies optique et électronique Université Mohammed V-Agdal, Faculté des Sciences de Rabat, Laboratoire de Zoologie et de Biologie générale, 2011
- [122] Leishmaniasis [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 Mar 20]. Available from: [https:// www.who.int/leishmaniasis/en/](https://www.who.int/leishmaniasis/en/)
- [123] A comparison of the efficiency of molecular and conventional methods in the diagnosis of cutaneous leishmaniosis. *Ann Parasitol.* 2021;67(1):39-44. doi: 10.17420/ap6701.310.
- [124] Belhadj, S., Hicheri-Helali, J., Kallel, K., Kaouech, E., Abaza, H., Toumi, N. E. H., ... Chaker, E. (2005). *Place de la culture dans le diagnostic parasitologique des leishmanioses viscérales et cutanées: Expérience tunisienne. Revue Française Des Laboratoires, 2005(369), 41–45.* doi:10.1016/s0338-9898(05)80077-0
- [125] Chouihi, E., Amri, F., Bouslimi, N., Siala, E., Selmi, K., Zallagua, N., ... Aoun, K. (2009). Les cultures sur milieu NNN dans le diagnostic biologique des leishmanioses. *Pathologie Biologie, 57(3), 219–224.* doi:10.1016/j.patbio.2008.03.007
- [126] Utilisation du milieu « cœur-cerveau-sang de mouton » pour la culture en masse des formes promastigotes de Leishmanies par J.-A. Rioux, G. Lanotte, J.-P. Dedet et A. Martini-Dumas Laboratoire d'Ecologie médicale et Pathologie parasitaire (Pr J.-A. Rioux), Faculté de médecine, 5, rue Auguste-Broussonet, F 34 – Montpellier
- [127] Bensoussan, E., Nasereddin, A., Jonas, F., Schnur, L. F., & Jaffe, C. L. (2006). Comparison of PCR Assays for Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis. *Journal of Clinical Microbiology, 44(4), 1435–1439.* doi:10.1128/jcm.44.4.1435-1439.2006
- [128] Veland, N., Calderon, F., Low, D. E., Ramos, A. P., Arevalo, J., Boggild, A. K., ...

- Espinosa, D. (2011). Polymerase Chain Reaction Detection of Leishmania kDNA from the Urine of Peruvian Patients with Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(4), 556–561. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0556
- [129] Castilho, T. M., J. J. Shaw, and L. M. Floeter-Winter. 2003. New PCR assay using glucose-6-phosphate dehydrogenase for identification of Leishmania species. *J. Clin. Microbiol.* 41:540–546.
- [130] Cupolillo, E., G. Grimaldi, Jr., H. Momen, and S. M. Beverley. 1995. Intergenic region typing (IRT): a rapid molecular approach to the characterization and evolution of Leishmania. *Mol. Biochem. Parasitol.* 73:145–155.
- [131] van Eys, G. J., G. J. Schoone, N. C. Kroon, and S. B. Ebeling. 1992. Sequence analysis of small subunit ribosomal RNA genes and its use for detection and identification of Leishmania parasites. *Mol. Biochem. Parasitol.* 51:133–142
- [132] Victoir, K., S. De Doncker, L. Cabrera, E. Alvarez, J. Arevalo, A. LlanosCuentas, D. Le Ray, and J. C. Dujardin. 2003. Direct identification of Leishmania species in biopsies from patients with American tegumentary leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 97:80–87
- [133] Petersen, B. L., Sørensen, M. C., Pedersen, S., & Rasmussen, M. (2004). Fluorescence In Situ Hybridization on Formalin-fixed and Paraffin-Embedded Tissue. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 12(3), 259–265. doi:10.1097/00129039-200409000-00013
- [134] Jayasena Kaluarachchi, T., Wickremasinghe, R., Weerasekera, M., Yasawardene, S., McBain, A. J., Yapa, B., ... Ranasinghe, S. (2021). *Diagnosing human cutaneous leishmaniasis using fluorescence in situ hybridization. Pathogens and Global Health*, 1–8. doi:10.1080/20477724.2021.1896265
- [135] Bensoussan, E., Nasereddin, A., Jonas, F., Schnur, L. F., & Jaffe, C. L. (2006). Comparison of PCR Assays for Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(4), 1435–1439. doi:10.1128/jcm.44.4.1435-1439.2006

- [136] Evaluation of the reference value for the Montenegro skin test doi.org/10.1590/0037-8682-0067-2015
- [137] Souza, A. P., Soto, M., Costa, J. M. L., Boaventura, V. S., de Oliveira, C. I., Cristal, J. R., ... Barral, A. (2013). Towards a More Precise Serological Diagnosis of Human Tegumentary Leishmaniasis Using Leishmania Recombinant Proteins. PLoS ONE, 8(6), e66110. doi:10.1371/journal.pone.0066110
- [138] Lévêque, M. F., Lachaud, L., Simon, L., Battery, E., Marty, P., & Pomares, C. (2020). Place of Serology in the Diagnosis of Zoonotic Leishmaniasis With a Focus on Visceral Leishmaniasis Due to *Leishmania infantum*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 10. doi:10.3389/fcimb.2020.00067
- [139] Blum, J. (2004). Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 53(2), 158–166. doi:10.1093/jac/dkh058
- [140] Lucas, C. M., Franke, E. D., Cachay, M. I. et al. (1998). Geographic distribution and clinical description of leishmaniasis cases in Peru. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 59, 312–7.
- [141] Andrade-Narvaez, F. J., Vargas-Gonzalez, A., Canto-Lara, S. B. et al. (2001). Clinical picture of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) mexicana* in the Yucatan peninsula, Mexico. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 96, 163–7
- [142] Marsden, P. D. (1986). Mucosal leishmaniasis ('espundia' Escomel, 1911). Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 80, 859–76.
- [143]. Jones, T. C., Johnson, W. D., Jr, Barretto, A. C. et al. (1987). Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. Journal of Infectious Diseases 156, 73–83.
- [144] Blum, J., Junghanss, T. & Hatz, C. (1994). Erroneous tracks in the diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis 83, 1025–9.
- [145] Moreira, V. R., de Jesus, L. C. L., Soares, R.-E. P., Silva, L. D. M., Pinto, B. A. S., Melo,

- M. N., ... Pereira, S. R. F. (2017). Meglumine Antimoniate (Glucantime) Causes Oxidative Stress-Derived DNA Damage in BALB/c Mice Infected by Leishmania (Leishmania) infantum. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(6). doi:10.1128/aac.02360-16
- [146] Sodium stibogluconate: therapeutic use in the management of leishmaniasis Roychoudhury, Jayeeta ; Ali, Nahid (2008) Sodium stibogluconate: therapeutic use in the management of leishmaniasis *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 45 (1). pp. 16-22. ISSN 0301-1208
- [147] Haldar AK, Sen P, Roy S. 2011. Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniasis: Current Status 422 and Future Directions. *Molecular Biology International* 2011: 1-23. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/571242>
- [148] Frézard F, Demicheli C, Ferreira CS, Costa MA. 2001. Glutathione-induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 913-916. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.3.913-916.2001>.
- [149] Ferreira CDS, Martins PS, Demicheli C, Brochu C, Ouellette M, Frézard F. 2003. Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): a comparative study with trypanothione, cysteinyl glycine, cysteine and glutathione. *Biometals* 16: 441-6.
- [150] Jafari M, Shirbazou S, Norozi M. 2014. Induction of Oxidative Stress in Skin and Lung of Infected BALB/C Mice with Iranian Strain of Leishmania major (MRHO/IR/75/ER). *Iranian J Parasitol* 9: 60- 69.
- [151] L'ANTIMONIATE DE N-METHYL GLUCAMINE, OU GLUCANTIME® C. RA P P, F. SI M O N, M - L . DO R DA I N (C . R . , F. S. , Assistants du SSA ; M-L.D. , Spécialiste du SSA)
- [152] Papadopoulou, B., Kündig, C., Singh, A., & Ouellette, M. (1998). *Drug resistance in Leishmania: similarities and differences to other organisms. Drug Resistance Updates*, 1(4), 266–278. doi:10.1016/s1368-7646(98)80007-1
- [153] Hadighi, R., Mohebali, M., Boucher, P., Hajjarian, H., Khamesipour, A., & Ouellette, M. (2006). Unresponsiveness to Glucantime Treatment in Iranian Cutaneous Leishmaniasis

- due to Drug-Resistant *Leishmania tropica* Parasites. *PLoS Medicine*, 3(5), e162. doi:10.1371/journal.pmed.0030162
- [154] JHA TK. Drug unresponsiveness and combination therapy for kala-azar. *Indian J Med Res* 2006 ; 123 : 389-98.
- [155] Ouellette, M., Légaré, D., Haimeur, A., Grondin, K., Roy, G., Brochu, C., & Papadopoulou, B. (1998). ABC transporters in *Leishmania* and their role in drug resistance. *Drug Resistance Updates*, 1(1), 43–48. doi:10.1016/s1368-7646(98)80213-6
- [156] Ouellette, M., Haimeur, A., Grondin, K., Légaré, D., & Papadopoulou, B. (1998). [13] Amplification of ABC transporter gene *pgpA* and of other heavy metal resistance genes in *Leishmania tarentolae* and their study by gene transfection and gene disruption. *ABC Transporters: Biochemical, Cellular, and Molecular Aspects*, 182–193. doi:10.1016/s0076-6879(98)92015-8
- [157] *Leishmania* parasites exchange drug-resistance genes through extracellular vesicles doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111121
- [158] *Leishmania* antimony resistance/susceptibility in Algerian foci Eddaikra N1-3*, Ait-Oudhia K4, Oury B2,5, Moulti-Mati Farida3, Harrat Z1,6 and Sereno D2,5
- [159] Pentamidine J.K. Aronson MA, DPhil, MBChB, FRCP, HonFBPhS, HonFFPM Meyler's Side Effects of Drugs, 614-617
- [160] Tiwari, N., Kumar, A., Singh, A. K., Bajpai, S., Agrahari, A. K., Kishore, D., ... Singh, R. K. (2019). Leishmaniasis control: limitations of current drugs and prospects of natural products. *Discovery and Development of Therapeutics from Natural Products Against Neglected Tropical Diseases*, 293–350. doi:10.1016/b978-0-12-815723-7.00008-0
- [161] Coelho, A. C., Messier, N., Ouellette, M., & Cotrim, P. C. (2007). Role of the ABC Transporter PRP1 (ABCC7) in Pentamidine Resistance in *Leishmania* Amastigotes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(8), 3030–3032. doi:10.1128/aac.00404-07
- [162] Leprohon, P., D. Legare, I. Girard, B. Papadopoulou, and M. Ouellette. 2006. Modulation of *Leishmania* ABC protein gene expression through life stages and among drug-resistant

parasites. *Eukaryot. Cell* 5:1713–1725

- [163] Coelho, A. C., E. H. Yamashiro-Kanashiro, S. F. Bastos, R. A. Mortara, and P. C. Cotrim. 2006. Intracellular location of the ABC transporter PRP1 related to pentamidine resistance in *Leishmania major*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 150:378–383.
- [164] Ghedin, E., A. Debrabant, J. C. Engel, and D. M. Dwyer. 2001. Secretory and endocytic pathways converge in a dynamic endosomal system in a primitive protozoan. *Traffic* 2:175–188.
- [165] Mullin, K. A., B. J. Foth, S. C. Ilgoutz, J. M. Callaghan, J. L. Zawadzki, G. I. McFadden, and M. J. McConville. 2001. Regulated degradation of an endoplasmic reticulum membrane protein in a tubular lysosome in *Leishmania mexicana*. *Mol. Biol. Cell* 12:2364–2377
- [166] Kaur, G., & Rajput, B. (2014). Comparative Analysis of the Omics Technologies Used to Study Antimonial, Amphotericin B, and Pentamidine Resistance in *Leishmania*. *Journal of Parasitology Research*, 2014, 1–11. doi:10.1155/2014/726328
- [167] Adler-Moore JP, and Proffit RT. Development, Characterization, Efficacy and Mode of Action of AmBisome, a unilamellar liposomal formulation of Amphotericin B. *J. Liposome Res.* 1993; 3: 429-450.
- [168] Les liposomes : Structure, propriétés et comportement in vivo Publié par Christian Lessard
- [169] Adler-Moore JP. In Vivo and In Vitro Evidence for Reduced Toxicity and Mode of Action of AmBisome. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 121 (Suppl 4): S146.
- [170] Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woudenberg AJM, and Crommelin DJA. Liposomal and Lipid Formulations of Amphotericin B: Clinical Pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1992; 23: 279-291.
- [171] Shirzadi, M. R. (2019). Liposomal amphotericin B: a review of its properties, function, and use for treatment of cutaneous leishmaniasis . *Research and Reports in Tropical Medicine*, Volume 10, 11–18. doi:10.2147/rrtm.s200218
- [172] Treatment of pediatric cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin

Bhttps://doi.org/10.1111/dth.15706

- [173] Purkait, B., Kumar, A., Nandi, N., Sardar, A. H., Das, S., Kumar, S., ... Das, P. (2011). Mechanism of Amphotericin B Resistance in Clinical Isolates of *Leishmania donovani*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(2), 1031–1041. doi:10.1128/aac.00030-11
- [174] Perez-Victoria JM, Parodi-Talice A, Torres C, Gamarro F, Castanys S. 2001. ABC transporters in the protozoan parasite *Leishmania*. *Int. Microbiol.* 4:159 –166
- [175] Ouellette M, et al. 1998. ABC transporters in *Leishmania* and their role in drug resistance. *Drug Resist. Updat.* 1:43–48.
- [176] Henderson DM, et al. 1992. Multidrug resistance in *Leishmania donovani* is conferred by amplification of a gene homologous to the mammalian *mdr1* gene. *Mol. Cell. Biol.* 12:2855–2865.
- [177] Lamy-Freund MT, Ferreira VFN, Schreier S. 1985. Mechanism of inactivation of the polyene antibiotic amphotericin B: evidence for radical formation in the process of autooxidation. *J. Antibiot. (Tokyo)* 38: 753–757
- [178] Beach, D. H., Goad, L. J., & Holz, G. G. (1988). *Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of Leishmania promastigotes. Molecular and Biochemical Parasitology*, 31(2), 149–162. doi:10.1016/0166-6851(88)90166-1
- [179] Kubba, R., AI-Gindan, A., El Hassan, A.M. and Omer, A.S. (1986) Ketoconazole in cutaneous leishmaniasis: results of a pilot study. *Saudi Med. J.* 7,596-604.495.
- [180] Mosimann V, Neumayr A, Hatz C, Blum JA. Cutaneous leishmaniasis in Switzerland: first experience with species-specific treatment. *Infection.* 2013;41:1177-1182
- [181] . Sklavos AV, Walls T, Webber MT, Watson AB. Cutaneous leishmaniasis in a child treated with oral fluconazole. *Australas J Dermatol.* 2010;51:195-197.
- [182] Emad M, Hayati F, Fallahzadeh MK, Namazi MR. Superior efficacy of oral fluconazole 400 mg daily versus oral fluconazole 200 mg daily in the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:606–8.

- [183] Prates, F. V. de O., Dourado, M. E. F., Silva, S. C., Schriefer, A., Guimarães, L. H., Brito, M. das G. O., ... Machado, P. R. L. (2016). Fluconazole in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis*: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 64(1), 67–71. doi:10.1093/cid/ciw662
- [184] Andrade-Neto, V. V., Matos-Guedes, H. L. de, Gomes, D. C. de O., Canto-Cavalheiro, M. M. do, Rossi-Bergmann, B., & Torres-Santos, E. C. (2012). The stepwise selection for ketoconazole resistance induces upregulation of C14-demethylase (CYP51) in *Leishmania amazonensis*. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 107(3), 416–419. doi:10.1590/s0074-02762012000300018
- [185] Machado, P. R. L., & Penna, G. (2012). Miltefosine and cutaneous leishmaniasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 25(2), 141–144. Doi :10.1097/ qco. 0b0 13e3283509cac
- [186] An update on the clinical pharmacology of miltefosine in the treatment of leishmaniasis <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106459>
- [187] DEN BOER M, DAVIDSON RN - Treatment options for visceral leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006 ; 4 : 187-97
- [188] - BHATTACHARYA SK, JHA TK, SUNDAR S et Coll - Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 217-21.
- [189] The activity of azithromycin against *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in the golden hamster model *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40(6): 627-630, nov-dez, 2007
- [190] Velez, I., et al., Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997. 126(3): p. 232-6
- [191] Momeni AZ, Reiszadae MR, Aminjavaheri M. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a combination of allopurinol and low-dose meglumine antimoniate. *Int J Dermatol* 2002;41: 441–3
- [192] Esfandiarpour I, Alavi A. Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine

- antimoniate (Glcantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2002;41:521–4.
- [193] Momeni AZ, Aminjavaheri M. Successful treatment of nonhealing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol. *Eur J Dermatol* 2003;13:40–3
- [194] Akulinina, I. K., Berechikidze, I. A., Larina, S. N., Sakharova, T. V., Degtyarevskaya, T. Y., & Romanelli, M. (2020). Effectiveness of doxycycline for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis in vivo. *Parasitology*, 148(3), 361–365. doi:10.1017/s0031182020002152
- [195] Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:158–66.
- [196] Fernández MM, Malchiodi EL, Algranati ID. Differential effects of paromomycin on ribosomes of *Leishmania mexicana* and mammalian cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):86–93. pmid:20956601
- [197] Asilian, A., & Davami, M. (2006). Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clinical and Experimental Dermatology*, 31(5), 634–637. doi:10.1111/j.1365-2230.2006.02182.x
- [198] Topical Treatment of Cutaneous Leishmaniasis: A Case Treated with A Glucantime-Based Lotion Experienced in Ecuador and A Mini Review ARCHIVES OF MEDICAL AND CLINICAL RESEARCH - Volume 1; Issue 1, (Jan-Jun, 2021)
- [199] Topical Treatment of Cutaneous Leishmaniasis: A Case Treated with A Glucantime-Based Lotion Experienced in Ecuador and A Mini Review <http://dx.doi.org/10.51941/AMCR.2021.1103>
- [200] New developments in the treatment of cutaneous leishmaniasis DOI: 10.4103/1995-7645.345944
- [201] Dar MJ, Din FU, GMJDD K. Sodium stibogluconate loaded nano-deformable liposomes

- for topical treatment of leishmaniasis: macrophage as a target cell. 2018;25(1):1595–606.
pmid:30105918
- [202] Therapeutic advances in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: A review <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009099>
- [203] Rajabi O, Layegh P, Hashemzadeh S, Khoddami M. Topical liposomal azithromycin in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Dermatol. Ther.* . 2016;29:358–63.
- [204] Effect of Adjunctive Topical Liposomal Azithromycin on Systemic Azithromycin on Old World Cutaneous Leishmaniasis: A Pilot Clinical Study [10.22037/ijpr.2020.113710.14445](https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.113710.14445)
- [205] Marcolino, L. M. C., Pereira, A. H. C., Pinto, J. G., Mamone, L. A., & Strixino, J. F. (2021). CELLULAR AND METABOLIC CHANGES AFTER PHOTODYNAMIC THERAPY IN LEISHMANIA PROMASTIGOTES. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 35, 102403. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102403
- [206] Asilian, A., & Davami, M. (2006). Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clinical and Experimental Dermatology*, 31(5), 634–637. doi:10.1111/j.1365-2230.2006.02182.x
- [207] Photosensibilisateurs pour la thérapie photodynamique (PDT) des cancers : impact des modifications structurales sur leur interaction avec des membranes Donia Essaid
- [208] Akbari, M., Oryan, A., & Hatam, G. (2021). Immunotherapy in treatment of leishmaniasis. *Immunology Letters*, 233, 80–86. doi:10.1016/j.imlet.2021.03.011
- [209] Neumayr, A. L. C., Morizot, G., Visser, L. G., Lockwood, D. N. J., Beck, B. R., Schneider, S., ... Blum, J. A. (2013). Clinical aspects and management of cutaneous leishmaniasis in rheumatoid patients treated with TNF- α antagonists. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 11(6), 412–420. doi:10.1016/j.tmaid.2013.05.003
- [210] Zanger, P., Kötter, I., Kremsner, P. G., & Gabrysch, S. (2012). Tumor necrosis factor alpha antagonist drugs and leishmaniasis in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*,

18(7), 670–676. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03674.x

- [211] Successful therapy of chronic, nonhealing murine cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate and gamma interferon depends on continued interleukin-12 production <https://doi.org/10.1128/iai.65.8.3225-3230.1997>
- [212] Kolde, G., Luger, T., Sorg, C., & Sunderkötter, C. S. (1996). Successful Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Using Systemic Interferon-Gamma. *Dermatology*, 192(1), 56–60. doi:10.1159/000246316
- [213] Buates S., Matlashewski GJT. Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463: efficacy and mode of action. *J Infect Dis.* 1999;179(6):1485–94. pmid:10228071
- [214] Dockrell D, Kinghorn G. Imiquimod and resiquimod as novel immunomodulators. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(6):751–5. pmid:11733457
- [215] Hengge U, Benninghoff B, Ruzicka T, MJTLid G. Topical immunomodulators—progress towards treating inflammation, infection, and cancer. 2001;1(3):189–98. pmid:11871495
- [216] Arevalo I, Ward B, Miller R, Meng T-C, Najjar E, Alvarez E, et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. 2001;33(11):1847–51. pmid:11692295
- [217] Miranda-Verastegui C, Tulliano G, Gyorkos TW, Calderon W, Rahme E, Ward B, et al. First-line therapy for human cutaneous leishmaniasis in Peru using the TLR7 agonist imiquimod in combination with pentavalent antimony. 2009;3(7):e491. pmid:19636365
- [218] Miranda-Verástegui C, Llanos-Cuentas A, Arevalo I, Ward B., Matlashewski G. Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis.* 2005;40(10):1395–403. pmid:15844060
- [219] Khalili G, Dobakhti F, Mahmoudzadeh Niknam H, Khaze V, Partovi F. Immunotherapy with Imiquimod increases the efficacy of Glucantime therapy of *Leishmania major* infection. *Iran J Immunol.* 2011;8(1):45–51. pmid:21427495

- [220] Firooz A, Khamesipour A, Ghoorchi MH, Nassiri-Kashani M, Eskandari SE, Khatami A, et al. Imiquimod in combination with meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis: a randomized assessor-blind controlled trial. 2006;142(12):1575–9. pmid:17178983
- [221] Vaccination in Leishmaniasis: A Review Article Published online 2021 Dec 20. doi: 10.52547/ibj.26.1.35
- [222] Spath GF, Epstein L, Leader B, Singer SM, Avila HA, Turco SJ, Beverley SM. Lipophosphoglycan is a virulence factor distinct from related glycoconjugates in the protozoan parasite *Leishmania major*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000;97(16):9258–9263.
- [223] Ilg T, Stierhof YD, Craik D, Simpson R, Handman E, Bacic A. Purification and structural characterization of a filamentous, mucin-like proteophosphoglycan secreted by *Leishmania* parasites. The journal of biological chemistry. 1996;271(35):21583–21596
- [224] Adler S, Theodor O. The distribution of sandflies and leishmaniasis in Palestine, Syria and Mesopotamia. Annals of tropical medicine and parasitology. 1929;23(2):269–306.
- [225] Sundar S, Singh B. Identifying vaccine targets for anti-leishmanial vaccine development. Expert review of vaccines . 2014;13(4):489–505
- [226] Khamesipour A, Rafati S, Davoudi N, Mahboudi F, Modabber F. Leishmaniasis vaccine candidate for development: a global overview. The Indian journal of medical research. 2006;123(3):423–438
- [227] Selvapandiyan A, Duncan R, Debrabant A, Lee N, Sreenivas G, Salotra P, et al. Genetically modified live attenuated parasites as vaccines for leishmaniasis. Indian journal of medical research. 2006;123:455–66
- [228] Mitchell G F, Handman E, Spithill T W. Vaccination against cutaneous Leishmaniasis in mice using nonpathogenic cloned promastigotes of *Leishmania major* and importance of route of injection. Australian journal of experimental biology and medical science. 1994;62(2):145–153.

- [229] Gorczynski RM. Immunization of susceptible BALB/c mice against *Leishmania braziliensis*: II Use of temperature-sensitive avirulent clones of parasite for vaccination purposes. *Cellular immunology*. 1985;94(1):11–20.
- [230] Rivier D, Shah R, Bovay P, Mauel J. Vaccine development against cutaneous leishmaniasis. Subcutaneous administration of radioattenuated parasites protects CBA mice against virulent *Leishmania major* challenge. *Parasite immunology*. 1993;15(2):35–46
- [231] Kimsey PB, Theodos CM, Mitchen TK, Turco SJ, Titus RG. An avirulent lipophosphoglycan-deficient *Leishmania major* clone induces CD4+ T cells which protect susceptible BALB/c mice against infection with virulent *L. major* *Infection and immunity*. 1993;61(12):5205–2513.
- [232] Daneshvar H, Coombs GH, Hagan P, Phillips RS. *Leishmania mexicana* and *Leishmania major*: attenuation of wild-type parasites and vaccination with the attenuated lines. *The journal of infectious diseases*. 2003;187(10):1662–1668.
- [233] Protective immunity and vaccination against cutaneous leishmaniasis *Sec. Microbial Immunology* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00128>
- [234] Palatnik de Sousa CB, Borojevic R, Previato JO, Mendonca-Previato L. Inhibition of *Leishmania donovani* promastigote internalization into murine macrophages by chemically defined parasite glycoconjugate. *Infection and immunity*. 1989;57(3):754–763.
- [235] Rachamim N, Jaffe CL. Pure protein from *Leishmania donovani* protects mice against both cutaneous and visceral leishmaniasis. *Journal of immunology*. 1993;150(6):2322–2331.
- [236] Alarcon JB, Waine GW, McManus DP. DNA vaccines: technology and application as anti-parasite and anti-microbial agents. *Advances in parasitology*. 1999;42:343–410.
- [237] Restifo NP, Ying H, Hwang L, Leitner WW. The promise of nucleic acid vaccines. *Gene therapy*. 2000;7(2):89–92.

Serment d'Hippocrate

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

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 092

تطور داء الليشمانيا الجلدي عند الأطفال: بيانات الأدب والمستجدات العلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيدة كليتي نسيمة

المزادة في : 02 شتنبر 1997 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الحشوية ، الطفل ، الجلوكاتيم ، ذبابة الرمل ، البروتوزوان ، البنتاميدين ، الأمفوتريسين ب

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس و مشرف

السيدة بنجلون الضخامة بدر السعود

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة نور مكاوي

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة إيمان زينب

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة وفاء عطوف

أستاذة في علم المناعة